



2026 Том / Volume XIV

№ 1

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

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

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

**Фармакология и клиническая
фармакология**

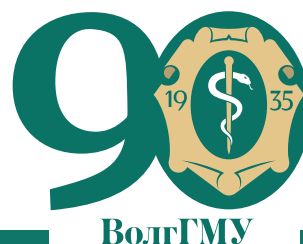
Pharmacology and Clinical
Pharmacology

**Информационные технологии
в фармации**

Information Technologies
in Pharmacy

**Организация и экономика
фармацевтического дела**

Organization and Economy
of Pharmacy



ВолгГМУ



Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске П. MD, профессор, г. Страсбург, Франция

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

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Казань, Россия

Сомасундарам С. MD, Россия / Индия

Ответственный секретарь: Мищенко Е.С., кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Лебединская Т.М., г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко М.А., г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ВОЛГГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ).

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

Адрес издательства и редакции: 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

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

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

www.pharmpharm.ru

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

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная. Подписано в печать 27.02.2026; выход в свет 03.04.2026

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

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

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

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

Volume XIV, Issue 1, 2026

The mass media registration certificate

ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

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

Editorial Board

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

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

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

Iwona Wawer PhD, Professor, Warsaw (Poland)

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

Pascal Bousquet MD, PhD, Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino MD, PhD, Professor, Genoa, Italy

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

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

Somasundaram Subramanian MD, Russia/India

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

Translator: Tatiana M. Lebedinskaya, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Marina A. Dotsenko, Pyatigorsk, Russia

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

Publisher and editors office address: 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

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

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

www.pharmpharm.ru

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

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

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

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



© Volgograd State Medical University, 2026

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

© Authors, 2026

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>В.И. Петров, И.С. Кулакова, В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова, И.Д. Безуглов, А.С. Игнатова</i> Фармакотерапия эндометриоза: баланс безопасности, эффективности и приверженности к лечению4	<i>V.I. Petrov, I.S. Kulakova, V.S. Gorbatenko, O.V. Shatalova, I.D. Bezuglov, A.S. Ignatova</i> Pharmacotherapy of Endometriosis: Balancing of Safety, Efficacy, and Adherence to Treatment.....4
<i>Т.Н. Эриванцева, А.В. Алехин</i> Ландшафт биотехнологических инноваций: анализ патентного портфеля, действующего на территории Российской Федерации, за период с 2005 по 2024 гг.....18	<i>T.N. Erivantseva, A.V. Alekhin</i> Landscape of biotechnological innovations: Analysis of the patent portfolio operating in the Russian Federation for the period from 2005 to 2024.....18
<i>Д.И. Шишкалов, В.В. Артемьева, И.Н. Зилфикаров, Е.В. Авдеева, В.А. Куркин</i> Лекарственное растительное сырье и фитопрепараты в терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей31	<i>D.I. Shishkalov, V.V. Artemyeva, I.N. Zilfikarov, E.V. Avdeeva, V.A. Kurkin</i> Medicinal plant raw materials and phytopreparations in the therapy of chronic infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract.....31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

<i>Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, С.В. Тришина, Е.С. Габитова, Н.Д. Вашикмадзе, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова</i> Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа81	<i>E.A. Lukina, R.V. Ponomarev, S.V. Trishina, E.S. Gabitova, N.D. Vashakmadze, G.A. Karkashadze, L.S. Namazova-Baranova</i> Interim results of the first stage of a multicenter open multi-cohort study of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of veranafusp alfa in adult patients with mucopolysaccharidosis type II.....81
<i>Е.В. Кузубова, Ю.В. Степенко, А.И. Радченко, А.О. Румянцева, М.А. Ржевская, А.А. Апостол, Н.С. Жунусов, А.Ю. Адонина, Е.Б. Артюшкова, О.С. Гудырев, Л.В. Корокина</i> Терапевтический потенциал HSP70 в коррекции когнитивного дефицита и его влияние на образование бета-амилоида при болезни Альцгеймера97	<i>E.V. Kuzubova, Yu.V. Stepenko, A.I. Radchenko, A.O. Rumyantseva, M.A. Rzhetskaya, A.A. Apostol, N.S. Zhunusov, A.Y. Adonina, E.B. Artyushkova, O.S. Gudyrev, L.V. Korokina</i> Therapeutic potential of HSP70 in correcting cognitive deficits and its effect on beta-amyloid formation in Alzheimer's Disease.....97
<i>А.А. Андреев-Андриевский, В.С. Щербаклова, С.В. Другова, М.А. Машкин, А.А. Наризжняк, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Л.И. Щербаклова, И.Н. Дьякова, П.А. Подлесная, Ю.Г. Казаишвили, П.А. Белый, К.Я. Заславская</i> Сравнительное исследование эффективности и безопасности лекарственных препаратов тирзепатида при метаболическом синдроме109	<i>A.A. Andreev-Andrievsky, V.S. Shcherbakova, S.V. Drugova, M.A. Mashkin, A.A. Narizhnyak, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, L.I. Shcherbakova, I.N. Dyakova, P.A. Podlesnaya, Yu.G. Kazaishvili, P.A. Belyy, K.Ya. Zaslavskaya</i> Comparative study of the efficacy and safety of tirzepatide drugs in metabolic syndrome.....109

УДК 615.036.8



Фармакотерапия эндометриоза: баланс безопасности, эффективности и приверженности к лечению

В.И. Петров¹, И.С. Кулакова^{1,2}, В.С. Горбатенко¹, О.В. Шаталова¹, И.Д. Безуглов¹, А.С. Игнатова¹

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Общество с ограниченной ответственностью «ДОЧКИ-МАТЕРИ»,
Россия, 400087, г. Волгоград, ул. Невская, д. 2

E-mail: iraida97@mail.ru

Получена 15.10.2025

После рецензирования 03.12.2025

Принята к печати 17.12.2025

Цель. Проведение комплексного анализа клинико-фармакологической эффективности прогестинов (дидрогестерона, диеногеста и норэтистерона ацетата) для терапии эндометриоза путем систематизации данных об их фармакодинамических, фармакокинетических характеристиках и профиле безопасности для оптимизации выбора персонализированной терапевтической стратегии.

Материалы и методы. Поиск литературы проводили среди рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), когортных исследований и метаанализов за период с 1958 по 2025 гг. в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary.ru.

Результаты. Установлено, что диеногест, дидрогестерон и норэтистерона ацетат демонстрируют сопоставимую эффективность в снижении интенсивности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Диеногест показал эффективность, сравнимую с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, но с лучшим профилем переносимости. Дидрогестерон проявлял наилучший профиль безопасности с минимальным влиянием на метаболические параметры. Норэтистерон ацетат показал сопоставимую с диеногестом эффективность, но с более выраженными андрогенными эффектами. Определены ключевые фармакологические особенности, влияющие на профиль безопасности препаратов, а также обоснована необходимость персонализированного подхода к выбору терапии. Основным ограничением является недостаточное количество прямых сравнительных исследований различных прогестинов.

Заключение. Все рассмотренные прогестины являются эффективными средствами терапии эндометриоза, однако имеют различные профили безопасности, что предопределяет необходимость индивидуального выбора препарата с учетом особенностей пациентки и сопутствующей патологии. Перспективными направлениями будущих исследований являются проведение крупных многоцентровых РКИ, разработка алгоритмов персонализированного выбора терапии и изучение долгосрочных эффектов лечения.

Ключевые слова: эндометриоз; прогестины; диеногест; дидрогестерон; норэтистерона ацетат; агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; комбинированные оральные контрацептивы; хроническая тазовая боль; клиническая эффективность; безопасность

Список сокращений: аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; АМК — аномальные маточные кровотечения; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; CGRP — кальцитонин-ген-связанный пептид; СYP3A4 — фермент системы цитохрома P450; ESHRE — Европейское общество репродукции человека и эмбриологии; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; FSI — индекс женской сексуальной функции; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ИЛ-1 β — интерлейкин-1 бета; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МРТ — магнитно-резонансная томография; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted, или CCL5) — хемокин; SF-36 (Short Form-36) — опросник для оценки качества жизни; УЗИ — ультразвуковое исследование, СХТБ — синдром хронической тазовой боли.

Для цитирования: В.И. Петров, И.С. Кулакова, В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова, И.Д. Безуглов, А.С. Игнатова. Фармакотерапия эндометриоза: баланс безопасности, эффективности и приверженности к лечению. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):4-17. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-4-17

© В.И. Петров, И.С. Кулакова, В.С. Горбатенко, О.В. Шаталова, И.Д. Безуглов, А.С. Игнатова, 2026

For citation: V.I. Petrov, I.S. Kulakova, V.S. Gorbatenko, O.V. Shatalova, I.D. Bezuglov, A.S. Ignatova. Pharmacotherapy of Endometriosis: Balancing of Safety, Efficacy, and Adherence to Treatment. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):4-17. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-4-17

Pharmacotherapy of Endometriosis: Balancing of Safety, Efficacy, and Adherence to Treatment

V.I. Petrov¹, I.S. Kulakova^{1,2}, V.S. Gorbatenko¹, O.V. Shatalova¹, I.D. Bezuglov¹, A.S. Ignatova¹

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

² Dochki-materi Clinics,
2 Nevskaya Str., Volgograd, Russia, 400087

E-mail: iraida97@mail.ru

Received 15 Oct 2025

After peer review 03 Dec 2025

Accepted 17 Dec 2025

The aim. To conduct a comprehensive analysis of the clinical and pharmacological efficacy of progestins (dydrogesterone, dienogest, and norethisterone acetate) for the treatment of endometriosis by systematizing data on their pharmacodynamic, pharmacokinetic characteristics, and safety profile to optimize the selection of a personalized therapeutic strategy.

Materials and methods. The search of the literature was conducted regarding randomized controlled trials (RCTs), cohort studies, and meta-analyses for the period from 1958 to 2025 from the PubMed, Cochrane Library, and eLibrary.ru databases.

Results. It was found that dienogest, dydrogesterone, and norethisterone acetate demonstrates comparable efficacy in reducing the intensity of endometriosis-associated pelvic pain. Dienogest showed efficacy comparable to gonadotropin-releasing hormone agonists with a better tolerability profile. Dydrogesterone exhibited the best safety profile with minimal impact on metabolic parameters. Norethisterone acetate showed efficacy comparable to dienogest, but with more pronounced androgenic effects. Key pharmacological features affecting the safety profile of drugs were identified, and the need for a personalized approach to the choice of therapy was justified. The main limitation is the insufficient number of direct comparative studies of various progestins.

Conclusion. All the progestins considered are effective treatments for endometriosis, but have different safety profiles, which determines the need for individual drug selection, taking into account the patient's characteristics and concomitant pathology. Promising areas for future research include conducting large multi-center RCTs, developing algorithms for personalized therapy selection, and studying the long-term effects of treatment.

Keywords: endometriosis; progestins; dienogest; dydrogesterone; norethisterone acetate; gonadotropin-releasing hormone agonists; combined oral contraceptives; chronic pelvic pain; clinical efficacy; safety

Abbreviations: GnRH agonists — gonadotropin-releasing hormone agonists; AUB — abnormal uterine bleeding; VAS — visual analog scale; CGRP — calcitonin gene-related peptide; CYP3A4 — cytochrome P450 enzyme system; ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology; TNF- α — tumor necrosis factor alpha; FSH — follicle-stimulating hormone; FSFI — Female Sexual Function Index; IL-8 — interleukin-8; IL-1 β — interleukin-1 beta; COCs — combined oral contraceptives; LH — luteinizing hormone; MRI — magnetic resonance imaging; NSAIDs — nonsteroidal anti-inflammatory drugs; RCTs — randomized controlled trials; RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted, or CCL5) — chemokine; SF-36 (Short Form-36) — quality of life assessment questionnaire; CPPS — chronic pelvic pain syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) представляет собой одну из наиболее значимых проблем в гинекологической практике. Согласно глобальным оценкам, ее распространенность среди женщин репродуктивного возраста достигает 25%, при этом от 40 до 87% случаев связаны с эндометриозом [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эндометриоз диагностируется у каждой десятой женщины, что соответствует приблизительно 190 млн (10–15%) лиц в возрасте от 15 до 49 лет. Важно отметить, что на долю пациенток с эндометриозом приходится 40–50% всех случаев женского бесплодия [2].

В 2020 году M. Ghiasi и соавт. провели обзор глобальной распространенности эндометриоза в период с января 1989 по июнь 2019 гг. Из 28 научных работ в 17 приводилась оценка

распространённости эндометриоза среди женщин с бесплодием, которая составила 27% в выборке из 8172 человек. В 11 исследованиях изучалась распространённость эндометриоза среди женщин с СХТБ, которая составила 29% в выборке из 5104 человек. В общей когорте, которая включала более 14 млн женщин, наблюдается значительный разброс в оценках распространённости эндометриоза по географическим регионам: в Африке — от 0,2 до 48%, в Австралии — от 3,4 до 3,7%, в Америке — от 0,7 до 70%, в Азии — от 1 до 72%, в Европе — от 0,8 до 70%. Существенным ограничением этого обзора является сложность диагностики эндометриоза, что затрудняет определение истинной распространённости заболевания в популяции [3].

Рост регистрируемых случаев эндометриоза обусловлен комплексом факторов, среди которых

ключевую роль играют совершенствование методов диагностики, повышение уровня осведомленности медицинских работников о клинических проявлениях заболевания. Значительное увеличение числа случаев в сочетании с ростом информированности пациенток о влиянии эндометриоза на репродуктивную функцию способствует расширению мирового рынка терапии данной патологии. Объем мирового рынка лечения эндометриоза в 2024 году оценивается в 1,6 млрд долларов США, а к 2034 году ожидается его рост до 5,4 млрд долларов США при среднегодовом темпе роста 13,3%¹.

Эндометриоз представляет собой колоссальную медицинскую проблему в Российской Федерации, наносящую существенный демографический и социально-экономический ущерб. Одним из наиболее значимых осложнений данной патологии является бесплодие, приводящее к ежегодному снижению репродуктивного потенциала, оцениваемого приблизительно в 14 365 нерожденных детей. Современные методы гормональной терапии могут снизить потенциальные демографические потери примерно на 2212 случаев в год. Однако на сегодняшний момент при использовании данного метода лечения рождаются только 536 детей, что указывает на частичную реализацию терапевтического потенциала. Социально-экономический аспект заболевания характеризуется значительными потерями в сфере работоспособности населения, достигающими 33,0 млн дней временной нетрудоспособности в год. Применение гормональной терапии могло бы обеспечить снижение данного показателя на 5,4 млн дней, однако фактическое снижение не превышает 1,1 млн дней. Учитывая приведенные данные, экономический ущерб от патологии достигает 553 млрд рублей в год. Потенциальная гормональная терапия может уменьшить потери на 93,2 млрд рублей, однако фактическое снижение составляет лишь 19,1 млрд рублей. Также анализ данных показывает, что прием препаратов всеми нуждающимися пациентами может дополнительно снизить экономический ущерб на 15,9 млрд рублей [4].

Проблема диагностики эндометриоза обусловлена частым бессимптомным течением заболевания, что затрудняет оценку его реальной распространенности. Учитывая многообразие клинических проявлений, патология остается одной из наиболее социально и демографически значимых заболеваний, что определяет необходимость

¹ Endometriosis Treatment Market Size, By Disease Type, By Treatment Type, By Drug Class, By Administration Method, By Distribution Channel, 2025–2034; Global Market Insights Inc. – 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/endometriosis-treatment-market-2>

применения мультидисциплинарного подхода к ее лечению и диагностике².

Эндометриоз предопределяется наличием эстрогензависимых, прогестеронрезистентных эндометриодных очагов за пределами полости матки. Несмотря на множество гипотез относительно этиологии и патогенеза, ключевые звенья включают системную и локальную гиперэстрогемию, резистентность к прогестерону, неоангиогенез, нейрогенез и сниженный апоптоз. Эти изменения вызывают хроническую воспалительную реакцию, часто приводящую к эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Характер боли значительно варьируется: у менструирующих пациенток наблюдаются циклические и нециклические боли, сопровождающиеся дисхезией, дизурией, дисменореей и диспареунией [5]. Эндометриодные очаги имеют собственную сосудистую структуру и иннервируются сенсорными и вегетативными волокнами, обеспечивая афферентный доступ к периферическим и центральным болевым путям. Однако очаги не являются единственной причиной боли, так как ее интенсивность и продолжительность не коррелируют с их количеством, локализацией или тяжестью заболевания.

Стоит отметить, что эндометриоз представляет собой хроническое эстрогензависимое воспалительное заболевание, приводящее к хронизации тазовой боли и требующее пожизненного непрерывного лечения [6]. Несмотря на многолетние исследования, вопросы диагностики и лечения эндометриоза по-прежнему остаются сложными и актуальными как для врачей, так и для пациентов. Не до конца изученные патофизиологические механизмы и разнообразие клинических фенотипов затрудняют оценку опубликованных данных и выбор адекватной тактики ведения пациентов [7]. На сегодняшний день не существует единого метода лечения, — ни хирургического, ни медикаментозного — который продемонстрировал бы однозначное превосходство в эффективности. Современная терапия эндометриоз-ассоциированной тазовой боли направлена на системное или местное подавление выработки эстрогена и воспаления, а также ингибирование пролиферации. Лечение должно быть персонализированным и учитывать тяжесть заболевания, симптомы и репродуктивные планы пациентки [8].

ЦЕЛЬ. Проанализировать клинико-фармакологическую эффективность прогестинов (дидрогестерона, диеногеста и норэтистерона ацетата) для терапии эндометриоза на основе

² Клинические рекомендации. Эндометриоз. Российское общество акушеров-гинекологов // Рубрикатор клинических рекомендаций, 2024. – 62 с. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/259_2

данных об их фармакодинамических, фармакокинетических характеристиках и профиле безопасности для оптимизации выбора персонализированной терапевтической стратегии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён поиск клинических исследований в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary.ru. В качестве ключевых запросов использовали: «дидрогестерон», «диеногест», «норэтистерон», «норэтиндрон», «прогестины», «гестагены», «эндометриоз», «хроническая тазовая боль» «синдром хронической тазовой боли» и их комбинации, а также их англоязычные эквиваленты: «didrogesteron», «dienogest», «norethisterone», «norethindrone», «progestins», «gestagens», и «endometriosis», «chronic pelvic pain». Поиск, проведённый по нескольким научным базам данных, позволил идентифицировать в общей сложности 726 подходящих исследований, включающих как оригинальные статьи, так и обзорные работы. Поиск проводился за период 1958–2025 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогестины в терапии эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома

В соответствии с действующими международными и российскими клиническими рекомендациями, прогестины являются препаратами первой линии терапии эндометриоза при легком или умеренном болевом синдроме³. Сообщается, что они уменьшают или устраняют болезненные симптомы примерно у 90% пациенток [9]. Различные формы прогестинов (пероральные, инъекционные, внутриматочные, подкожные имплантаты) широко используются для лечения эндометриоза. Терапия прогестинами является более предпочтительным вариантом по сравнению с обычно используемыми нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые не меняют течение заболевания и не идеальны для длительного применения из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Актуальные на сегодняшний момент клинические рекомендации «Эндометриоз» 2024 года в числе средств гормональной терапии рассматривают агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). АГнРГ занимают важное место в ведении пациенток с распространёнными

и инфильтративными формами заболевания, как после хирургического вмешательства, так и при подтвержденном диагнозе. Однако их длительное применение ограничено рядом побочных эффектов, включая нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства, а также негативное влияние на минеральную плотность костей. В связи с этим терапия аГнРГ продолжительностью свыше шести месяцев требует обязательного назначения «add-back-терапии» («терапии прикрытия»)⁴.

Что касается КОК, на основании данных исследований [10, 11], указаны такие цели применения как контрацепция, эмпирическое лечение и профилактика рецидивов после оперативных вмешательств. Несмотря на обширную доказательную базу, подтверждающую лечебно-профилактические свойства КОК и их многолетнее мировое использование при генитальном эндометриозе, вопрос о назначении эстроген-гестагенных средств остается предметом активных дискуссий. С развитием методов малоинвазивной хирургии, позволяющих раньше и точнее диагностировать патологию, появились сведения о потенциально негативном влиянии приема КОК на течение глубокого инфильтративного и экстрагенитального эндометриоза. Неблагоприятные эффекты связывают с несколькими факторами: присутствием эстрогенного компонента в составе КОК, развитием «прогестерон-резистентности» в очагах эндометриоза, а также с традиционным циклическим режимом их приема. Отмечено, что купирование болевого синдрома на фоне приема КОК может приводить к отсрочке постановки точного диагноза и снижать эффективность последующего хирургического лечения из-за «маскировки» типичных симптомов заболевания [12].

Доказано, что прогестины подавляют действие эстрогена, замедляя рост эндометриоидной ткани, а также обладают противовоспалительным, антипролиферативным и антиангиогенным действием. На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что прогестины — высокоэффективные и финансово доступные препараты с долгосрочной безопасностью и отсутствием эстроген-дефицитных побочных эффектов [8, 13].

В систематическом обзоре M.N. D'Alterio с соавт. установлено, что прогестины эффективно купируют боль и улучшают качество жизни, однако лечение должно быть персонализированным и учитывать состояние пациентки, необходимость операции и планирование беременности [14]. При выраженном болевом синдроме или отсутствии эффектов от предыдущих методов может назначаться терапия

³ ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis Guideline // European Society of Human Reproduction and Embryology, 2022. – 192 p. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline>

⁴ Клинические рекомендации. Эндометриоз. Российское общество акушеров-гинекологов // Рубрикатор клинических рекомендаций, 2024. – 62 с.

второй линии — агНРГ, однако их применение ограничено из-за потенциальных серьезных побочных эффектов. В клинической практике эффективность и профиль побочных эффектов всех гормональных препаратов индивидуальны, и поиск подходящей терапии часто является эмпирическим⁵. Среди гестагенов, зарегистрированных в России для лечения эндометриоза, наиболее изучены дидрогестерон, норэтистерон и диеногест, обладающие разным профилем безопасности и возможностью персонализации терапии.

Эти препараты обеспечивают регресс эндометриодных очагов при длительном применении. Высокое сродство диеногеста, и в меньшей степени норэтистерона, не только к прогестероновым, но и стероидным рецепторам, провоцирует риск возникновения нежелательных реакций. Из-за чего вследствие низкой приверженности пациенток к соблюдению режима приема препарата из-за побочных эффектов — лечение становится клинически неэффективным и небезопасным, что способствует рецидиву заболевания. Отсутствие у дидрогестерона в сравнении с другими прогестинами связи со стероидными рецепторами, а также высокая селективность к прогестероновым рецепторам снижает риск нежелательных реакций, повышает безопасность и приверженность терапии. Это позволяет купировать болевой синдром, улучшить качество жизни, снизить риск самостоятельного отказа от приема препаратов и последующих рецидивов эндометриоза, улучшить субъективную оценку клинического эффекта, что необходимо с учетом долгосрочной терапии [15].

Первой линией терапии, особенно у пациенток с легким и умеренным болевым синдромом, принято считать прогестины с уровнем доказательности 1a. Препараты вызывают ряд фармакологических эффектов, которые оказывают влияние на патогенетические звенья развития эндометриоза, а также обладают системным и местным воздействием на эндометрий⁶. Взаимодействие между прогестинами и тканями-мишенями проходит через специальные гестагенные рецепторы, расположенные как на плазматической мембране, так и внутри клетки. Участки связывания реализуют быстрые, занимающие миллисекунды, и медленные, длящиеся до 1 часа, специфические биологические эффекты гестагенов, которые делают эту группу лекарственных средств препаратами выбора для терапии первой линии при эндометриозе. Основными задачами являются индуцирование

ановуляции и гипоестрогении, что способствует децидуализации и ацикличности как нормального, так и внематочного эндометрия. Данные эффекты реализуются с помощью различных молекулярных механизмов. Механизм действия гестагенов при эндометриозе является комплексным и реализуется на нескольких уровнях (Рис. 1). На системном уровне они подавляют активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что приводит к супрессии циклических гормональных колебаний и снижению выработки эстрадиола. Непосредственно в очагах эндометриоза гестагены индуцируют процесс децидуализации стромального компонента с последующей атрофией патологической ткани. Дополнительно они вызывают секреторную трансформацию железистого эпителия, что в совокупности и обуславливает регресс эндометриодных гетеротопий. Еще одним механизмом является конкурентное связывание с рецептором эстрогена и антиэстрогенное действие. Подавление синтеза простагландина E₂ приводит к активации апоптоза и угнетению клеточной пролиферации и неоваскуляризации. Активируя 17β-гидростероиддегидрогеназу типа 2, гестагены снижают уровень активности эстрадиола, преобразуя его в менее активный эстрон [16].

Рассматривая различные прогестины с точки зрения эффективности и безопасности терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, необходимо учитывать различия в структуре молекул, аффинности к рецепторам и особенностях фармакокинетики. Идеальный прогестин должен быть агонистом прогестероновых рецепторов и не обладать активностью в отношении андрогенных, минералокортикоидных, эстрогеновых и глюкокортикоидных рецепторов. Оценка активности прогестинов обычно проводится на доклиническом этапе исследований с применением животных моделей. Далее рассмотрим основные прогестины доступные для лечения эндометриоза в Российской Федерации.

Дидрогестерон применяется с 1960-х годов для лечения нарушений менструального цикла, эндометриоза и невынашивания беременности. Является ретропрогестероном, близким по структуре и свойствам к натуральному прогестерону [17]. Структурные особенности обеспечивают высокую селективность к прогестероновым рецепторам при практическом отсутствии агонистического влияния на другие стероидные рецепторы. Ключевое преимущество — выраженный прогестагенный эффект без побочных реакций, характерных для других прогестинов [18].

С одной стороны, дидрогестерон обладает низкой биодоступностью, с другой стороны ключевым преимуществом данного препарата

⁵ ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis Guideline // European Society of Human Reproduction and Embryology; 2022. – 192 p.

⁶ Там же.

является метаболизм без участия системы цитохрома P450. У дидрогестерона короткий период полувыведения и отсутствуют активные метаболиты, что в совокупности может требовать назначения препарата 2 раза в сутки.

Диеногест (или 17 α , цианометил, 17 β , гидроксид, эстра, 4,9, диен, 3,1) — это производное 19-нортестостерона, селективный прогестин 4 поколения [19]. Отличительной особенностью молекулы является дополнительная двойная связь между 9 и 10 атомами углерода, а также отсутствие этинильного радикала у 17-го атома, вместо которого находится цианометильный радикал. Благодаря этим структурным модификациям диеногест сочетает в себе фармакологические свойства 19-норпрогестинов и производных прогестерона. Он оказывает влияние на ключевые факторы транскрипции, такие как AEBP1, HOXB6, KLF2 и RORB. Механизм действия препарата основан на подавлении цитокинов в строме клеток слизистой оболочки тела матки, что обеспечивает сильное прогестагенное и умеренное эстрогенподавляющее действия, а также противовоспалительные, антипролиферативные и антиангиогенные свойства без значительных андрогенного, минералокортикоидного или глюкокортикоидного эффектов [20–22].

К другим преимуществам препарата можно отнести высокую биодоступность при приеме в таблетированной форме, короткий период полувыведения, селективность к рецепторам прогестерона и отсутствие взаимодействия с глобулином, связывающим половые стероиды. Отмечается, что диеногест особенно подходит пациенткам с отсроченными репродуктивными планами, так как не обладает негативным воздействием на овариальный резерв и обеспечивает защиту яичниковой ткани [23]. Диеногест является слабым ингибитором для CYP2C19 и CYP3A4 и может замедлять метаболизм других препаратов, повышая их концентрацию и увеличивая риск побочных эффектов. Активные метаболиты диеногеста длительно циркулируют в плазме, обеспечивают высокую эффективность при однократном приеме и выводятся преимущественно с калом, поэтому является препаратом выбора у пациентов с нарушением функции почек [19].

Норэтистерона ацетат является производным 19-нортестостерона 2 поколения, представителем многочисленной группы синтетических прогестинов — производных тестостерона [24]. Модификация молекулы тестостерона уменьшила андрогенную активность, но тем не менее, данный препарат обладает выраженной аффинностью к андрогенным рецепторам [25]. Отмечаются положительные эффекты приема этого препарата, такие как: уменьшение выраженности СХТБ,

дисменореи и диспареунии. Среди отрицательных эффектов можно отметить дислипидемии, увеличение массы тела в связи с метаболическими нарушениями, гиперинсулинемии при длительном использовании небольших доз [26]. Андрогенные свойства обуславливают ряд неблагоприятных клинических проявлений: акне, гирсутизм, задержка жидкости в организме. При применении высоких доз данного прогестина возникает повышение индекса атерогенности и увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений [27]. Норэтистерон ацетат является пролекарством, при всасывании подвергается первичному метаболизму в печени, метаболит обладает высокой биодоступностью. Препарат циркулирует в плазме преимущественно в связанной с белками форме. В метаболизме норэтистерона ацетата участвует фермент CYP3A4, поэтому возможны межлекарственные взаимодействия с индукторами и ингибиторами данного фермента. Период выведения от 8 до 12 часов позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Выводится в основном с мочой в виде конъюгатов. Сравнительная фармакологическая характеристика прогестинов представлена в таблице 1.

Клиническая эффективность прогестинов

Для предотвращения рецидивов эндометриоза необходима длительная терапия у женщин, не планирующих беременность. Прогестины значительно различаются по стоимости, при этом недорогие средства также должны применяться в качестве первой линии терапии [28, 29].

Как известно дидрогестерон широко применяется в терапии эндометриоза, благодаря своему профилю безопасности, а также уникальной способности не подавлять овуляцию. Однако его использование сопровождается рядом проблем в доказательной базе, которые ограничивают однозначные выводы о его эффективности. Эти проблемы включают недостаточное количество крупных рандомизированных исследований, ограниченное количество работ, сравнивающих эффективность разных прогестинов, а также их противоречивость, что добавляет неопределённости в выводах. На сегодняшний день отсутствуют достоверные предикторы индивидуального ответа пациентов и эффективности того или иного прогестина, что приводит к ошибочной интерпретации неэффективности препарата в целом.

В одном из последних метаанализов было включено 14 исследований, сравнивающих дидрогестерон с плацебо, летрозолом, гестриноном, агНРГ- α лейпролидом, даназолом, норэтистероном ацетатом и депо-медроксипрогестерона ацетатом,

а также коагуляцией эндометриодных очагов; с отсутствием лечения после оперативного вмешательства. Установлено, что 5 исследованиях для дидрогестерона не применялся сравнительный анализ. Имеются минимальные доказательства эффективности и безопасности дидрогестерона при лечении эндометриоза из-за ограниченного количества рандомизированных контролируемых исследований. На основании имеющихся данных сделан вывод о том, что дидрогестерон может иметь некоторые преимущества перед гестриноном, агнРГ и другими терапевтическими вмешательствами при лечении эндометриоза. Однако к этому выводу следует относиться с осторожностью [30].

Оценка эффективности дидрогестерона при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли проводилась в ряде исследований. Результаты проспективного российского исследования, выполненного в 2018–2021 гг. на базе гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, свидетельствуют об эффективности дидрогестерона в терапии СХТБ. В рамках работы проведена оценка эффективности различных методов консервативного лечения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома до проведения лапароскопической верификации диагноза. В исследуемой группе из 115 пациенток зафиксирована высокая частота рецидивирования заболевания — 52% (61 случай), что было связано с нерациональным применением лекарственных средств и низкой приверженностью лечению. Также анализ предшествующей терапии показал, что 24% пациенток (28 человек) получали КОК без соответствующих показаний, 35% (40 человек) — нестероидные противовоспалительные средства, 25% (29 человек) — другие препараты, назначенные специалистами смежного профиля. У 20 пациенток (17%) терапия отсутствовала, что приводило к прогрессированию заболевания и требовало хирургического вмешательства. Само исследование проводилось в три этапа. На первом этапе после получения информированного добровольного согласия выполнялось предоперационное обследование, включавшее оценку интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), клинико-инструментальную диагностику и лапароскопическое вмешательство. На втором этапе осуществлялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала для подтверждения диагноза. Третий этап включал динамическое наблюдение в послеоперационном периоде с оценкой отдаленных результатов через 6 и 12 месяцев. Программа мониторинга предусматривала анализ динамики болевого синдрома, показателей

качества жизни (SF-36 (Short Form-36) — опросник для оценки качества жизни), сексуальной функции (шкала FSFI (Female Sexual Function Index индекс женской сексуальной функции), регистрацию осложнений, рецидивов заболевания и случаев наступления беременности у пациенток с бесплодием. Применение комбинированной тактики, включающей хирургическое лечение с последующей длительной противорецидивной терапией дидрогестероном, продемонстрировало через 12 месяцев статистически значимое уменьшение выраженности симптомов эндометриоза ($p < 0,0001$) и улучшение показателей качества жизни ($p < 0,05$) [31].

Аналогичное исследование, проведенное в Индии, включавшее 98 пациенток, также демонстрирует высокую клиническую эффективность препарата. Пациенткам назначали дидрогестерон 10 или 20 мг/сут в тяжелых случаях перорально с 5 по 25 дни менструального цикла в течение 3–6 месяцев с оценкой каждые 3 месяца. СХТБ значительно уменьшилась ($p = 0,05$) со среднего исходного балла $1,24 + 1,01$ до $0,87 + 0,86$ (снижение на 29%) после первого месяца лечения. К концу шестого цикла лечения уменьшение СХТБ в сравнении с начальным уровнем составило 95, 87 и 85% соответственно, улучшение симптомов эндометриоз-ассоциированной тазовой боли наблюдалось у 71% пациенток [32].

Благодаря широкому и продолжительному использованию дидрогестерона в мировой практике, а также его доступности на рынке накоплен внушительный клинический опыт его применения. Долго оставался открытым вопрос сравнительной эффективности непрерывного режима терапии с дозами от 10 до 30 мг/сутки и пролонгированного циклического режима терапии (с 5 по 25 дни менструального цикла) в купировании эндометриоз-ассоциированной тазовой боли и повышения уровня качества жизни пациенток. В рамках проспективного observationalного многоцентрового исследования «ОРХИДЕЯ», включавшего 350 женщин и выполненного в условиях реальной клинической практики в медицинских центрах России, изучались клинические эффекты терапии дидрогестероном у пациенток с эндометриозом в зависимости от режима применения. Участницы получали препарат по одной из двух стандартных схем: 10 мг — 2–3 раза в сутки в непрерывном режиме или в пролонгированном циклическом режиме с 5 по 25 дни менструального цикла. В ходе работы предусматривалось три визита: исходный, через 3 и 6 месяцев терапии. Было установлено, что оба режима приёма — как пролонгированный циклический, так и непрерывный — способствовали достоверному снижению интенсивности СХТБ,

улучшению качества жизни и повышению сексуального благополучия. Среднее изменение показателей боли составило -3,3 (стандартное отклонение [SD]=±2,2; $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем) для пациенток, получавших пролонгированный циклический режим терапии, и -3,0 (SD=±2,2; $p < 0,0001$ по сравнению с исходным уровнем) для пациенток, получавших непрерывный режим терапии, статистически значимые различия между группами отсутствовали [33]. Результаты исследования демонстрируют эффективность терапии в лечении эндометриоза.

Особый интерес представляет диеногест с хорошо изученной доказательной базой. Препарат является эффективным средством для длительного лечения всех фенотипов эндометриоза, а также послеоперационной терапии. К преимуществам диеногеста относится минимальное воздействие на метаболические параметры. Данный прогестин имеет минимальное влияние на белковый, липидный и углеводный виды обмена. В работе Л.В. Адамян было доказано, что прием диеногеста позволяет отказаться от использования НПВС при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. В ходе исследования группу из 24 пациенток возрастной категории от 18 до 45 лет с подтвержденным гистологически диагнозом эндометриозом в период с 2021 по 2022 г., разделили на подгруппы по 12 человек. Первая группа получала прогестин в дозировке 2 мг/сут; вторая группа НПВС — ибупрофен. Всем женщинам было проведено оперативное лечение малоинвазивным доступом, выбор которого зависел от расположения очагов эндометриоза. Дальнейшие наблюдения пациенток позволили выявить значительное снижение интенсивности боли в области таза по шкале ВАШ в 1-й группе: слабая — у 2 (16,67%), умеренная — у 7 (58,33%), сильная — у 3 (25%), а также улучшение качества жизни в сексуальной сфере. Во 2-й группе, девушки, принимавшие НПВС при болевом синдроме, не отметили положительных изменений в процессе лечения, интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ составила: слабая — у 3 (25%), умеренная — у 5 (41,67%), сильная — у 4 (33,3) [34].

В систематическом обзоре А. Саму и соавт. провели анализ 36 РКИ. Авторы пришли к выводу, что наилучший результат по снижению СХТБ через 3 месяца показало применение диеногеста (0,94), КОК (0,782), а также элаголикса (0,38). Лекарственными средствами, больше всего подходящими для снижения СХТБ, через 6 месяцев терапии стала группа агНРГ (0,75), внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел (0,73) и диеногест (0,65). Однако, составляя рейтинг препаратов по p -баллу (p -score), наилучший результат по снижению СХТБ через 3 месяца

показали агНРГ (0.63) и элаголикс (0.54), а через 6 месяцев — дезогестрел (0.94) и КОК (0.91) [35].

В рандомизированном исследовании КОК, содержащих 2 мг диеногеста или 1,5 мг 17 β -эстрадиола и 2,5 мг номегестрола ацетата, более выраженное улучшение качества жизни и сексуальной функции по шкалам SF-36 ($p < 0,01$) и FSFI ($p < 0,006$), были у женщин, получавших КОК с диеногестом. [36] В исследовании, сравнивавшем норэтистерон ацетат и диеногест, последний показал более высокую эффективность, а также более низкий риск побочных эффектов [37]. В работах, оценивающих эффективность между прогестином и агНРГ, продемонстрирована сопоставимая эффективность в терапии СХТБ [22,38].

Сравнивая побочные эффекты между диеногестом и агНРГ, лечение первым значительно увеличивает частоту кровянистых выделений ($p=0,0007$) и прибавку в весе ($p=0,03$), однако, отмечена более низкая частота эстроген-дефицитных состояний в форме приливов и сухости влагалища ($p=0,0006$) [39]. Стоит отметить, что при приблизительно сопоставимом уровне облегчения СХТБ, прогестин обеспечивает значительно меньшую гипозэстрогению и деминерализацию.

В то время как диеногест демонстрирует высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, важное место в терапии эндометриоза занимает и другой синтетический прогестин — норэтистерона ацетат. Анализ исследований, посвящённых применению данного препарата, позволяет провести сравнительную оценку его терапевтической ценности.

В исследовании Р. Vercellini с соавт., включающем 190 пациенток, проводилось сравнение стандартных доз норэтистерона ацетата 2,5 мг один раз в сутки и диеногеста 2 мг один раз в сутки. Прогестины назначали с 1 дня менструального цикла в непрерывном режиме, результаты анализировали после 6 месяцев приема. Эффективность оценивали с помощью разработанной шкалы неменструальных тазовых болей. Препараты показали сопоставимую эффективность в снижении интенсивности болевого синдрома. Доля удовлетворенных и очень удовлетворенных женщин составила 71% в группе норэтистерона ацетата и 72% в группе диеногеста. Применение последнего не было связано со статистически значимым улучшением общего обезболивания, психологического состояния, сексуальной функции или качества жизни, связанного со здоровьем. Лечение хорошо переносилось 58% женщин в группе норэтистерона ацетата по сравнению с 80% участниц группы диеногеста. Авторы исследования предполагают, что определённые преимущества диеногеста над норэтистероном ацетатом в их исследовании получены в связи с низкой дозировкой последнего [26].

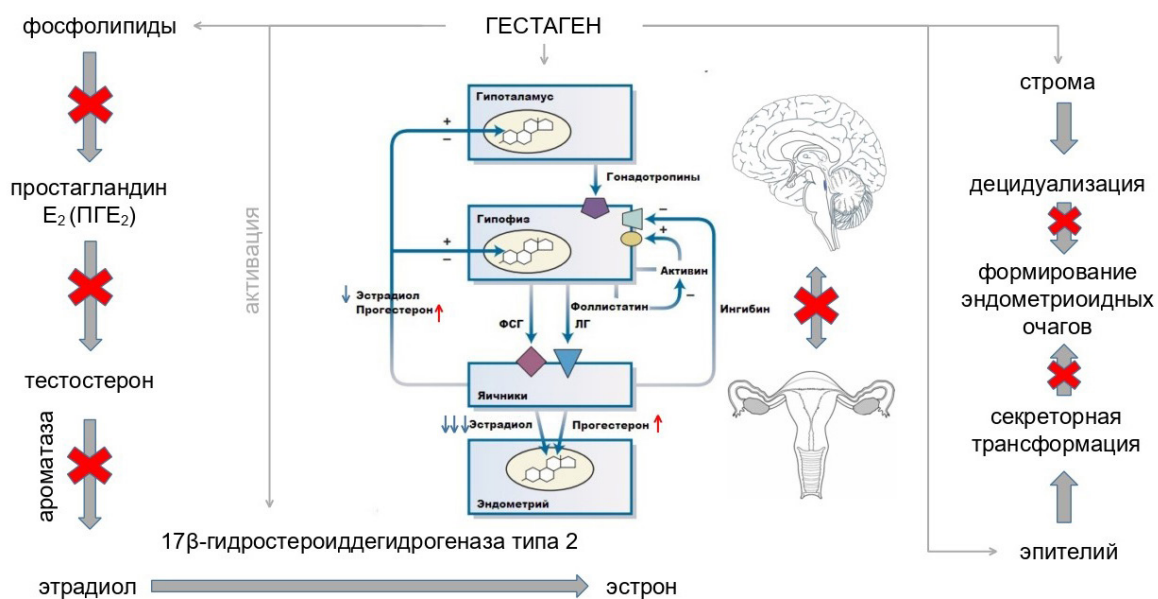


Рисунок 1 – Механизм действия прогестинов.

Таблица 1 – Фармакокинетика и фармакологические эффекты прогестинов

Показатель	Дидрогестерон	Диеногест	Норэтистерона ацетат
Фармакокинетика*			
Химическая классификация	Синтетический аналог прогестерона	Производное нортестостерона	Производное 19-нортестостерона
Пролекарство	Нет	Нет	Да
Биодоступность	Низкая 28%	Высокая 91%	Высокая 60%
Метаболизм с участием P450 (CYP450)	Нет	Да	Да
Активные метаболиты	Нет	Да	Да
Период полувыведения, ч	5–7	9–10	8–12
Выведение	Моча 70%	Преимущественно кал	Моча — 60%, кал — 40%
Фармакологические эффекты [24]			
Антиэстрогенная активность	Эффективная	Умеренно эффективная	Эффективная
Антиандрогенная активность	Умеренно эффективная	Эффективная	Неэффективная
Антиминералокортикоидная активность	Умеренно эффективная	Неэффективная	Неэффективная
Эстрогенная активность	Неэффективная	Умеренно эффективная	Эффективная
Андрогенная активность	Неэффективная	Неэффективная	Эффективная
Глюкокортикоидная активность	Неэффективная	Неэффективная	Неэффективная

Примечание: * — данные о фармакокинетических параметрах взяты из официальных инструкций к лекарственным препаратам, которые представлены на сайте grls.minzdrav.gov.ru

Таблица 2 – Побочные эффекты прогестинов*

Показатель	Дидрогестерон	Диеногест	Норэтистерон
Репродуктивная система			
Подавление овуляции	Да	Да	Да
Аномальные маточные кровотечения	Нет	Да	Да
Аменорея	Нет	Умеренная частота	Нет
Функциональные кисты яичников	Да	Да	Да
Масталгия	Низкая частота	Низкая частота	Умеренная частота
Обмен веществ			
Влияние на липидный профиль	Минимальное/нейтральное	Умеренное	Значительное
Влияние на углеводный обмен	Минимальное	Минимальное	Умеренное
Риск прибавки веса, задержки жидкости	Минимальный	Умеренный	Умеренный/Высокий
Нервная система			
Головные боли	Минимальные	Да	Да
Перепады настроения	Минимальные	Да	Да
Снижение либидо	Минимальное	Минимальное	Умеренное
Кожные реакции			
Акне	Нет	Минимально	Умеренное
Гирсутизм	Нет	Минимально	Минимально

Примечание: * — таблица составлена с помощью источников [20, 26, 33, 35–37, 45].

В исследовании Т.В. Gurbuz и соавт. проведена оценка эффективности и безопасности диеногеста и норэтистерона ацетата у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. В группу диеногеста 2 мг в сутки набрали 40 пациенток, в группу норэтистерона ацетата 5 мг в сутки набрали 30 пациенток. Выраженность боли оценивали по шкале ВАШ перед началом лечения, затем через 6 и 12 месяцев. Безопасность оценивали по распространённости побочных эффектов и готовности продолжать принимать препарат на протяжении всего периода лечения. Препараты показали сопоставимую эффективность в снижении боли по шкале ВАШ. Пациентки в группе диеногеста достоверно чаще и раньше прерывали курс лечения, чем пациентки из группы норэтистерона ацетата. На шестом месяце в группе норэтистерона ацетата было 23 пациентки, а в группе диеногеста — 21, при этом 16 пациенток в группе норэтистерона ацетата и 18 пациенток в группе диеногеста завершили лечение. Профили побочных эффектов были сопоставимы, однако процент выбывших из исследования через шесть месяцев был выше в группе диеногеста (47,5% vs 23,3%; $p=0,026$). Авторы исследования сделали вывод, что норэтистерон ацетат может быть эффективной альтернативой терапии диеногестом [40].

В ретроспективном когортном исследовании Т.В. Gurbuz и соавт., проведённом в Италии, изучали долгосрочные эффекты лечения ретроагинального эндометриоза. Лечение норэтистерона ацетатом завершили 103 женщины, период наблюдения — 5 лет, первичной конечной точкой была удовлетворённость терапии после 5 лет применения. Более 68% женщин, завершивших исследование, были удовлетворены или очень удовлетворены приемом препарата. Побочные эффекты были причиной отказа от продолжения лечения у 38,1% (16 женщин). По мнению авторов исследования, норэтистерона ацетат является оптимальным препаратом для долгосрочного лечения ретроагинального эндометриоза с учетом его низкой стоимости и благоприятного фармакологического профиля [41].

Исследование S. Ferrero и соавт. включало 40 пациенток с подтверждённым колоректальным эндометриозом. Двенадцатимесячный курс терапии норэтистероном привел к значительному уменьшению болевого синдрома, дискинезии и глубокой диспареунии. После использования прогестина на протяжении 12 месяцев, отмечалось снижение выраженности болевого синдрома — $3,5 \pm 1,6$ баллов ($p < 0,001$), дисхенезии и глубокой диспареунии. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению частоты дисменореи и циклических ректальных кровотечений [42].

Безопасность и побочные эффекты прогестинов

Ренессанс повторного научного и клинического интереса к дидрогестерону произошел после получения первых

ожидаемых побочных эффектов на прогестины с андрогенной, глюкокортикостероидной и минералокортикоидной активностью. Именно такие распространённые нежелательные реакции как прибавка в весе, эмоциональная лабильность, снижение либидо, сыпь, гирсутизм вызывают низкую комплаентность пациенток к лечению и становятся частой причиной несоблюдения режима лечения и, соответственно, неэффективности терапии, а также рецидива эндометриоза. Побочные эффекты прогестинов представлены в таблице 2.

Установлено, что высокая эффективность дидрогестерона при относительно низкой дозировке минимизирует нежелательные реакции, характерные для большинства прогестинов. Также важно помнить, что для обеспечения эффекта в условиях возможной прогестерон резистентности, связь гестагена с рецепторами должна быть выше, чем у эндогенного прогестерона [15]. Безусловно, дидрогестерон — это метаболический нейтральный препарат, который несёт минимум побочных эффектов. Норэтистерона ацетат обладает слабой андрогенной активностью и может вызывать гирсутизм, акне, а также оказывать негативное влияние на липидный профиль. Препарат надёжно подавляет секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

В изученных нами работах как при краткосрочном, так и длительном приеме диеногеста, пациентки также сталкивались с появлением нежелательных реакций. Согласно результатам объединённого анализа четырёх исследований, проведённых в рамках Европейской исследовательской программы, наиболее распространёнными нежелательными явлениями при приёме диеногеста, были головная боль, дискомфорт в области молочных желёз, акне, подавленное настроение, тошнота и увеличение массы тела [44].

В исследовании В. Cho и соавт. наиболее часто встречающимися побочными эффектами стали аномальные маточные кровотечения (АМК) у 129 (4,14%) пациенток, увеличение массы тела у 80 (2,57%) пациенток, головные боли у 38 (1,22%) пациенток. При анализе причин возникновения нежелательных лекарственных реакций, авторы пришли к выводу, что у пациентов с аллергией в анамнезе риск их возникновения при комбинированной терапии или получении сопутствующего лечения был в разы выше по сравнению с её отсутствием [20].

В работе F. LaTorre и соавт. проводилось исследование длительного лечения диеногестом на срок 36 месяцев. В первый осмотр после начала приема диеногеста через 12 месяцев из 114 пациентов у 23% наблюдались прорывные кровотечения, из которых у 52% были мажущие выделения, у 38% — слабые кровотечения, а у 10% — умеренные кровотечения; 22 пациентки

(19%) отказались от приема препарата. Среди известных причин прекращения лечения отмечены: побочные эффекты (36%), неэффективность (27%), комбинация неэффективности и побочных эффектов (23%), желание забеременеть (9%) и поиск средств контрацепции (5%). После 36 месяцев наблюдения среди нежелательных реакций, по причине которых прекращалось лечение диеногестом, наиболее частыми были: неудовлетворительная контрацепция, снижение полового влечения, сухость влагалища и перепады настроения. В среднем лечение прекращалось через 7,2 месяца. Наиболее частыми зарегистрированными побочными эффектами были задержка жидкости (29,3%), увеличение массы тела (26% при среднем значении 2,0 кг), АМК (22,9%), болезненность груди (20,7%), вздутие живота (18,7%), перепады настроения (17,4%), головная боль (16,3%), снижение сексуального влечения (15,2%), сухость влагалища (15,2%), приливы (10,9%), акне (10,8%), выпадение волос (9,8%), бессонница (8,7%), себорея (6,6 %) и гирсутизм (6,6%) [45].

P. Vercellini с соавт. провели сравнение стандартных доз норэтистерона ацетата 2,5 мг один раз в день и диеногеста 2 мг один раз в день у 180 участниц исследования. С точки зрения нежелательных лекарственных реакций, в обеих группах была сопоставимая частота возникновения. Однако, в среднем женщины в 2 раза чаще отмечали прибавку в весе принимая норэтистерона ацетат — 28 пациенток ($n=89$), чем в группе диеногеста — 14 женщин ($n=85$)%. Кровянистые выделения отмечали 22% пациентов в группе норэтистерона ацетата и 16% в группе диеногеста. По истечении 6 месяцев лечения 24 пациентки из 90 женщин в группе норэтистерона были очень довольны своим лечением, 40 — были довольны, 1 — ни доволен, ни недоволен, 15 — были недовольны и 10 — очень недовольны. В группе диеногеста составили: 45 из 90 пациенток — очень довольны, 20 — довольны, 1 (1%) — ни доволен, ни недоволен, 14 — недовольны и 10 — очень недовольны [26].

На современном этапе выбор лечебной стратегии является комплексным и должен базироваться на тщательной оценке не только клинического статуса, но и переносимости препаратов, сенсibilизации к прогестерону и анализа профиля безопасности [46, 47]. Также клиницистам рекомендуется учитывать обратимые и необратимые побочные эффекты при определении того, какая терапия может быть наиболее подходящей для отдельных групп пациентов [48, 49]. Таким образом, учитывая многофакторный характер эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, критически важным компонентом долгосрочной терапевтической стратегии является систематический мониторинг и управление профилем безопасности терапии

прогестинами, что позволяет обеспечить устойчивый контроль над заболеванием при сохранении высокого качества жизни пациенток [50].

Ограничения обзора

Проведённое исследование имеет несколько важных ограничений, которые могут повлиять на интерпретацию и обобщение полученных результатов.

1. Ограничение дизайна и методологии.

Авторами проведён несистематический обзор, что является главным ограничением данного исследования. Отличительным преимуществом систематического обзора является воспроизводимость результатов и прозрачность методологии. В нашем случае выбор пал в сторону нарративного обзора, так как исследования, включенные в данную работу, были чрезвычайно гетерогенны. В разных статьях применялись различные критерии для установления диагноза эндометриоз и оценки результатов его лечения.

2. Небольшие исследования и ретроспективный дизайн.

Значительное количество исследований носило ретроспективный характер и небольшую выборку пациентов. Крупные фармакоэпидемиологические исследования, оценивающие эффективность того или иного препарата в долгосрочной перспективе, — отсутствуют.

3. Противоречивость результатов.

В результатах разных исследований в части безопасности и приверженности были выявлены существенные противоречия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний момент дидрогестерон представляет собой один из стратегических вариантов лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, особенно в определённых группах населения с дислипидемиями, сахарным диабетом, ожирением. Препарат не оказывает негативного влияния на липидный профиль, так как не снижает уровень липопротеинов высокой плотности, что крайне важно для пациенток с уже существующим риском сердечно-сосудистых заболеваний, не ухудшает чувствительность тканей к инсулину и оказывает минимальное влияние на углеводный обмен, что делает его безопасным вариантом лечения для женщин с сахарным диабетом или высоким риском его развития. Для пациенток с ожирением или у тех, у кого повышен риск тромбозомболических осложнений, дидрогестерон является более предпочтительной альтернативой прогестинам с высокой тромбогенной активностью. Таким образом, дидрогестерон представляет собой препарат первой линии терапии для пациенток высокой группы риска, не ухудшая метаболические нарушения.

Как уже говорилось ранее, его ключевое отличие от других прогестинов в молекулярном строении, обеспечивающем безопасность, метаболическую нейтральность и минимальные побочные эффекты, необходимые для длительной терапии. Высокий профиль безопасности дидрогестерона является ключевым преимуществом в долгосрочном лечении эндометриоза. Несмотря на это, все имеющиеся прогестины сегодня занимают своё заслуженное место в симптоматическом и патогенетическом лечении СХТБ и других симптомов, вызванных эндометриозом. Необходимы крупные многоцентровые РКИ для уточнения режимов применения дидрогестерона, дозировок, продолжительности лечения, сравнения с другими прогестинами и возможности комбинации с иными препаратами, эффективными при лечении эндометриоза. Важно разработать алгоритм, позволяющий проводить более персонализированную терапию с учетом возможных побочных эффектов.

Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии

(ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology), выбор конкретного прогестина для терапии эндометриоза должен определяться именно индивидуальным профилем побочных эффектов каждого препарата. Данный подход представляет ключевое направление для оптимизации долгосрочного лечения заболевания. Внедрение в клиническую практику принципов персонализированного выбора прогестинов позволяет существенно повысить приверженность пациенток лечению и улучшить качество их жизни. Стратегия оптимизации терапии должна включать: тщательную оценку индивидуальных факторов риска развития побочных реакций и сопутствующей патологии женщин, регулярный мониторинг переносимости лечения на протяжении всего курса терапии, своевременную коррекцию схемы лечения при возникновении побочных эффектов, а также учет репродуктивных планов. Реализация данного подхода, рекомендованного ESHRE, способствует достижению оптимального баланса между эффективностью и переносимостью терапии, что является залогом успешного долгосрочного контроля заболевания.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа не имела финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Петров В.И. — определение концепции, пересмотр и редактирование текста статьи; Кулакова И.С., Горбатенко В.С. — сбор данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи; Безуглов И.Д. — сбор данных, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи; Игнатова А.С. — сбор данных, написание черновика рукописи; Шаталова О.В. — руководство, пересмотр и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Missmer S.A., Tu F.F., Agarwal S.K., Chapron C., Soliman A.M., Chiuev S., Eichner S., Flores-Caldera I., Home A.W., Kimball A.B., Laufer M.R., Leyland N., Singh S.S., Taylor H.S., As-Sanie S. Impact of endometriosis on life-course potential: a narrative review // *Int J Gen Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 9–25. DOI: 10.2147/IJGM.S261139
- Taylor H.S., Kotlyar A.M., Flores V.A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, No. 10276. – P. 839–852. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5
- Ghiasi M., Kulkarni M.T., Missmer S.A. Is endometriosis more common and more severe than it was 30 years ago? // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2020. – Vol. 27, No. 2. – P. 452–461. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.11.018
- Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта применения гормональной терапии при эндометриозе и аномальных маточных кровотечениях // *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ.* – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 82–113. DOI: 10.33029/2411-8621-2022-8-1-82-113 EDN: VCNEQY
- Ярмолинская М.И., Сейидова Ч.И., Пьянкова В.О. Современная тактика назначения медикаментозной терапии генитального эндометриоза // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – Т. 4. – С. 55–62. DOI: 10.18565/aig.2021.4.55-62 EDN: BCPQJT
- Alonso A., Gunther K., Maheux-Lacroix S., Abbott J. Medical management of endometriosis // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2024. – Vol. 36, No. 5. – P. 353–361. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000983
- Carneiro M.M. Deciding on the appropriate pharmacotherapy for the treatment of endometriosis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2023. – Vol. 24, No. 1. – P. 1–5. DOI: 10.1080/14656566.2022.2113383
- Mitchell J.B., Chetty S., Kathrada F. Progestins in the symptomatic management of endometriosis: a meta-analysis on their effectiveness and safety // *BMC Womens Health.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 526. DOI: 10.1186/s12905-022-02122-0
- Gezer A., Oral E. Progestin therapy in endometriosis // *Womens Health (Lond).* – 2015. – Vol. 11, No. 5. – P. 643–652. DOI: 10.2217/whe.15.42

10. Flyckt R., Kim S., Falcone T. Surgical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain // *Semin Reprod Med.* – 2017. – Vol. 35, No. 01. – P. 54–64. DOI: 10.1055/s-0036-1597306
11. Razzi S., Luisi S., Ferretti C., Calonaci F., Gabbanini M., Mazzini M., Petraglia F. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2007. – Vol. 135, No. 2. – P. 188–190. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.08.002
12. Ярмолинская М.И., Адамян Л.В. Гормональные контрацептивы и эндометриоз: современный взгляд на проблему // *Проблемы репродукции.* – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 39–45. DOI: 10.17116/repro20202603139
13. Kiesel L., Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century // *Climacteric.* – 2019. – Vol. 22, No. 3. – P. 296–302. DOI: 10.1080/13697137.2019.1578743
14. D'Alterio M.N., Saponara S., Agus M., Lagana A.S., Noventa M., Loi E.S., Feki A., Angioni S. Medical and surgical interventions to improve the quality of life for endometriosis patients: a systematic review // *Gynecological Surgery.* – 2021. – Vol. 18, No. 1. – P. 1–14. DOI: 10.1186/s10397-021-01096-5
15. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Габидуллина Р.И., Дубровина С.О., Козаченко А.В., Подзолкова Н.М., Сметник А.А., Тапильская Н.И., Уварова Е.В., Ших Е.В., Ярмолинская М.И. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов // *Акушерство и гинекология.* – 2023. – Т. 5. – С. 159–176. DOI: 10.18565/aig.2023.132
16. Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Роль гестагенов в лечении эндометриоза // *Проблемы эндокринологии.* – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 54–61. DOI: 10.14341/probl8742
17. Rižner T.L., Brožič P., Doucette C., Turek-Etienne T., Muller-Vieira U., Sonneveld E., van der Burg B., Böcker C., Husen B. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone *in vitro* // *Steroids.* – 2011. – Vol. 76, No. 6. – P. 607–615. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.043
18. Colombo D., Ferraboschi P., Prestileo P., Toma L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2006. – Vol. 98, No. 1. – P. 56–62. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.07.009
19. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Фармакологические свойства гестагенов // *Фарматека.* – 2003. – № 8. – С. 33–41.
20. Cho B., Roh J.W., Park J. et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study // *Reprod Sci.* – 2020. – Vol. 27, No. 4. – P. 905–915. DOI: 10.1007/s43032-019-00094-5
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 101, No. 4. – P. 927–935. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
22. Jeng C.J., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15, No. 6. – P. 767–773. DOI: 10.1517/14656566.2014.888414
23. Gokmen B.S., Selcuki N.F.T., Aydin A., Bahat P.Y., Akça A. Effects of Dienogest Therapy on Endometriosis-Related Dysmenorrhea, Dyspareunia, and Endometrioma Size // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, No. 1. – P. e34162. DOI: 10.7759/cureus.34162
24. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W., Thijssen J.H. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas.* – 2008. – Vol. 61, No. 1-2. – P. 171–180. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013
25. Chwalisz K., Surrey E., Stanczyk F.Z. The hormonal profile of norethindrone acetate: rationale for add-back therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in women with endometriosis // *Reprod Sci.* – 2012. – Vol. 19, No. 6. – P. 563–571. DOI: 10.1177/1933719112438061
26. Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A., Alberico D., Dhouha D., Somigliana E. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 105, No. 3. – P. 734–743.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
27. Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception // *Steroids.* – 2011. – Vol. 76, No. 7. – P. 636–652. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.03.001
28. Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S. Progesterone receptor status predicts clinical response to progestin treatment in women with endometriosis // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 103, No. 12. – P. 4561–4568. DOI: 10.1210/jc.2018-01227
29. Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi D., Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2018. – Vol. 51. – P. 68–91. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015
30. Peng C., Huang Y., Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet.* – 2021. – Vol. 304, No. 1. – P. 231–252. DOI: 10.1007/s00404-020-05900-z
31. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Констанденкова А.С., Граматикова А.Г., Изоркина В.А., Григорян А.Э., Федосова Д.В., Исмогулова А.Б. Анализ эффективности различных методов ведения пациенток с эндометриозом и обоснование длительной персонализированной противорецидивной терапии дидрогестероном в рамках стратегии их комбинированного лечения // *Проблемы репродукции.* – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 102–111. DOI: 10.17116/repro202430021102
32. Trivedi P., Selvaraj K., Das Mahapatra P., Srivastava S., Malik S. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone // *Gynecological Endocrinology.* – 2007. – Vol. 23, No. S1. – P. 73–76. DOI: 10.1080/09513590701669583
33. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Дубровина С.О., Баранов И.И., Беженарь В.Ф., Козаченко А.В., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Ярмолинская М.И., Олофссон Я.И. Пролонгированный циклический и непрерывный режимы применения дидрогестерона эффективны для уменьшения хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом: результаты исследования «ОРХИДЕЯ» // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 6–16. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194
34. Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Киселев С.И., Арсланян К.Н., Чернецова А.С. Оценка эффективности диеногеста в терапии хронической тазовой боли у больных эндометриозом // *Проблемы репродукции.* – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 51–56. DOI: 10.17116/repro20232902151 EDN: KRVDGV

35. Samy A., Taher A., Sileem S.A., Abdelhakim A.M., Fathi M., Haggag H., Ashour K., Ahmed S.A., Shareef M.A., AlAmodi A.A., Keshta N.H.A., Shatat H.B.A.E., Salah D.M., Ali A.S., El Kattan E.A.M., Elsherbini M. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 50, No. 1. – P. 101798. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101798
36. Caruso S., Cianci A., Iraci Sareri M., Panella M., Caruso G., Cianci S. Randomized study on the effectiveness of norgestrel acetate plus 17 β -estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain // *BMC Women's Health.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 146. DOI: 10.1186/s12905-022-01737-7
37. Atlihan U., Yavuz O., Ata C., Avsar H.A., Erkilinc S. Effects of dienogest treatment on endometrioma-related clinical symptoms and endometrioma size: retrospective cohort study // *Front Med (Lausanne).* – 2025. – Vol. 12. – P. 1581661. DOI: 10.3389/fmed.2025.1581661
38. Andres M.P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // *Arch Gynecol Obstet.* – 2015. – Vol. 292, No. 3. – P. 523–529. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6
39. Muzii L., Di Tucci C., Galati G., Carbone F., Palaia I., Bogani G., Perniola G., Tomao F., Kontopantelis E., Di Donato V. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Reprod Sci.* – 2023. – Vol. 30, No. 11. – P. 3135–3143. DOI: 10.1007/s43032-023-01266-0
40. Gurbuz T.B., Aslan K., Kasapoglu I., Muzii L., Uncu G. Norethindrone acetate versus dienogest for pain relief in endometriosis related pain: A randomized controlled trial // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2025. – Vol. 310. – P. 113940. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2025.113940
41. Morotti M., Venturini P.L., Biscaldi E., Racca A., Calanni L., Vellone V.G., Stabilini C., Ferrero S. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 213. – P. 4–10. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.033
42. Ferrero S., Camerini G., Ragni N., Venturini P.L., Biscaldi E., Remorgida V. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study // *Hum Reprod.* – 2010. – Vol. 25, No. 1. – P. 94–100. DOI: 10.1093/humrep/dep361
43. Kaser D.J., Missmer S.A., Berry K.F., Laufer M.R. Use of norethindrone acetate alone for postoperative suppression of endometriosis symptoms // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2012. – Vol. 25, No. 2. – P. 105–108. DOI: 10.1016/j.jpog.2011.09.013
44. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Schumacher U., Ahlers C., Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program // *Int J Womens Health.* – 2015. – Vol. 7. – P. 393–401. DOI: 10.2147/IJWH.S77202
45. La Torre F., Vannuccini S., Toscano F., Gallucci E., Orlandi G., Manzi V., Petraglia F. Long-term treatment for endometriosis with dienogest: efficacy, side effects and tolerability // *Gynecol Endocrinol.* – 2024. – Vol. 40, No. 1. – P. 2336121. DOI: 10.1080/09513590.2024.2336121
46. Nezhat C., Vang N., Tanaka P.P. Optimal management of endometriosis and pain *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 134, No. 4. – P. 834–839. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003461. Erratum in: *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, No. 5. – P. 1233. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003852
47. Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Пастушенков В.Л., Констанденкова А.С., Кузьмина Н.С., Круглов С.Ю., Граматикова А.Г. Роль сенсibilизации к прогестерону в оптимизации лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли // *Акушерство и гинекология.* – 2023. – Т. 7. – С. 109–118. DOI: 10.18565/aig.2023.73 EDN: RKLIRH
48. Bedaiwy M.A., Allaire C., Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107, No. 3. – P. 537–548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
49. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107. – P. 533–536. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003
50. McNamara H.C., Frawley H.C., Donoghue J.F., Readman E., Healey M., Ellett L., Redington C., Hicks L.J., Harlow K., Rogers P.A.W., Cheng C. Peripheral, central, and cross sensitization in endometriosis-associated pain and comorbid pain syndromes // *Frontiers in Reproductive Health.* – 2021. – Vol. 3. – P. 729642. DOI: 10.3389/frph.2021.729642

АВТОРЫ

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

Кулакова Ираида Сахаветовна — соискатель кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, врач акушер-гинеколог клиники «Дочки-матери». ORCID ID: 0000-0002-2717-8218. E-mail: iraida97@mail.ru

Горбатенко Владислав Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической

фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6565-2566. E-mail: vlad30.03@mail.ru

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

Безуглов Иван Денисович — студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0007-1579-5765. E-mail: i.bezuglov.d@bk.ru

Игнатова Анастасия Сергеевна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0000-1140-5124. E-mail: 9281459863@mail.ru

УДК 608.5; 608.1



Ландшафт биотехнологических инноваций: анализ патентного портфеля, действующего на территории Российской Федерации, за период с 2005 по 2024 гг.

Т.Н. Эриванцева¹, А.В. Алехин^{2,3}

¹ Евразийское патентное ведомство Евразийской патентной организации, 109012, Россия, г. Москва, М. Черкасский пер., д. 2

² Общество с ограниченной ответственностью «УК Фармаклон», Россия, 123610, г. Москва, наб. Краснопресненская, д. 12, помещ. 1542В

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)», Россия, 125039, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, стр. 2

E-mail: ru-patent@mail.ru

Получена 14.09.2025

После рецензирования 25.12.2025

Принята к печати 12.01.2026

Цель. Провести сравнительный анализ долгосрочных тенденций и структурных особенностей патентования в сфере биотехнологий на национальном и региональном уровнях.

Материалы и методы. Исследование основано на данных двух патентных ведомств: Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) и Евразийского патентного ведомства (ЕАПВ) за период с 2005 по 2024 гг. Методология включает количественный анализ патентов с учетом стран-правообладателей и отраслевых направлений биотехнологии.

Результаты. Установлено, что доля биотехнологических патентов составляет 4,68% в Роспатенте и 8,33% в ЕАПВ. Выявлен феномен стратегической двойственности: в РФ российские заявители доминируют (61% патентов), тогда как в ЕАПВ их доля составляет лишь 9%, при этом нерезиденты формируют обширные патентные портфели. Динамика патентной активности демонстрирует четкую корреляцию с внешними факторами: рост активности не российских заявителей в ЕАПВ после 2014 г. и сдвиг отраслевых приоритетов в РФ от медицинских к промышленным биотехнологиям после 2019 г. При этом отечественная патентная активность по данным баз данных Роспатента в последние 5 лет снизилась на 16,5%.

Заключение. Результаты свидетельствуют о системном дисбалансе: Россия реализует преимущественно внутренне-ориентированную патентную стратегию, фокусируясь на внутреннем рынке, и значительно уступает в формировании правовых позиций на евразийском пространстве. Преобладание иностранных патентов, зарегистрированных в ЕАПВ, создает долгосрочные риски для конкурентоспособности российских разработок в регионе. Полученные данные могут быть полезны при разработке государственных программ по повышению конкурентоспособности России в рамках биотехнологических направлений на мировом рынке.

Ключевые слова: патент; патентный портфель; биотехнология; инновации; конкурентоспособность; экономический тренд

Список сокращений: CNIPA — Национальное управление интеллектуальной собственности Китая; EPO — Европейское патентное ведомство; JPO — Патентное ведомство Японии; IP5 — USPTO, EPO, JPO, KIPO и CNIPA; KIPO — Корейское ведомство интеллектуальной собственности; USPTO — Ведомство по патентам и товарным знакам США; ВОИС — Всемирная организация интеллектуальной собственности; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЕАПАТИС — Евразийская патентная информационная система; ЕАПВ — Евразийское патентное ведомство; МПК — Международная патентная классификация; РНК — рибонуклеиновая кислота; Роспатент — Федеральная служба по интеллектуальной собственности; ФИПС — Федеральный институт промышленной собственности.

Для цитирования: Т.Н. Эриванцева, А.В. Алехин. Ландшафт биотехнологических инноваций: анализ патентного портфеля, действующего на территории Российской Федерации, за период с 2005 по 2024 гг. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):18-30. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-18-30

© Т.Н. Эриванцева, А.В. Алехин, 2026

For citation: T.N. Erivantseva, A.V. Alekhin. Landscape of biotechnological innovations: Analysis of the patent portfolio operating in the Russian Federation for the period from 2005 to 2024. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):18-30. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-18-30

Landscape of biotechnological innovations: Analysis of the patent portfolio operating in the Russian Federation for the period from 2005 to 2024

T.N. Erivantseva¹, A.V. Alekhin^{2,3}

¹ Eurasian Patent Office of the Eurasian Patent Organization,
2 M. Cherkassky lane, Moscow, Russia, 109012

² LLC "UK Farmaklon",
12 Krasnopresnenskaya Emb., room 1542V, Moscow, Russia, 123610

³ Bauman Moscow State Technical University (National Research University),
10 Presnenskaya Emb., Bldg. 2, Moscow, Russia, 125039

E-mail: ru-patent@mail.ru

Received 14 Sep 2025

After peer review 25 Dec 2025

Accepted 12 Jan 2026

The aim. To conduct a comparative analysis of long-term trends and structural features of patenting in the field of biotechnology at the national and regional levels.

Materials and methods. The study is based on data from two patent offices: the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) and the Eurasian Patent Office (EAPO) for the period from 2005 to 2024. The methodology includes a quantitative analysis of patent applications with classification by applicant countries and industry areas of biotechnology.

Results. It was found that the share of biotechnological patents is 4.68% in Rospatent and 8.33% in EAPO. The phenomenon of strategic duality was revealed: in the Russian Federation, Russian applicants dominate (61% of patents), while in the EAPO their share is only 9%, while non-residents form extensive patent portfolios there. The dynamics of patent activity demonstrates a clear correlation with external factors: an increase in the activity of non-residents in the EAPO after 2014 and a shift in industry priorities in the Russian Federation from medical to industrial biotechnology after 2019. At the same time, domestic patent activity in Rospatent has decreased by 16.5% the last five years.

Conclusion. The results indicate a systemic imbalance: Russia pursues a predominantly internally oriented patent strategy, focusing on the domestic market, and is significantly inferior in the formation of legal positions in the Eurasian space. The predominance of foreign patents in the EAPO creates long-term risks for the competitiveness of Russian developments in the region. The data obtained can be useful in the development of state programs to improve Russia's competitiveness in the framework of biotechnological areas in the global market.

Keywords: patent; patent portfolio; biotechnology; innovation; competitiveness; economic trend

Abbreviations: CNIPA — China National Intellectual Property Administration; EPO — European Patent Office; JPO — Japan Patent Office; IP5 — USPTO, EPO, JPO, KIPO and CNIPA; KIPO — Korean Intellectual Property Office; USPTO — United States Patent and Trademark Office; WIPO — World Intellectual Property Organization; DNA — deoxyribonucleic acid; EAPATIS — Eurasian Patent Information System; EAPO — Eurasian Patent Office; IPC — International Patent Classification; RNA — ribonucleic acid; Rospatent — Federal Service for Intellectual Property; FIPS — Federal Institute of Industrial Property.

ВВЕДЕНИЕ

Биотехнология пронизывает множество сфер экономики — от здравоохранения и сельского хозяйства до промышленности и экологии [1–3]. Она является одним из ключевых факторов в решении всемирных вызовов, таких как обеспечение продовольственной независимости, повышение качества медицинской помощи и переход к экологически устойчивой экономике [4–6].

В последние годы растет интерес инвесторов во всем мире к сфере биотехнологий [7–9]. Например, если в 2013 г. на рынке США присутствовали около 40 биотехнологических компаний [10–12], то в 2020 г. интерес инвесторов был практически пиковым [13–15]. Так, за первое полугодие 2020 г. биотехнологические компании США привлекли \$9,4 млрд инвестиций, превысив показатель 2018 г. (более \$6,5 млрд). Объем рынка этих технологий

в 2025 г. прогнозируют в \$30,7 млрд, а к 2034 г. — до \$121,9 млрд¹ (среднегодовой темп роста — 14,8%) [16–18].

В России в 2024 году объем рынка биотехнологий составил 440 млрд рублей². В 2025 г. был запущен масштабный Национальный проект «Биоэкономика», призванный создать в стране необходимую инфраструктуру для обработки биосырья, стимулировать разработки инноваций для сельского хозяйства, сферы охраны природы, производства лекарственных препаратов. Его

¹ Рубан С. Взгляд в будущее биотехнологий: тенденции, прогнозы и инвестиции. Финверсия. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.finversia.ru/publication/vzglyad-v-budushchee-biotekhnologii-tendentsii-prognozy-i-investitsii-153366>

² BusinesStat. Анализ рынка биотехнологий в медицине и биофармацевтике в России в 2020–2024 гг., прогноз на 2025–2029 гг.: демо-версия. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://businesstat.ru/images/demo/medbiotech_and_biopharmaceuticals_russia_demo_businesstat.pdf

цель — достижение технологического превосходства в области биоэкономики и 2-кратное сокращение импортозависимости. По прогнозу Центра отраслевой экспертизы (ЦОЭ) Россельхозбанка³ к 2028 г. рынок биотехнологий может вырасти до 700 млрд руб., а к 2036 г. Россия⁴ намерена войти в число ведущих стран в этом секторе [19], для чего создана технологическая платформа «Биоиндустрия и биоресурсы», известная как «БиоТех2030»⁵. Актуальной задачей этих программ видится выявление перспектив, темпов инновационного развития отрасли, повышение эффективности государственной политики, направленной на поддержку инноваций и реализацию программ их развития [22–24].

Оценка действенности таких государственных программ, направленных на стимулирование создания и внедрения инноваций путем их мониторинга с помощью анализа патентной активности, представляется эффективной, способствующей определить то, какие отрасли демонстрируют наибольший прогресс, а какие — замедление развития [25–27]. Так, Всемирная организация интеллектуальной собственности (ВОИС) признает патентную информацию уникальным источником информации, играющим важную роль в стратегических бизнес-планах как для страны, так и для компаний⁶.

В 2024 г. Объединённый исследовательский центр (JRC) Европейской комиссии провёл анализ патентной активности в области растущих биотехнологий [28]. Общая схема исследования представлена на рисунке 1.

В ходе исследования рассматривались патенты, выданные минимум в двух ведомствах консорциума IP5: USPTO (США), EPO (ЕС), JPO (Япония), KIPO (Корея) и CNIPA (Китай)⁷. Все документы были сгруппированы согласно рубрикам Международной патентной классификации (МПК) по четырем направлениям биотехнологий: сельскохозяйственному, промышленному, медицинскому и горизонтальному (применение в различных сферах). Проведенный анализ показал, что биотехнологические патенты составляют около 5% от общего числа патентов, выданных в IP5 за период 2001–2020 гг. При этом более 96% патентов в этой

отрасли касаются разработок в промышленности и медицине. Лидером по числу патентов в области биотехнологий являются США (39% от общего числа патентов на изобретения в этой сфере); на втором месте — Европейский союз (18%, региональные патенты, выданные EPO); на третьем — Китай (10%). Таким образом, результаты проведённых исследований позволяют сформировать картину глобальных мировых трендов в области патентования биотехнологий.

В то же время особенности Российского национального патентного ландшафта в сфере биотехнологии остаются малоизученными. В настоящем исследовании был проведен анализ распределения патентов на изобретения, касающихся биотехнологических направлений, действующих на территории России, выданных Роспатентом и Евразийским патентным ведомством (ЕАПВ) в 2005–2024 гг. Включение в анализ патентов ЕАПВ связано с тем, что на территории России действуют в том числе и патенты, выданные ЕАПВ. Анализ сфокусирован на четырех ключевых направлениях, определённых специалистами Европейской комиссии. Актуальность патентной документации для оценки инновационного потенциала страны и отдельных компаний в этой сфере, выявления рисков чрезмерного проникновения иностранных изобретателей на рынок, обусловлена ее уникальными свойствами, а именно: такая документация структурирована, унифицирована для большинства стран и включает сведения об изобретении, его формуле, описании, чертежах, что облегчает ее изучение исследователями по всему миру, ускоряя поиск данных, анализ трендов и направлений научных исследований конкурентов. Патенты публикуются на ранних стадиях разработки, задолго до их появления на рынке, что позволяет быстро оценить потенциал внедрения инноваций, перспективные рыночные сегменты, риски нарушения прав.

Полезным инструментом поиска нужной информации в патентных документах является МПК. Разработанная ВОИС в 1971 г. МПК прочно укоренилась как самая долговечная патентная классификация⁸. Она служит основой для систематизации патентных документов в более чем 100 государствах, охватывая свыше 75 тысяч рубрик, объединённых в 8 основных разделов. Каждый уровень МПК отражает определенную техническую область, что упрощает поиск и изучение патентной информации [29, 30].

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный анализ долгосрочных тенденций и структурных особенностей патентования в сфере биотехнологий на национальном и региональном уровнях в 2005–2024 гг.

³ Рынок биотехнологий в АПК вырастет до 190 млрд руб. к 2028 году // Россельхозбанк. 2025. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.rshb.ru/news/16052025-000002>

⁴ Носова А. Первый взгляд: в Госсовете обсудили новый нацпроект «Биоэкономика». Объясняем.рф. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://объясняем.рф/articles/useful/v-gossovete-obsudili-novyy-natsproekt-bioekonomika/>

⁵ БИОТЕХ2030. Режим доступа: <http://biotech2030.ru/>

⁶ Изобретая будущее. Публикация ВОИС. Серия «Интеллектуальная собственность для бизнеса». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.wipo.int/export/sites/www/sme/en/documents/guides/customization/inventing_future_ru.pdf,

⁷ IP5. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fiveipooffices.org/home>

⁸ WIPO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.wipo.int/ru/web/classification-ipc/preface>

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ патентов на изобретения, зарегистрированных с 01.01.2005 по 31.12.2024 в Роспатенте и ЕАПВ, с использованием баз данных Федерального института промышленной собственности⁹ (ФИПС) и Евразийской патентно-информационной системы (ЕАПАТИС)¹⁰. Выбор данного периода времени связан с анализом долгосрочных трендов в условиях значительных геополитических изменений. Нижняя граница (2005 г.) выбрана, потому что к этому моменту Евразийская патентная система уже прошла 10-летний этап становления. Проведенное сравнение патентной активности, позволило провести сопоставимый анализ двух систем — национальной (Роспатент) и региональной (ЕАПВ). Верхняя граница (2024 г.) определяется актуальностью данных для формирования современной картины, включая оценку влияния ключевых событий последнего десятилетия, таких как санкционный режим с 2014 г. и пандемия COVID-19. Выбранный период является статистически значимым, что позволяет нивелировать краткосрочные колебания и выявить долгосрочные тренды. Кроме того, именно 20 лет является максимальным сроком действия патента на изобретение.

В рамках выбранного периода число изобретений, связанных с биотехнологией в целом, выявило в базе ФИПС 26805 единиц и 3601 единицу — в базе ЕАПВ (во всех отобранных патентах ЕАПВ Россия указана как страна, на территории которой испрашивается правовая охрана). Их группировку и анализ проводили с использованием классификации по цветам, предложенной Объединённым исследовательским центром службы науки и информации Европейской комиссии. Согласно указанной классификации биотехнология разделена по четырем цветным категориям применения: красные (медицина, здравоохранение), белые (промышленность), зеленые (сельское хозяйство), горизонтальные (разные области применения). Каждый цвет ассоциирован с рядом рубрик МПК¹¹ [31–34].

Так, к сельскому хозяйству (зеленая категория) относят такие индексы МПК, как: A01N1/0 (способы модификации генотипов), A01N4/00 (разведение растений из тканевых культур), A01K67/00 (выращивание животных, выкармливание животных

или выведение новых пород животных; новые или модифицированные породы животных). К медицине и здравоохранению (красная категория) относится самая многочисленная группа рубрик МПК (содержание рубрик приведено в сокращенном виде): A61K35/12-768 (материалы из млекопитающих; композиции, содержащие недифференцированные ткани или клетки; композиции, содержащие неэмбриональные стволовые клетки; генетически модифицированные клетки — вакцины, медицинские препараты, содержащие антигены или антитела, микроорганизмы, материалы из них); рубрики, касающиеся лекарственных препаратов, содержащих пептиды (A61K38/00), антигены или антитела (A61K39/00), генетический материал (A61K48/00), области органической химии — соединения неизвестного строения: антибиотики (C07G11/00), витамины (C07G13/00), гормоны (C07G15/00), различные пептиды (C07K4/00, C07K14/00, C07K17/00, C07K19/00), иммуноглобулины и антитела (C07K16/00), различные виды проводимых анализов: химический анализ биоматериалов (крови, мочи) и иммунологические испытания (G01N33/50), иммунологический анализ, биоспецифическое связывание (G01N33/53, G01N33/54), исследование материалов особыми способами — с неорганическим носителем, носителем — биологической клеткой или ее фрагментом (G01N33/55), с использованием микроорганизмов, вызывающих венерические заболевания; ферментов или изоферментов; рака; гепатита; моноклональных антител; лизата лимулюса (G01N33/57), иммунологические испытания — с использованием протеинов, пептидов или аминокислот (G01N33/68), гормонов (G01N33/74), человеческого хорионического гонадотропина (G01N33/76), гормонов щитовидной железы (G01N33/78), простагландинов (G01N33/88), с использованием жиров, например холестерина (G01N33/92). К белой категории (промышленность) отнесены рубрики: биологическая обработка воды, отличающаяся используемыми микроорганизмами (C02F3/34), устройства для энзимологии или микробиологии (C12M), микроорганизмы или ферменты; их композиции; размножение, консервирование или сохранение микроорганизмов; мутации или генная инженерия; питательные среды (C12N), бродильные или ферментативные способы синтеза химических соединений или композиций или разделение рацемической смеси на оптические изомеры (C12P), способы измерения или испытания, использующие ферменты, нуклеиновые кислоты или микроорганизмы; составы или индикаторная бумага для них; способы получения подобных составов;

⁹ ИС «Поисковая платформа». — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://searchplatform.rospatent.gov.ru/>

¹⁰ ЕАПАТИС. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.eapatiss.com/index.htm>

¹¹ Friedrichs S.B. van Beuzekom. Revised proposal for the revision of the statistical definitions of biotechnology and nanotechnology. OECD Science, Technology and Industry Working Papers. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.oecd.org/en/publications/revise-proposal-for-the-revision-of-the-statistical-definitions-of-biotechnology-and-nanotechnology_085e0151-en.html

контроль за условиями в микробиологических или ферментативных процессах (C12Q). К горизонтальной категории отнесены рубрики: комбинаторная химия; библиотеки, например, химические — направленная молекулярная эволюция макромолекул, например, РНК, ДНК или протеинов (C40B10/00); библиотеки, находящиеся в микроорганизмах или обнаруженные микроорганизмами, например, бактериями или животными клетками; находящиеся в векторах или обнаруженные векторами, например, плазидами; содержащие только микроорганизмы или векторы (C40B40/02), содержащие нуклеотиды или полинуклеотиды или их производные (C40B40/06), содержащие РНК или ДНК, которые кодируют протеины, например, генные библиотеки (C40B40/08); способы получения библиотек — биохимические, например, с использованием ферментов или целых живых микроорганизмов (C40B50/06), исследование или анализ материалов с помощью электрических, электрохимических или магнитных средств — биохимические электроды (G01N27/327); информационные и коммуникационные технологии, специально предназначенные для особых областей применения: биоинформатика (информационные и коммуникационные технологии, специально предназначенные для обработки генетических данных или данных, относящихся к протеинам в вычислительной молекулярной биологии; компьютерная химия; хемоинформатика; компьютерное материаловедение) (до 2018 г.: G06F19/10-24; после 2018 г.: G16C, G16B, G16Z).

Статистическая обработка

В статье использовались данные о патентной активности в области биотехнологии на территории Российской Федерации. Отбор патентов осуществлялся по рубрикам МПК. Для этого использовались доступные статистические данные на основе данных Роспатента и Евразийского патентного ведомства (ЕАПВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2005–2024 гг. доля патентов в сфере биотехнологий составила 4,5% (26805 единиц) от общего числа патентов, зарегистрированных в Роспатенте (по всем технологиям зарегистрировано 593866 патента РФ), и 8,33% (3601 единиц) — в ЕАПВ (по всем технологиям — 43229 евразийских патентов). За исследуемый период ежегодное соотношение полученных патентов в Роспатенте резидентами (изобретателями из России) превысило число патентов, полученных нерезидентами (изобретателями из других стран). За 20 лет нерезиденты получили 39% от общего числа патентов, касающихся

биотехнологии, россияне — 61%. Эти данные демонстрируют или незаинтересованность нерезидентов в продвижении на российский рынок биотехнологических разработок, или отсутствие в России, по мнению иностранцев, конкуренции в этой сфере.

В Евразии патентная активность россиян демонстрирует обратное — крайне низкую их активность: за исследуемый период они получили лишь 9% от всех полученных в этот период патентов в области биотехнологии, изобретатели из других стран — в разы больше. Лидерами по числу патентов в сфере биотехнологии на территории РФ в течение последних 20 лет являются Россия и США (табл. 1). Однако, если в Роспатенте более 58% патентов в этой области принадлежат российским изобретателям, а американским лишь 12%, то в ЕАПВ доля патентов от россиян составляет всего 8,66%, в то время как в то время как доля изобретателей из США — 38,27%. Изобретатели из других стран преимущественно выбирали регистрацию своих биотехнологических изобретений именно в Роспатенте, а не в ЕАПВ. Это может быть обусловлено стратегией продвижения патентованных разработок на рынках Евразии. Как правило, их регистрируют в других странах при экспорте, локализации производства или при совместных проектах. Решение вопроса о зарубежном патентовании требует наличия в стране интереса производственных мощностей для выпуска продукции. Если их недостаточно или они отсутствуют, риск нарушения исключительных прав снижен, и финансовые вложения в такое патентование нецелесообразно.

Был определен ТОП-10 стран, которые наиболее активно получали исключительные права в области биотехнологии на территории РФ в 2005–2024 гг. (см. табл. 1).

Ряд стран на протяжении исследуемого периода демонстрировали постоянный рост своих патентных портфелей в сфере биотехнологий на территории РФ (США, Великобритания, Корея, Китай). Другие снижали свою патентную активность лишь в 2020–2024 гг. (Швейцария, Франция).

США на протяжении 20 лет демонстрируют устойчивую тенденцию роста числа полученных патентов в области биотехнологии в России — с 2005 по 2024 г. оно увеличилось более чем в 3,7 раза. Великобритания так же демонстрирует устойчивый рост с 2005 по 2024 г. по числу полученных патентов в России в 2,5 раза. Корея — в 10,4 раза. Китай — в 12,9 раза.

Для понимания трендов патентной активности важно, что патент на изобретение действует в течение 20 лет (ст. 1363 п. 1 ГК РФ, часть четвертая). Действующий патент предоставляет правообладателю возможность распоряжаться исключительным правом на то, что запатентовано,

в том числе, запрещать другим его использовать (ст. 1229 п. 1 ГК РФ). Получение нерезидентами патентов на территории других стран свидетельствует об их стремлении к долгосрочному продвижению их разработок на этом рынке.

Стоит отметить, что хотя после роста патентной активности с 2005 по 2019 г. ряд стран в 2020–2024 г. продемонстрировали ее снижение, но число патентов все же осталось на уровне, сравнимом с 2005–2009 гг. (Швейцария, Франция) (табл. 2).

С 2020 по 2024 г. Россия зарегистрировала на 16,48% меньше патентов по сравнению с периодом 2005–2009 г. Это может указывать на отсутствие ощутимых результатов, связанных с текущей господдержкой.

В ЕАПВ так же отмечен рост патентной активности перечисленных выше стран ТОП-10 в области биотехнологии с 2005 по 2024 г. (табл. 3). Наибольшую активность на протяжении анализируемых 20 лет в ЕАПВ проявили США (рост более чем в 27,7 раз), Россия (рост в 34 раза), Германия (рост в 12 раз).

С 2015 г. отмечается устойчивая тенденция роста патентной активности по данным реестра патентов ЕАПВ, с пиком интенсивности в 2020–2024 гг. С 2005 по 2014 г. в рамках ЕАПВ выдано 356 патентов в сфере биотехнологий, а за последующие 10 лет это число выросло в 9 раз. Возможная причина — санкционное давление со стороны, в частности, стран ЕС (в том числе Германии, Нидерландов) с 2014 г. для России, но не для Евразии¹². Повышение активности в сфере получения патентов ЕАПВ в области биотехнологии заметно на примере Германии. Так с 2015 г. в ЕАПВ наблюдается рост патентов, полученных изобретателями из Германии: с 2005 по 2014 г. зарегистрировано 34 патента, а с 2015 по 2024 г. этот показатель увеличился в 7,3 раза.

Получение евразийского патента является привлекательным для изобретателей тем, что он обеспечивает защиту сразу в 8 странах-членах Евразийской патентной организации (ЕАПО): Азербайджан, Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия, Таджикистан, Туркменистан, на основе одной заявки, что делает процесс его получения проще и выгоднее, чем подача заявок в каждую страну отдельно.

В условиях глобальной экономической трансформации страны евразийского региона привлекают внимание иностранных инвесторов в связи с наличием богатых природных ресурсов, человеческого, промышленного потенциала, инфраструктуры, выгодного геополитического положения [35–37].

Анализ патентов на изобретения, касающихся

биотехнологии, показал, что в течение 20-летнего периода внимание изобретателей, регистрирующих свои разработки в Роспатенте и ЕАПВ, было сосредоточено преимущественно на промышленных и медицинских биотехнологиях. Согласно патентам РФ, изобретения в области промышленного направления биотехнологии составили 13309 единиц, здравоохранение — 12561, сельское хозяйство — 858, горизонтальные (многоотраслевые) биотехнологии — 73. При этом, если с 2005 по 2019 г. доминировала медицинская биотехнология, то после 2020 г. — промышленная (табл. 4). В Евразии, напротив, с 2015 по 2024 г. выросла патентная активность в сфере здравоохранения (табл. 5). Это различие трендов в национальном и региональном ведомствах, вероятно, связано с началом роста в России промышленного производства при подготовке к Специальной военной операции (СВО) обеспечением её проведения. Рост в ЕАПВ патентной активности в сфере здравоохранения, возможно, отражает общемировую тенденцию 2019–2020 гг. по созданию и патентованию новых препаратов, вакцин на основе биотехнологий, в связи с пандемией и рисками эпидемий в будущем.

Анализ четырех направлений биотехнологии, рассмотренных в призме патентов, выданных Роспатентом (табл. 6), показал, что лидерами патентования в области трех биотехнологических направлений — медицина, промышленность, сельское хозяйство — являются Россия и США. Согласно выявленным патентам РФ, изобретатели из России по медицинскому направлению получили 8246 патентов, а изобретатели из США — 1540 патентов. Промышленное направление — у изобретателей из России — 8178 патентов, США — 1791 патент. Разработки в сельском хозяйстве у изобретателей из России — 727 патентов, у изобретателей из США 115 патентов. Патентование в России разработок в области горизонтального направления биотехнологии оказалось привлекательным лишь для изобретателей из Великобритании (21 патент РФ), США (17 патентов РФ), Швейцарии (13 патентов РФ).

Изучение патентов ЕАПВ в сфере биотехнологии по показало схожие тенденции (табл. 7). Медицинская категория наиболее привлекательна для изобретателей из США (901 патент ЕАПВ), России (176) и Германии (174). Эти страны привлекает также промышленное направление с наибольшим числом патентов от изобретателей США, России и Германии. Направления сельскохозяйственное и горизонтальное не особо популярны в Евразийском регионе. Возможно, это объясняется тем, что в России большие сельхозугодья, где хозяйство ведут, скорее, традиционно, в связи с чем патентование неактуально. Кроме того, в США могут быть

¹² История санкций Евросоюза против России // ТАСС. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://tass.ru/info/23229017?ysclid=mbhodqhgj0779152711>

иные способы ведения сельского хозяйства и, соответственно, используются при этом разработки в области биотехнологии, которые неактуальны для России и евразийского региона. Малочисленность горизонтального направления биотехнологий вряд ли можно оценить достоверно в силу самой их малочисленности. К этому относятся единичные, почти рандомные, случаи патентования по каким-либо разово актуальным тематикам, не имеющим в рассматриваемый период характера тенденций для России или евразийского региона.

Попадание в лидеры по числу патентов не всегда говорит о технологическом суверенитете в определенной сфере, поскольку нужно учитывать и то, на что именно получены патенты [38–40]. Патентование частных случаев применения или получения известных продуктов и технологий не ведет к технологическому суверенитету, лишь дополняет надежность правовой охраны и защиты ключевой разработки, которой в области биотехнологии может служить соединение, генная конструкция, последовательность нуклеотидов, аминокислот, белок и т.д. [41–42].

В рамках сравнительного исследования патентной стратегии российских и зарубежных изобретателей в биотехнологии проанализировано такое направление как пептиды. Пептиды классифицированы по рубрикам МПК: C07K —

пептиды, A61K38 — лекарственные препараты, содержащие пептиды. В 2005–2024 гг. Роспатент зарегистрировал 7518 патентов на изобретения, касающиеся пептидов: 2592 — у российских изобретателей и 4926 — из других стран. В тот же период ЕАПВ выдал 1938 патентов, посвященных пептидам. Из них 114 получены изобретателями из РФ, 1824 — из других стран. При этом изобретатели из иных стран показали устойчивую изобретательную активность спрос в области патентования изобретений, связанных с пептидами, в отличие от изобретателей из России, которые, несмотря на усиление государственного внимания к биотехнологиям, вдвое сократили в этой сфере свою изобретательскую активность (табл. 8) и лишь незначительно увеличили число полученных россиянами патентов ЕАПВ (табл. 9). Изобретатели не россияне показали рекордный рост, увеличив в 2,9 раза число патентов ЕАПВ с 2020 по 2024 г. по сравнению с 2015–2019 гг.

Хотя период 2020–2024 гг. отмечен снижением активности российских изобретателей в области пептидов, есть позитивная тенденция: резиденты стали больше фокусироваться на патентовании продуктов (ключевых коммерчески привлекательных разработок). Этот тренд прослеживается как в российских патентах, так и в патентах ЕАПВ (табл. 10 и 11).

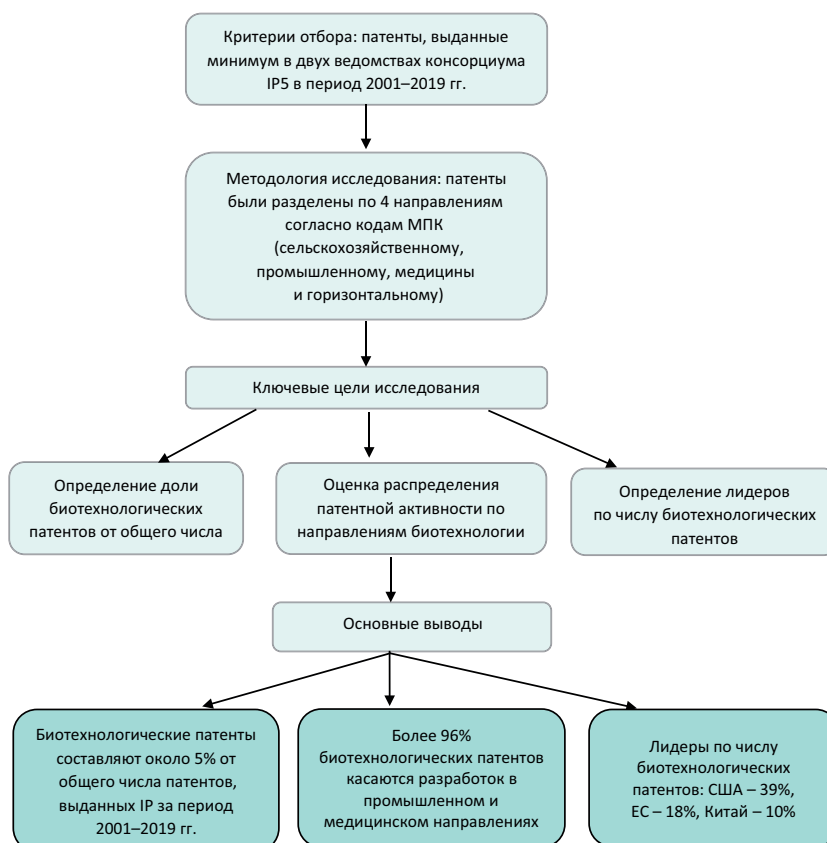


Рисунок 1 — Схема исследования патентной активности в области растущих биотехнологий, выполненного JRC.

Таблица 1 — ТОП-10 стран, наиболее активно получавших исключительные права на свои разработки в области биотехнологии на территории РФ в 2005–2024 гг.

Страна	Количество патентов, полученных в Роспатенте, ед.	Страна	Количество патентов, полученных в ЕАПВ, ед.
Российская Федерация	16376	США	1378
США	3401	Российская Федерация	312
Швейцария	875	Германия	282
Германия	874	Нидерланды	216
Япония	844	Швейцария	209
Корея	608	Франция	134
Франция	538	Великобритания	134
Великобритания	381	Япония	127
Китай	379	Дания	116
Дания	265	Бельгия	102

Таблица 2 — Динамика получения патентов в Роспатенте изобретателями из стран ТОП-10 в течение 20 лет

Страна-правообладатель	Количество полученных патентов РФ			
	2005–2009 гг.	2010–2014 гг.	2015–2019 гг.	2020–2024 гг.
Россия	3992	4442	4608	3334
США	325	704	1164	1208
Германия	174	197	271	232
Швейцария	116	200	336	223
Япония	109	224	267	244
Франция	63	128	205	142
Великобритания	55	68	120	138
Дания	43	79	68	75
Республика Корея	31	60	193	324
Нидерланды	23	99	138	94
Бельгия	20	33	45	49
Китай	18	37	91	233

Таблица 3 — Динамика получения патентов в ЕАПВ изобретателями из стран, вошедших в ТОП-10 в течение 20 лет

Страна-правообладатель	Количество полученных патентов ЕАПВ			
	2005–2009 гг.	2010–2014 гг.	2015–2019 гг.	2020–2024 гг.
США	34	41	364	941
Россия	5	31	116	170
Германия	14	20	79	168
Швейцария	7	19	66	117
Нидерланды	0	0	61	104
Великобритания	2	8	30	96
Япония	7	5	32	83
Бельгия	1	3	29	69
Китай	0	1	19	62
Дания	10	14	34	58

Таблица 4 — Данные распределения зарегистрированных патентов в Роспатенте по годам и в зависимости от классификации по цветам

Направления биотехнологии	Количество полученных патентов РФ			
	2005–2009 гг.	2010–2014 гг.	2015–2019 гг.	2020–2024 гг.
Здравоохранение	3042	3552	4123	1844
Промышленность	4993	3634	2982	2000
Сельское хозяйство	323	211	281	134
Горизонтальные биотехнологии	0	32	50	18

Таблица 5 — Данные распределения зарегистрированных патентов в ЕАПВ по годам и в зависимости от классификации по цветам

Направления биотехнологии	Количество полученных патентов ЕАПВ			
	2005–2009 гг.	2010–2014 гг.	2015–2019 гг.	2020–2024 гг.
Здравоохранение	0	13	610	1556
Промышленность	137	206	399	633
Сельское хозяйство	0	0	12	134
Горизонтальные биотехнологии	0	0	0	6

Таблица 6 — Статистические данные распределения зарегистрированных патентов в Роспатенте по странам и с учетом классификации по направлениям

Страна-правообладателя	Здравоохранение	Промышленность	Сельское хозяйство	Горизонтальное направление
Российская Федерация	8246	8178	727	7
США	1540	1791	115	17
Германия	444	464	3	2
Швейцария	488	389	2	13
Франция	269	271	8	0
Великобритания	167	199	3	21
Япония	380	474	8	4
Китай	126	254	2	0
Корея	209	408	1	1
Дания	138	133	0	0

Таблица 7 — Данные распределения зарегистрированных патентов в ЕАПВ по странам и с учетом классификации по цветам

Страна-правообладателя	Здравоохранение	Промышленность	Сельское хозяйство	Горизонтальное направление
США	901	467	6	4
Российская Федерация	176	130	1	5
Германия	174	105	0	3
Нидерланды	73	0	0	8
Швейцария	135	73	0	2
Франция	81	48	0	5
Великобритания	93	79	0	2
Япония	69	60	0	0
Дания	55	59	0	2
Бельгия	77	24	0	1

Таблица 8 — Динамика получения патентов РФ на разработки, касающиеся пептидов

Правообладатель	Период получения патента, гг.			
	2005–2009 гг.	2010–2014 гг.	2015–2019 гг.	2020–2024 гг.
Резидент	680	800	791	321
Нерезидент	633	1124	1582	1587

Таблица 9 — Динамика получения патентов ЕАПВ на разработки, касающиеся пептидов

Правообладатель	Период получения патента, гг.			
	2005–2009 гг.	2010–2014 гг.	2015–2019 гг.	2020–2024 гг.
Резидент	1	6	47	60
Нерезидент	32	44	443	1305

Таблица 10 — Объекты патентования в патентах РФ на разработки, касающиеся пептидов

Объект патентования	Период получения патента, гг.							
	2005–2009 гг.		2010–2014 гг.		2015–2019 гг.		2020–2024 гг.	
	продукт	только «способ»	продукт	только «способ»	продукт	только «способ»	продукт	только «способ»
Правообладатель								
Резидент	236	444	375	425	316	475	233	88
Нерезидент	511	122	944	180	1443	139	1489	98

Таблица 11 — Объекты патентования в патентах ЕАПВ на разработки, касающиеся пептидов

Объект патентования	Период получения патента, гг.							
	2005–2009 гг.		2010–2014 гг.		2015–2019 гг.		2020–2024 гг.	
	продукт	только «способ»	продукт	только «способ»	продукт	только «способ»	продукт	только «способ»
Правообладатель								
Резидент	0	1	6	0	40	7	54	6
Нерезидент	29	3	41	3	375	68	1188	117

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ патентной активности в сфере биотехнологий за период 2005–2024 гг. выявляет комплексную и неоднозначную картину позиционирования Российской Федерации как на национальном, так и на региональном рынках. Полученные данные свидетельствуют о наличии структурных диспропорций и зависимости динамики патентования от геополитических и макроэкономических факторов.

На внутреннем рынке наблюдается устойчивое доминирование российских заявителей, на долю которых приходится 61% от общего числа патентов на изобретения, касающихся биотехнологий. Это может являться показателем значительного научно-технического задела и активной изобретательской деятельности в стране. Однако параллельно данная ситуация позволяет выдвинуть гипотезу о недостаточной конкуренции или ограниченной коммерческой привлекательности российского биотехнологического рынка для ведущих иностранных игроков, за исключением стратегически нацеленных компаний из США, Китая и ряда других стран, демонстрирующих постоянный рост своих патентных портфелей.

В контексте Евразийского патентного ведомства (ЕАПВ) картина радикально меняется. Доля российских патентов здесь составляет лишь 9%, что указывает на критически низкий уровень внешней патентной активности отечественных разработчиков. Евразийское пространство стало зоной стратегического доминирования нерезидентов, прежде всего из США (38,27%) и стран Европейского союза. Это создает парадоксальную ситуацию: изобретения, созданные в России, активно защищаются в национальных границах, но их правовая охрана и

потенциальные рыночные возможности на всей территории евразийского региона, оказываются крайне ограниченными. В перспективе это может привести к правовым и коммерческим барьерам для российских разработок на евразийском рынке.

Динамика патентной активности демонстрирует четкую корреляцию с внешнеполитическим контекстом. Резкая активизация патентования через ЕАПВ со стороны Германии, Нидерландов и других стран с 2014–2015 гг. может рассматриваться как элемент экономической стратегии в условиях санкционного режима, позволяющий сохранить правовые позиции и контроль над технологиями на евразийском рынке. Соответствующий рост показателей России в ЕАПВ (в 34 раза за 20 лет) отражает курс на евразийскую экономическую интеграцию. Однако негативным сигналом является снижение абсолютного числа отечественных патентных заявок в Роспатенте в последний пятилетний период (на 16,48% относительно базового периода 2005–2009 гг.). Этот тренд говорит о необходимости дополнительных мер государственной поддержки в контексте декларируемых целей по достижению технологического суверенитета.

Существенные различия наблюдаются и в отраслевой структуре патентных потоков. В России с 2019 года отмечается сдвиг приоритетов от медицинской к промышленной биотехнологии, что является прямым следствием политики импортозамещения и подготовки к изменению внешнеэкономических условий. Данный тренд отражает адаптацию национальной инновационной системы к геополитической ситуации. В ЕАПВ, напротив, сохраняется и усиливается глобальная тенденция, связанная с пандемией COVID-19, — рост

активности в сфере медицинской биотехнологии. Это подчеркивает, что для международных компаний евразийский регион остается перспективным рынком для высокотехнологичной медицинской продукции.

Таким образом, проведенное исследование показало, что Россия демонстрирует патентную стратегию, сфокусированную на внутреннем рынке и отраслях, связанных с увеличением промышленного производства. При этом наблюдается заметное отставание в области формирования правовых позиций на интегрированном евразийском рынке, где преобладающие позиции занимают иностранные компании. Для изменения данной тенденции требуется комплекс мер, выходящих за рамки валовой поддержки изобретательства. Необходимы целенаправленные программы стимулирования внешнего патентования, глубокий анализ иностранных патентных портфелей для выявления ниш и минимизации правовых рисков, а также выработка сбалансированной отраслевой политики, сочетающей развитие критически важных промышленных биотехнологий с поддержкой конкурентных медицинских исследований, ориентированных на глобальные и региональные рынки.

Ограничения исследования

Настоящее исследование, несмотря на репрезентативность данных и выявленные значимые тенденции, имеет ряд методологических ограничений, которые важно учитывать при интерпретации результатов и планировании будущих работ:

- Исследование оперирует данными о выданных патентах, однако, между моментом подачи заявки, принятием решения о коммерциализации и получением патента может проходить несколько лет. Таким образом, полученные данные могут не полностью отражать текущий спад или рост изобретательской деятельности из-за административных задержек.
- Исследование фокусируется на количестве патентов и их отраслевой принадлежности, но не оценивает их качественную сторону – технологическую значимость, коммерческий потенциал и прочее. Следовательно, лидерство по числу патентов не обязательно означает лидерство в прорывных разработках.

- Анализ динамики сосредоточен на странах-лидерах, что дает общую картину, но может упускать важные точечные изменения в активности менее крупных игроков или появление новых.
- В исследовании проводится анализ предложения технологий (патент), но не рассматривается спрос на них со стороны промышленности и рынка. Низкая патентная активность в какой-либо сфере может быть следствием отсутствия видимого спроса или производственных мощностей для внедрения, что отчасти отмечено в тексте, но не является предметом глубокого анализа.

Указанные ограничения не отменяют основных выводов исследования о структурном дисбалансе патентных стратегий и доминировании нерезидентов в ЕАПВ, но задают рамки для их корректной интерпретации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сфера биотехнологий демонстрирует непрекращающийся рост в связи с технологическим прогрессом, увеличением инвестиций из-за глобальной потребности в инновациях для разных отраслей. Рост определяет развитие отрасли, чему компаниям придется уделять внимание для сохранения конкурентоспособности. Нужна правовая база, создающая условия для эффективного управления инновациями, охраняемыми патентами, как ключевого фактора конкурентоспособности в биотехнологической сфере на мировом рынке, достижения технологического суверенитета. В странах-лидерах в области биотехнологии — США и Китае — этому аспекту государство уделяет особое внимание. Это свидетельствует о важности активного участия государства в регулировании и стимулировании развития данной отрасли для обеспечения ее устойчивого роста и сохранения конкурентоспособности. Уровень развития биотехнологии находит наглядное отражение в количестве и качестве патентов на изобретения в этой сфере. Для адекватной оценки потенциала создаваемых инноваций в ее разных аспектах целесообразно применять их классификацию по категориям, что служит важным инструментом для понимания их экономического влияния. Патентная активность объективно отражает экономические тенденции отрасли, способствуя ее мониторингу и прогнозированию эффективности госпрограмм ее поддержки.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.Н. Эриванцева — постановка задач, концепция, сбор материала, критический анализ литературных источников, написание текста рукописи; А.В. Алехин — пересмотр и редактирование текста рукописи.

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кильчевский А., Лемеш В., Сычева Е. От биотехнологии к биоэкономике // Наука и инновации. – 2016. – № 6(160). – С. 8–12. EDN: WDMZIJ
2. Лачинина Т.А., Чистяков М.С. Биотехнологии в формировании постиндустриального облика человеческой цивилизации // Экономическое возрождение России. – 2021. – № 2 (68). – С. 130–145. DOI: 10.37930/1990-9780-2021-2-68-130-145 EDN: AOSVPI
3. Каренов Р.С., Бекишев К.Б. Биотехнология: ее роль и место в научно-техническом прогрессе // Вестник Карагандинского университета. Серия: Биология. Медицина. География. – 2018. – Т. 91, № 3. – С. 53–57. EDN: НТРОУД
4. Сарсадских А.В., Эйриян Н.А. Перспективы развития глобального рынка биотехнологий: технологические инновации и региональные тренды // Фундаментальные исследования. – 2025. – № 3. – С. 84–88. DOI: 10.17513/fr.43800 EDN: OPRWVY
5. Yuan J.S., Pavlovich M.J., Ragauskas A.J., Han B. Biotechnology for a sustainable future: biomass and beyond // Trends Biotechnol. – 2022. – Vol. 40, No. 12. – P. 1395–1398. DOI: 10.1016/j.tibtech.2022.09.020
6. Coccia M. New directions of technologies pointing the way to a sustainable global society // Sustainable Futures. – 2023. – Vol. 5. – P. 100114. DOI: 10.1016/j.sfr.2023.100114
7. Гаджимурадов З.М. Роль частного капитала в финансировании инновационных проектов в России: анализ эффективности и перспективы развития // Человек. Общество. Инклюзия (Приложение). – 2023. – № S1-1. – С. 151–156. EDN: FORYXD
8. Зобов А.М., Егорычева Е.А., Тамас Б. Проблемы венчурного финансирования Biotech стартапов в России // Инновации и инвестиции. – 2022. – № 11. – С. 16–20. EDN: FOFSSO
9. Жиганова Л.П. Современные инновационные биотехнологии США // Московский экономический журнал. – 2019. – № 12. – С. 22. DOI: 10.24411/2413-046X-2019-10190 EDN: TKLELP
10. Веселова Э.Ш. Тернистые пути российского биотеха // ЭКО. – 2023. – Т. 53, № 2. – С. 8–33. DOI: 10.30680/eco0131-7652-2023-2-8-33 EDN: FSDFNK
11. Александрова Е.А., Иванова В.И., Кузнецова М.Ю. 2019. Кластеры и кластерные инициативы в биофармацевтической промышленности России: идентификация, структура, география // Вестник Санкт-Петербургского университета. Менеджмент. – Т. 18, № 3. – С. 341–374. DOI: 10.21638/11701/spbu08.2019.302 EDN: ERQKLO
12. Yang W. 2013 – biotech back in the saddle // Nat Biotechnol. – 2014. – Vol. 32, No. 2. – P. 126. DOI: 10.1038/nbt.2826
13. Reznakova M., Stefankova S. New Indicators of Innovation Activity in Economic Growth Models // Journal of Competitiveness. – 2022. – Vol. 14, No.3. – P. 153–172. DOI: 10.7441/joc.2022.03.09
14. DeFrancesco, L. Financing breaks all records in 2020 // Nat Biotechnol. – 2021. – Vol. 39. – P. 133–134. DOI: 10.1038/s41587-021-00817-7
15. Senior M. Biotech bubbles during the global recession // Nat Biotechnol. – 2021. – Vol. 39, No. 4. – P. 408–413. DOI: 10.1038/s41587-021-00876-w
16. Костин К.Б., Фридман А.Р. Современная конъюнктура и позиции России на мировом биотехнологическом рынке // Вопросы инновационной экономики. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 191–212. DOI: 10.18334/vinec.15.1.122561 EDN: RLCNNE
17. Sertkaya A., Wong H.H., Jessup A., Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States // Clin Trials. – 2016. – Vol. 13, No. 2. – P. 117–126. DOI: 10.1177/1740774515625964
18. Жиганова Л.П. Современные инновационные биотехнологии США // Московский экономический журнал. – 2019. – № 12. – С. 210–228. DOI: 10.24411/2413-046X-2019-10190 EDN: TKLELP
19. Жуков М.А. Вопросы реализации Национального проекта «Биоэкономика» в Арктической зоне Российской Федерации // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. – 2025. – Т. 30, № 2. – С. 282–289. DOI: 10.31242/2618-9712-2025-30-2-282-289
20. Журавлева Е.В., Воробьева Т.Н., Захарова Д.А., Жабинская В.П. Достижение мирового уровня научно-образовательными центрами – тренды, механизмы, результаты // Достижения науки и техники АПК. – 2020. – Т. 34, № 9. – С. 112–118. DOI: 10.24411/0235-2451-2020-10919 EDN: KDHLPLQ
21. Романова С. Технологические платформы как инструмент государственной инновационной политики. // Ремедиум. – 2011. – № 6. – С. 8–12. EDN: NVUTER
22. Ларькин Д.Р., Гоманова С.О. Национальный проект Биоэкономика: возможности и ограничения // Образование и наука для устойчивого развития: Материалы XVII Международной научно-практической конференции, посвящённая 25-летию Института химии и проблем устойчивого развития Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева. В 2-х частях, Москва, 15–18 апреля 2025 года. – Москва: Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 2025. – С. 140–142. EDN: JOXUPC
23. Иванова И.К. Развитие биоэкономики в российской Федерации // Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования. – 2025. – № 2(84). – С. 34–40. EDN: JPTTSE
24. Mejia C., Kajikawa Y. Patent research in academic literature. Landscape and trends with a focus on patent analytics. Frontiers in Research Metrics and Analytics // Front Res Metr Anal. – 2025. – Vol. 9. – P. 1484685. DOI: 10.3389/frma.2024.1484685

25. Титова Е.С., Шубенкова Е.В. Биоэкономика: новые технологии, производительность труда и подготовка кадров // Экономика труда. – 2025. – Т. 12, № 5. – С. 653–668. DOI: 10.18334/et.12.5.123091 EDN: OITFHP
26. Авдзейко В.И., Карнышев В.И., Мещеряков Р.В. Патентный анализ. Выявление перспективных и прорывных технологий // Вопросы инновационной экономики. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 79–90. DOI: 10.18334/vines.8.1.38890 EDN: YWEKEI
27. Клыпин А.В., Вьюнов С.С. Патентный анализ и государственная научно-техническая политика в сфере интеллектуальной собственности // Управление наукой и наукометрия. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 136–171. DOI: 10.33873/2686-6706.2020.15-2.136-171 EDN: PKJNUU
28. Grassano N., Napolitano L., M'barek R., Rodriguez Cerezo E, Lasarte Lopez J. Exploring the global landscape of biotech Innovation: preliminary insights from patent analysis, Publications Office of the European Union, Luxembourg. – 2024. DOI: 10.2760/567451
29. Эриванцева Т.Н., Блохина Ю.В., Никитина И.Б., Полякова А.А., Ильин А.С. Зачем проводить патентный поиск (на примере здравоохранения). // Интеллектуальная собственность. Промышленная собственность. – 2021. – № 10. – С. 35–42. EDN: FIGJSE
30. Алисова Н.В., Войцеховская З.Э., Цикунова Л.А. Многоаспектное классифицирование технических объектов с использованием схем вторичной классификации МПК. // Интеллектуальная собственность. Промышленная собственность. – 2020. – № 1. – С. 11–20. EDN: EPKPTG
31. DaSilva E.J. The Colours of Biotechnology: Science, Development and Humankind // Electron J Biotechnol. – 2004. – Vol. 7, No. 3. DOI: 10.4067/S0717-34582004000300001
32. Steiner U. Biotechnology. In: Fachenglisch für BioTAs und BTAs. – Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg. – 2020. DOI: 10.1007/978-3-662-60666-7_1
33. Barcelos M.C.S., Lupki F.B., Campolina G.A., Nelson D.L., Molina G. The colors of biotechnology: general overview and developments of white, green and blue areas // FEMS Microbiol Lett. – 2018. – Vol. 365, No. 21. DOI: 10.1093/femsle/fny239
34. Ершова А.К., Спиригина К.И., Климова Т.С. О биотехнологии в красках: классификация // Актуальные вопросы современной науки: теория и практика научных исследований: Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции. В 2-х томах, Пенза, 11–15 ноября 2024 года. – Пенза: Пензенский государственный технологический университет, 2024. – С. 115–117. EDN: ZEGMAE
35. Демина Ю.А. Приток прямых иностранных инвестиций в ЕАЭС: проблемы и перспективы // Экономические исследования и разработки. – 2024. – № 10. – С. 49–56. EDN: PVHWDH
36. Давыденко Е.В. Прямые взаимные инвестиции в Евразийском экономическом союзе: проблемы и перспективы // Экономические отношения. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 749–762. DOI 10.18334/eo.14.4.122366 EDN: AQAXLX
37. Poege F., Harhoff D., Gaessler F., Baruffaldi S. Science quality and the value of inventions // Sci Adv. – 2019. – Vol. 5, No. 12. – P. eaay7323. DOI: 10.1126/sciadv.aay7323
38. Ahmadpoor M., Jones B.F. The dual frontier: Patented inventions and prior scientific advance // Science. – 2017. – Vol. 357, No. 6351. – P. 583–587. DOI: 10.1126/science.aam9527
39. Смирнов Ю.Г., Горбачев С.Ю. Охрана результатов интеллектуальной деятельности – основа инновационного развития. // Патенты и лицензии. Интеллектуальные права. – 2012. – № 11. – С. 30–39. EDN: PGRRLN
40. Черкасова Т.П., Айрапетян Д.А. Методологические подходы к оценке биотехнологического суверенитета: анализ международного опыта и возможности его адаптации. // Экономические отношения. – 2025. – Т. 15, № 4. – С. 983–1002. DOI: 10.18334/eo.15.4.123988
41. Глазунова В.В. Измерение технологического развития и суверенитета // Экономика науки. – 2024. – Т. 10, № 3. – С. 22–33. DOI: 10.22394/2410-132X-2024-10-3-22-33
42. Мохов А.А. Концепция трех «БИО» (биотехнология, биобезопасность, биоэкономика) и ее правовое обеспечение // Юрист. – 2020. – № 4. – С. 9–15. DOI: 10.18572/1812-3929-2020-4-9-15 EDN: QICNCN

АВТОРЫ

Эриванцева Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, начальник Центра содействия патентованию ЕАПВ. ORCID ID: 0000-0002-7891-9776. E-mail: ru-patent@mail.ru

Алехин Алексей Викторович — генеральный директор ООО «УК Фармаклон Групп»; ассистент кафедры БМТ-3 ФГБОУ ВО МГТУ им. Н.Э. Баумана. ORCID ID: 0009-0003-5882-8994. E-mail: alexey@alekhin.net

УДК 615.322.254:615.254.1



Лекарственное растительное сырье и фитопрепараты в терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей

Д.И. Шишкалов¹, В.В. Артемьева¹, И.Н. Зилфикаров^{1,2}, Е.В. Авдеева³, В.А. Куркин³

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

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

E-mail: hitmanapp@mail.ru

Получена 10.10.2025

После рецензирования 01.12.2025

Принята к печати 20.01.2026

Цель. Проанализировать и обобщить современные научные данные о применении лекарственного растительного сырья как источника биологически активных веществ и лекарственных средств растительного происхождения (фитопрепаратов) в терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Поиск научных данных осуществляли в международных электронных базах Google Scholar, Science Direct, PubMed, elibrary.ru и cyberleninka.ru. Основной массив научных публикаций охватывал оригинальные статьи за период с 2010 по 2025 гг. В настоящий обзор включено 446 источников научной информации.

Результаты. Хронические инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей (ХИВЗППП) становятся все более актуальной проблемой и требуют особого внимания. В арсенале современной медицины и фармации имеется разнообразное официальное лекарственное растительное сырье (ЛРС), являющееся источником биологически активных веществ (БАВ) и фитопрепаратов для терапии и профилактики заболеваний почек. Кроме того, активно изучаются новые перспективные растительные объекты. Представленные результаты доклинических фитохимических и фармакологических, а также клинических исследований достоверно указывают на наличие существенного влияния выявленных БАВ, в частности, компонентов эфирных масел и фенольных соединений на основные звенья патогенеза и на развитие диуретического, противовоспалительного, уросептического, литолитического и антилитогенного эффектов. Все указанное стимулирует разработку новых комбинированных фитопрепаратов, для которых отмечены различные подходы в их стандартизации, выборе методов анализа ведущих и сопутствующих БАВ.

Заключение. В обзоре рассмотрено и проанализировано современное состояние исследований в области применения ЛРС как источника БАВ фитопрепаратов в терапии ХИВЗППП. Показано, что ключевые классы БАВ терпеноидной и фенольной природы обладают противовоспалительным, антибактериальным, диуретическим, литолитическим и антилитогенным эффектами. Выделен ряд перспективных нефармакопейных видов ЛРС: подмаренника настоящего трава, подсолнечника однолетнего корни, шиповника корни, дудника лекарственного корневища и корни, клюквы плоды, имеющие обширный эмпирический опыт применения в народной медицине, а также результаты лабораторных химических и доклинических исследований.

Ключевые слова: хронические инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей, биологически активные вещества, компоненты эфирных масел, фенольные соединения, однокомпонентные фитопрепараты, комбинированные фитопрепараты, фитотерапия, диуретическая активность, антибактериальная активность, противовоспалительная активность, литолитическая активность, антилитогенная активность, перспективные источники фитопрепаратов

Список сокращений: ХИВЗППП — хронические инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей; ПМ — патогенные микроорганизмы; ЛРС — лекарственное растительное сырье; БАВ — биологически активные вещества; ЛП — лекарственный препарат.

Для цитирования: Д.И. Шишкалов, В.В. Артемьева, И.Н. Зилфикаров, Е.В. Авдеева, В.А. Куркин. Лекарственное растительное сырье и фитопрепараты в терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):31-80. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-31-80

© Д.И. Шишкалов, В.В. Артемьева, И.Н. Зилфикаров, Е.В. Авдеева, В.А. Куркин, 2026

For citation: D.I. Shishkalov, V.V. Artemyeva, I.N. Zilfikarov, E.V. Avdeeva, V.A. Kurkin. Medicinal plant raw materials and phytopreparations in the therapy of chronic infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):31-80. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-31-80

Medicinal plant raw materials and phytopreparations in the therapy of chronic infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract

D.I. Shishkalov¹, V.V. Artemyeva¹, I.N. Zilfikarov^{1,2}, E.V. Avdeeva³, V.A. Kurkin³

¹ Maykop State Technological University,

¹ 191 Pervomayskaya Str., Maykop, Russia, 385000

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

³ Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya Str., Samara, Russia, 443099

E-mail: hitmanapp@mail.ru

Received 10 Oct 2025

After peer review 01 Dec 2025

Accepted 20 Jan 2026

The aim. To analyze and summarize modern scientific data on the use of medicinal plant raw materials as a source of biologically active substances and herbal medicines (phytopreparations) in the therapy of chronic infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract.

Materials and methods. The search for scientific data was carried out in international scientific electronic databases Google Scholar, Science Direct, PubMed, elibrary.ru and cyberleninka.ru. Publications for the period from 2010 to 2025 were studied. This review includes 446 sources of scientific information.

Results. Chronic infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract (CIDKUT) are becoming an increasingly important problem and require special attention. Modern medicine and pharmacy have a variety of official medicinal plant raw materials (MPRMs) at their disposal, which are a source of biologically active substances (BASs) and phytopreparations for the treatment and prevention of kidney diseases. In addition, new promising plant objects are being actively studied. The presented results of preclinical phytochemical and pharmacological, as well as clinical studies, reliably indicate the presence of a significant influence of the identified BASs, in particular, components of essential oils and phenolic compounds, on the main links of pathogenesis and on the development of diuretic, anti-inflammatory, uroseptic, litholytic and antilithogenic effects. All of the above stimulates the development of new combined phytopreparations, for which various approaches have been noted in their standardization, the choice of methods for analyzing leading and related BAS.

Conclusion. The review examines and analyzes the current state of research in the field of using MPRM as a source of BASs of phytopreparations in the treatment of CIDKUT. It is shown that key classes of BAS of terpenoid and phenolic nature have anti-inflammatory, antibacterial, diuretic, litholytic and antilithogenic effects. A number of promising non-pharmacopoeial types of MPRMs have been identified: true bedstraw herb, annual sunflower roots, rosehip roots, angelica rhizomes and roots, cranberry fruits, which have extensive empirical experience in folk medicine, as well as the results of laboratory chemical and preclinical studies.

Keywords: chronic infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract; biologically active substances; components of essential oils; phenolic compounds; single-component phytopreparations; combined phytopreparations; phytotherapy; diuretic activity; antibacterial activity; anti-inflammatory activity; litholytic activity; antilithogenic activity; promising sources of phytopreparations

Abbreviations: CIDKUT — chronic infectious and inflammatory diseases of the kidneys and urinary tract; PMs — pathogenic microorganisms; MPRMs — medicinal plant raw materials; BASs — biologically active substances; MP — medicinal product.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей (ХИВЗПМП) с тенденцией к усугублению представляет собой масштабную медико-социальную проблему [1, 2]. Существенное влияние на актуальность вопроса оказывают возрастающая резистентность патогенной микрофлоры к активно и иногда некорректно применяемым антибактериальным препаратам, инвалидизация населения и связанные с этим ежегодные затраты государства на медицинскую помощь [3–5].

В мировом масштабе количество случаев

хронических заболеваний почек, связанных с инфекционно-воспалительными процессами, превысило 850 млн. [6], а заболеваний мочевыводящих путей — 404 млн. [7]. В Российской Федерации в 2023 г. было зарегистрировано 16 403 234 случая ХИВЗПМП, это на 778 487 больше, чем в 2022 г. [8]. При этом большинство случаев ХИВЗПМП остаются «в тени» и являются неучтенными, ввиду необращения больных в медицинские учреждения, только 1/3 заболевших от общего количества людей с ХИВЗПМП состоят на учете. Связано это в основном с возрастом пациентов, финансовым положением, использованием методов самолечения и игнорированием симптомов. Прогрессирование

патологических состояний и отсутствие грамотного лечения может вести к тяжелым последствиям, например, к почечной недостаточности (острой или хронической) с необратимыми структурно-функциональными изменениями в органах, с последующей нетрудоспособностью, инвалидизацией с значительными финансовыми затратами на реабилитацию [9]. Установлено, что ряд патогенных микроорганизмов (ПМ), включая *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, способны мигрировать в семенные каналцы мужчин, вызывая снижение репродуктивной функции. Течение инфекционного процесса может привести к возникновению простатита и развитию эректильной дисфункции. Аналогичный механизм действует и у женщин – бактериальная инфекция, проникая в яичники, нарушает процесс формирования яйцеклеток [10]. Рассматриваемая проблематика оказывает негативное влияние на демографическую ситуацию в стране [11].

Проблема ХИВЗПП вызывает обеспокоенность медицинского сообщества. Особую значимость заболевания приобретают в связи со склонностью патологий к рецидивам и хронизации, а лечение их сопряжено с трудностями, обусловленными формированием устойчивой патогенной микрофлоры [12, 13]. Женщины чаще сталкиваются с данной группой заболеваний, перенося, как минимум, один эпизод ХИВЗПП в жизни [14, 15]. Кроме того, зафиксирована распространенность хронического пиелонефрита среди женщин различных возрастных категорий: от 17 до 20 лет – 12%, с 21 до 30 лет – 34%, с 31 до 40 лет – 12%, от 41 до 50 лет – 24,0% и свыше 50 лет – 18,0% [16].

У пациентов с сопутствующими патологиями, например, сахарным диабетом, ввиду развития общей и локализованной иммунной дисфункции, повышается способность микроорганизмов к адгезии на поверхности уротелия. Применение препаратов селективных ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера для лечения сахарного диабета 2-го типа стимулирует экскрецию глюкозы с мочой, что делает ее субстратом для размножения патогенной флоры [17, 18]. К условиям, способствующим возникновению заболеваний, также относятся активная половая жизнь, несоблюдение правил или отсутствие личной гигиены, внутрибольничная инфекция, а также перенесенная или персистирующая инфекция, дегидратация, несбалансированное питание и иные аспекты образа жизни [19, 20].

Основными подходами в лечении ХИВЗПП является антибиотикотерапия, в частности, препаратами из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин), гликопептидов (ванкомицин), пенициллинов (ампициллин), производных фосфоновой кислоты (фосфомицин) и нитрофурана (фурагин, фурадонин). Фитотерапия также занимает особое место в комплексном

лечении урологических заболеваний [21, 22]. Терапевтический потенциал фитотерапии заключается в возможности одновременно, в той или иной степени, достигнуть антибактериального, противовоспалительного, мочегонного и спазмолитического эффектов, а также минимизировать побочные явления, которые наблюдаются при классической антибактериальной терапии, такие, как нарушение микрофлоры кишечника, грибковые заболевания, токсические поражения органов [23]. Использование лекарственного растительного сырья (ЛРС) как источника биологически активных веществ (БАВ), однокомпонентных и комбинированных фитопрепаратов значительно расширяет возможности лечения, особенно в случаях, когда требуется длительное лечение хронических заболеваний, а применение химиотерапевтических средств имеет ограничения [24]. Вопросы, касающиеся применения растительных препаратов, широко обсуждаются различными исследовательскими коллективами [25–28], выводы которых позволяют позиционировать фитотерапию как ценное дополнение в острую фазу инфекционно-воспалительного процесса или даже как единственный, альтернативный синтетическим препаратам подход для первичной и вторичной профилактики, иногда и лечения хронических урологических заболеваний [29].

В данном обзоре рассмотрены результаты исследований, отраженные в научной литературе и посвященные применению ЛРС как источника БАВ и фитопрепаратов, применяемых при ХИВЗПП. В ходе анализа материалов нами затронут опыт применения лекарственных растений в народной и официальной медицине, фитохимический состав ЛРС и фитопрепаратов, приняты во внимание доклинические и клинические исследования препаратов и другие аспекты.

ЦЕЛЬ. Проанализировать и обобщить современные научные данные о применении лекарственного растительного сырья как источника биологически активных веществ и лекарственных средств растительного происхождения (фитопрепаратов) в терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа состояния исследований в области терапии ХИВЗПП поиск научной информации осуществляли в международных электронных базах: Google Scholar, Science Direct, PubMed, elibrary.ru и cyberleninka.ru. Основной массив научных публикаций относился к периоду с 2010 по 2025 гг. и включал в себя преимущественно оригинальные статьи. В тех случаях, когда это было целесообразным, использовались научные материалы более раннего периода.

Поисковые запросы формировались по ключевым словам и словосочетаниям на русском и английском языках и включали: «острые и хронические инфекционные заболевания почек и инфекции мочевыводящих путей»; «официальные растительные источники лекарственных препаратов»; «фитохимические исследования растительных источников»; «фитотерапия инфекционных заболеваний почек и мочевыводящих путей»; «диуретическая активность биологически активных веществ»; «антибактериальная активность биологически активных веществ»; «фармакологические исследования биологически активных веществ»; «эфирные масла»; «фенольные соединения»; «однокомпонентные и комбинированные фитопрепараты»; «перспективные источники фитопрепаратов для лечения инфекционных заболеваний почек и мочевыводящей системы».

В результате первичного поиска было выявлено свыше 2000 публикаций. На этапе скрининга из массива исключались нерелевантные публикации (на основании заголовков и аннотаций), работы, дублирующие основное содержание публикаций, а также не соответствующие исследуемой нозологии. В результате был сформирован массив источников, включающий 446 источников научной информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В научной литературе, посвященной ХИВЗППП, значительное место принадлежит вопросам этиопатогенеза заболеваний и механизмов их фармакотерапии, в частности, фитотерапии с применением растительных БАВ.

Хронические инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей

ХИВЗППП часто связаны с восходящим путем проникновения возбудителей, обычно вследствие размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [30] в нижних отделах мочевыводящих путей (уретра, мочевого пузыря) с дальнейшим распространением инфекции в верхние отделы (мочеточники, почки) [31].

В зависимости от прогрессирования ХИВЗППП, выделяют несколько типов течения заболеваний:

1. Неосложнённая инфекция — проявляется у пациентов без сопутствующих заболеваний мочевыводящих путей, которая поддается терапии основной группой антибиотиков;
2. Осложнённая инфекция — возникает у пациентов с сопутствующими патологиями мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, рефлюкс мочевого пузыря);
3. Неразрешённая инфекция — это состояние, противоположное неосложнённой инфекции, которое не поддается лечению антибиотиками;
4. Повторная инфекция (рецидив) — это

стадия развития инфекций мочевыводящих путей, характеризующаяся постоянной бактериальной или грибковой инфекцией. На этом этапе человек повторно заражается тем же самым уропатогеном через определённый промежуток времени, например, через две недели после лечения неразрешённой ХИВЗППП [32].

Среди обращений пациентов к врачу-урологу 60% всех случаев приходится на цистит, около 20% случаев связано с пиелонефритом [33–35] и 20% случаев с мочекаменной болезнью [35–37]. Развиваются данные патологии ввиду бактериальной и/или грибковой контаминации мочевыводящей системы следующими возбудителями: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus* [19, 38, 39], *Pseudomonas aeruginosa* [40, 41], *Candida albicans* [42], *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.* [43]. В большинстве случаев в посевах мочи идентифицируют *Escherichia coli* (33,8%), *Klebsiella pneumoniae* (11,8%), *Enterococcus faecalis* (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (12,7%) [44–46]. Вызывающие заболевания бактериальные уропатогены, в основном, являются грамотрицательными, которые в процессе адгезии и дальнейшей колонизации мочевыводящих путей проникают в мочевой пузырь и почки, что приводит к острым проявлениям заболеваний с дальнейшими рецидивами и хронизацией инфекционно-воспалительных процессов.

Многие ПМ становятся невосприимчивыми к большинству известных групп антибиотиков [47]. Патогены в процессе своей жизнедеятельности вырабатывают специфические ферменты — β-лактамазы или карбапенемазы, которые обуславливают резистентность к определенным группам антибактериальных препаратов — пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам широкого спектра действия. Также растет резистентность к аминогликозидам и сульфаниламидам [48–50]. На данный момент фторхинолоны являются единственным классом антибиотиков с относительно высоким индексом чувствительности по отношению к бактериям семейства *Enterobacteriaceae*. В частности, *Escherichia coli* демонстрирует устойчивость к амоксициллину на 38%, триметоприму и сульфаметоксазолу на 18,1%; устойчивость к ципрофлоксацину, цефотаксиму, нитрофурантоину и фосфомицину на 1,8%. Наиболее высокий уровень устойчивости к большинству применяемых в урологии антибактериальным препаратам демонстрирует *Enterococcus faecalis* [51, 52].

Краткая характеристика некоторых ХИВЗППП представлена в таблице 1, мочекаменная болезнь включена в нее по причине ассоциированности с инфекционно-воспалительными процессами.

Таблица 1 – Краткая характеристика заболеваний почек и мочевыводящей путей

Характеристика заболеваний	Цистит	Пиелонефрит	Мочекаменная болезнь
Определение	Инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевого пузыря [53, 54].	Инфекционно-воспалительное заболевание паренхимы и чашечно-лоханочной системы почек [67, 68].	Заболевание, связанное с образованием конкрементов в органах мочевыводящей системы [79–80].
Этиология	PM: <i>Proteus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [55–57].	PM: <i>Proteus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [55–57].	1. Нарушение обмена веществ; 2. Повышенная концентрация литогенных веществ; 3. Колебания уровня pH мочи; 4. ХИВЗППП; 5. Анатомические изменения мочевыводящей системы [37, 81, 82].
Патогенез	1. Колонизация уропатогенов: дистальная часть уретры, периуретральная и вагинальная области [69]; 2. Адгезия PM к уротелию: проникновение в мочевой пузырь, размножение, образование биопленки; 3. Развитие острого воспалительного процесса: с формированием персистирующей инфекции [58, 59].	1. Колонизация уропатогенов: дистальная часть уретры, периуретральная и вагинальная области [69]; 2. Адгезия PM к уротелию: проникновение в мочевой пузырь, перемещение в верхнюю часть мочевыводящих путей; 3. Проникновение PM в мышечный слой: нарушение мочеиспускания → развитие пиеловенозного рефлюкса; 4. Проникновение PM в паренхиму и чашечно-лоханочную систему почек: развитие острого воспалительного процесса [70].	Отсутствует единый патологический паттерн развития мочекаменной болезни. Ведущая гипотеза: образование бляшки Рэндалла [83, 84, 85]: 1. Инициация процесса: образование первичного уrolита; 2. Формирование уrolита: отложение солей кальция в просвете собирательных канальцев; 3. Образование язва: деструкция уротелиального покрова; 4. Формирование бляшки: кальцификация поверхности язва; 5. Адсорбция кристаллоидов: отрыв уrolита → миграция в чашечно-лоханочную систему [86, 87].
Форма течения заболевания	Острая и хроническая (рецидивирующая форма) [53, 60].	Острая и хроническая (рецидивирующая форма) [67, 71].	Хроническая с рецидивирующими приступами (почечная колика) [88, 89].
Клиническая картина	Острый цистит: 1. Частое и болезненное мочеиспускание (усугубляющееся со временем); 2. Пиурия; 3. Гематурия; 4. Боли внизу живота. Хронический цистит: 1. Рецидивы; 2. Щелочная реакция мочи; 3. Лейкоцитурия; 4. Гематурия; 5. Бактериурия [53, 58, 61]; 6. Морфологическая «триада хронического цистита» [62].	Острый пиелонефрит: 1. Повышенная температура тела; 2. Боли в поясничной области; 3. Симптомы интоксикации («триада пиелонефрита») [79]. Хронический пиелонефрит: 1. Бессимптомное течение/общая слабость организма; 2. Учащенные позывы к мочеиспусканию; 3. Неинтенсивные боли в пояснице [67, 73–75].	Основные симптомы: 1. Тошнота и рвота; 2. Болезненность в реберно-позвоночном углу; 3. Повышенное содержание в сыворотке крови: азота, мочевины, креатинина и С-реактивного белка; 4. Моча: пиурия, гематурия и кристаллурия, pH-5,0–6,5 [90, 91].
Группы и факторы риска	Женщины: 1. Возраст: детородный возраст — 5%; период менопаузы — 10–15%; пожилой возраст — 15–20% [60]; 2. Анатомическая особенность: расположение мочеполювых органов в непосредственной близости к нижнему отделу желудочно-кишечного тракта; 3. Социальные факторы: несоблюдение личной гигиены, активная половая жизнь [63, 64]; 4. Провоцирующие факторы: переохлаждение, острая пища, стресс [62, 65, 66].	Женщины: 1. Цистит; 2. Беременность; 3. Анатомическая особенность: расположение мочеполювых органов в непосредственной близости к нижнему отделу желудочно-кишечного тракта [76, 77]. Мужчины: 1. Возраст (от 50 лет); 2. Нарушения уродинамики: на фоне опухолевых и гипертрофических процессов в предстательной железе [78]. Общие: 1. Обструктивные уропатологии; 2. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс; 3. Активная половая жизнь [76].	Общие: 1. Возраст: от 20 до 50 лет (13% и 7%); 2. Несбалансированное питание: пересоленная пища, содержащая недостаточное количество воды, а также избыток животного белка и цитратов; болезни, ассоциированные с камнеобразованием; 3. Нарушение метаболизма: гиперпаратиреоз, нефрокальциноз; авитаминоз А и D; 4. Анатомические особенности: наличие единственной почки, наследственность; 5. Патологии мочевыводящей системы: обструкция мочеточника, лоханочные дивертикулы и кисты, пузырно-мочеточниковый рефлюкс [81, 92, 93].

Примечание: PM — патогенные микроорганизмы, ХИВЗППП — хронические инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей.

В контексте возможностей фитотерапии более подробного рассмотрения требует бессимптомная бактериурия — состояние (не расценивается как заболевание), при котором в мочевом пузыре или почках человека обнаруживаются бактерии, в количестве $\geq 10^5$ КОЕ в 1 мл мочи, с отсутствием клинических симптомов [94–96]. Бессимптомная бактериурия встречается у 2,7% женщин в возрасте от 15 до 24 лет и увеличивается до 20–50% у женщин старше 80 лет. У мужчин распространённость значительно ниже, но с возрастом увеличивается от 6 до 20%. Бессимптомная бактериурия также широко распространена в учреждениях длительного ухода, где частота её возникновения составляет 25–50% среди пациентов [97]. В частности, она обнаруживается у пациентов с длительной катетеризацией мочевого пузыря (в течение 4 недель) [19, 98].

Ранее сообщалось, что бессимптомная бактериурия является клинически опасным состоянием, требующим диагностики и лечения. В 1950-х годах она впервые была диагностирована с помощью посева мочи. С появлением новых методов диагностики было выявлено, что у беременных женщин с высокой частотой возникновения пиелонефрита, как правило, была бессимптомная бактериурия, которую не подвергали лечению. Дальнейшее развитие и совершенствование скрининговых методов, а также долгосрочное наблюдение за пациентами, позволили перевести бессимптомную бактериурию в категорию, не требующую лечения. Лечение бессимптомной бактериурии противомикробными препаратами не снизило частоты возникновения симптоматических инфекций. Также сообщалось, что терапия повышала риск развития пиелонефрита [94, 99].

По поводу применения антибиотиков для лечения бессимптомной бактериурии до сих пор ведутся споры. Некоторые исследования показывают, что использование антибиотиков и отсутствие лечения не влияют на развитие ХИВЗППП. Антибиотикотерапия приводила только к появлению значительного количества побочных эффектов [100]. В исследовании U. Lindberg и соавт., было установлено, что дети с бессимптомной бактериурией, которые не получали лечение антибиотиками, имели значительные преимущества перед детьми, у которых она была вылечена с помощью антибактериальных средств [101]. В исследовании L.A. Petty и соавт., среди 2733 госпитализированных взрослых пациентов, у которых была диагностирована бессимптомная бактериурия, 82,7% были назначены противомикробные препараты. В большинстве случаев терапия не дала положительной динамики, а в некоторых случаях могла даже навредить, вызвав побочные эффекты. В результате

продолжительность госпитализации увеличилась на 37% без заметного улучшения клинических показателей [96, 102]. Также было выявлено, что у 15% пациентов, которые проходили лечение по поводу бессимптомной бактериурии, наблюдались симптоматические рецидивы ХИВЗППП, сопровождавшиеся развитием острого пиелонефрита [103].

Другие исследования свидетельствуют о том, что беременные женщины должны проходить диагностику бессимптомной бактериурии в первом триместре беременности и, в случае положительного результата, пройти курс лечения [97]. Противомикробная терапия бессимптомной бактериурии во время беременности снижает риск пиелонефрита, рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов. По некоторым данным известно, что наличие у человека бессимптомной бактериурии защищает организм от развития инфекции ПМ [104]. Авторы исследовали возможность профилактики рецидивов ХИВЗППП с помощью прививки (вводимой в мочевыводящие пути) авирулентным штаммом *Escherichia coli* 83972. В плацебо-контролируемом исследовании было доказано, что штамм снижает частоту рецидивов ХИВЗППП.

В дальнейшем были разработаны программы рационального применения антибактериальных средств, которые позволили выявить, что антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии является одним из важных факторов развития резистентности ПМ к противомикробным препаратам [98, 102]. И в этом плане использование антибактериальных БАВ лекарственных растений может быть перспективной стратегией в разработке лекарственных средств и их клинического применения.

Представленная информация служит фундаментальной основой для разработки новых лекарственных препаратов (ЛП) растительного происхождения для лечения ХИВЗППП. Выявлены недостатки традиционной антибиотикотерапии, подчеркивается возможность применения фитопрепаратов для профилактики рецидивов заболеваний и лечения отдельных категорий пациентов. Таким образом, обозначенные положения позволяют интегрировать научные знания с практическими клиническими задачами.

Растительные источники лекарственных препаратов для лечения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей

Среди большого разнообразия применяемых в медицине лекарственных растений как источников БАВ для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей лидируют виды ЛРС, содержащие преимущественно эфирное масло и фенольные соединения. Указанные

БАВ обладают диуретическим, уросептическим, противовоспалительным [25, 105, 106], литолитическим и антилитогенным действиями [107–109], что вполне согласуется с этиологией и патогенезом заболеваний, приведенных в таблице 1.

Исследования показали, что флавоноиды и антоцианы эффективно устраняют ключевые причины возникновения ХИВЗПП, поскольку обладают противовоспалительными, антиоксидантными и ангиопротективными свойствами [110].

Диуретическая активность формируется за счет фенольных соединений и компонентов эфирного масла. Эфирные масла оказывают вазодилатирующее действие на почечные сосуды, улучшая их кровообращение и повышая гидростатическое давление в клубочковых капиллярах. В результате увеличивается клубочковая фильтрация, что, в свою очередь, увеличивает диурез [111, 112]. Диуретическое действие фенолкарбоновых кислот обусловлено «осмотическим эффектом»: при попадании в просвет почечных канальцев глюкуроноидов фенольных кислот они создают высокое осмотическое давление, что значительно снижает реабсорбцию воды и ионов натрия. Экскреция воды происходит без нарушения ионного баланса (калийсберегающий эффект) [113, 114]. Диуретический эффект может также наблюдаться в процессе ускоренной элиминации ксенобиотиков, а также токсинов, образующихся в организме при заболеваниях.

Антибактериальные свойства компонентов эфирных масел обусловлены их способностью перфорировать и тем самым повреждать липидную оболочку бактериальной стенки. Терпены воздействуют на внешнюю мембрану, делая ее проницаемой, нарушая осмотическое давление, проводя к лизису клетки микроорганизма [115, 116].

Антибактериальная активность фенольных соединений на примере катехина была изучена А. Fathima и J.R. Rao на моделях оценки активности в отношении *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*. Исследование показало, что катехин повышает проницаемость бактериальной мембраны и вызывает окислительное повреждение бактериальных липосом [117].

Одним из важнейших свойств природных БАВ является антиадгезивная активность, которая проявляется в нарушении микробной адгезии (прикрепления к поверхности уротелия), предотвращении образования биоплёнки, что препятствует размножению ПМ [118]. Например, проантоцианидины типа «А» благодаря наличию в своей молекулярной структуре сложноэфирной связи между атомами C2→O→C7', соединяющей две структурные единицы флаван-3-ола, являются ингибиторами I- и P-фимбрий микроорганизмов [119].

Для усиления антиадгезивной активности в состав фитопрепаратов включают дополнительный компонент — D-маннозу. Она представляет собой моносахарид, эпимер глюкозы, и участвует в биохимических процессах (например, в N-гликозилировании белков). Избыток D-маннозы выводится почками в неизменном виде. Антиадгезивный эффект D-маннозы обусловлен её конкурентным взаимодействием с маннозочувствительными фимбриями патогенных микроорганизмов, что препятствует адгезии бактерий с маннозилированными белками на поверхности мочевыводящих путей человека [120, 121]. Клинические исследования подтверждают эффективность такого подхода. Группа женщин (n=103) с острыми рецидивирующими ХИВЗПП принимала 2 г D-маннозы в течение 6 месяцев. Рецидивы возникли только у 14,6% женщин (p < 0,0001) [122].

Антилитогенный эффект фенольных соединений был доказан в ряде исследований. В эксперименте *in vivo* катехин способствовал снижению количества кристаллов, образованных смесью меламина и циануровой кислоты в почках, и предупреждал нефротоксичность [123]. Рутин и куркумин в «этиленгликолевой модели» мочекаменной болезни приводят в норму уровень кальция и оксалатов [124]. В группе крыс, получавших лечение кверцетином и гиперозидом (кверцетин-3-O-галактозид), количество кристаллических отложений кальция оксалата значительно сократилось [125]. При использовании в экспериментах гидроксикоричных кислот, кофейной и розмариновой, было установлено, что кофейная кислота регулирует биохимические параметры, снижает отложение оксалата кальция в почках [126]. Розмариновая и кофейная кислоты в концентрациях от 0,03 до 0,3 мг/мл снижали количество моногидратных и дигидратных форм кристаллов оксалата кальция, образующихся в моче [127].

В медицине многих стран широко используются ЛП, эффективность которых в лечении заболеваний почек и мочевыделительной системы подтверждена многочисленными научными исследованиями. К источникам ЛРС, которые применяются для создания таких фитопрепаратов, относят бруснику обыкновенную (*Vaccinium vitis-idaea* L.) сем. вересковые (*Ericaceae*), толокнянку обыкновенную (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) сем. вересковые (*Ericaceae*), березу повислую (*Betula pendula* Roth.) сем. березовые (*Betulaceae*), березу пушистую (*Betula pubescens* Ehrh.) сем. березовые (*Betulaceae*), горец птичий (*Polygonum aviculare* L.) сем. гречишные (*Polygonaceae*), ортосифон тычиночный (*Orthosiphon stamineus* Benth.) сем. яснотковые (*Lamiaceae*), хвощ полевой (*Equisetum arvense* L.) сем. хвощевые

(*Equisetaceae*), эрву шерстистую (*Aerva lanata* (L.) Juss.) сем. амарантовые (*Amaranthaceae*) [27, 128, 129], золотарник канадский (*Solidago canadensis* L.) сем. астровые (*Asteraceae*) [130], любисток лекарственный (*Levisticum officinale* Koch.) сем. сельдерейные (*Apiaceae*) [131], розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis* L.) сем. яснотковые (*Lamiaceae*) [132, 133], можжевельник обыкновенный (*Juniperus communis* L.) сем. кипарисовые (*Cupressaceae*), [134–136], василек синий (*Centaurea cyanus* L.), марену грузинскую (*Rubia iberica* (Fish. ex DC). C. Koch)) сем. астровые (*Asteraceae*), землянику лесную (*Fragaria vesca* L.) сем. розоцветные (*Rosaceae*), марену красильную (*Rubia tinctorum* L.) сем. мареновые (*Rubiaceae*), леспедецу двухцветную (*Lespedeza bicolor* Turcz.) сем. бобовые (*Fabaceae*)¹ и др. Рассмотрим некоторые из них с позиции содержащихся БАВ и соответствующего спектра активности.

Брусника обыкновенная

Брусника обыкновенная (*Vaccinium vitis-idaea* L.) представляет собой многолетний вечнозелёный кустарник рода брусника (*Vaccinium* L.) семейства вересковые (*Ericaceae* Juss.) [137].

Vaccinium vitis-idaea является богатым источником фенольных соединений: фенолгликозидов, флавоноидов, проантоцианидинов и фенилпропаноидов [138]. Ведущими соединениями в составе брусники обыкновенной листьев (*Vaccinii vitis-idaeae folia*) являются простые фенолы (фенолгликозиды): гидрохинон в форме арбутина [129, 139]. Авторами были проанализированы фенольные соединения 10 различных культурных сортов *V. vitis-idaea*. Арбутин являлся ведущим соединением во всех сортах *V. vitis-idaea* с содержанием от 36,059±1472,12 до 56,968±2325,73 мкг/г в пересчете на сухое сырье (41–78% от общего количества фенольных соединений) [140].

Этанольный экстракт листьев брусники обладает антиадгезивной и антибактериальной активностью, установленной методами диффузии в агар и серийных разведений на штаммах *Staphylococcus aureus*. Отмечено разрушение образовавшейся микробной биоплёнки; при этом раствор экстракта листьев с концентрацией 0,01% в 69,9% случаев подавляет образование биоплёнки и в 62,5% — способствует разрушению уже образовавшейся биоплёнки [141]. Исследование антибактериальной активности 60% водно-спиртового экстракта показало значительную эффективность в отношении *Escherichia coli*, но наименьшую антимикробную

активность против *Pseudomonas aeruginosa* [142]. При исследовании антибактериальной и противогрибковой активности водного раствора сухого экстракта на культурах ПМ *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, было зафиксировано ингибирование роста бактериальной зоны на 12, 10 и 24 мм соответственно. *Candida albicans* была резистентна к раствору водного экстракта [143].

Брусники обыкновенной листья входят в состав таких препаратов, как «Брусники обыкновенной листья», фильтр-пакет № 20 и «Бруснивер®» сбор, фильтр-пакет № 20 (АО «Красногорсклексредства», Россия), которые применяются в качестве мочегонных, противовоспалительных и антисептических средств при инфекционных заболеваниях мочевыводящей системы — цистите и пиелонефрите [129].

Толокнянка обыкновенная

Толокнянка обыкновенная (*Arctostaphylos uva-ursi* L.), или медвежьих ушки, представляет собой многолетний вечнозелёный кустарник рода толокнянка (*Arctostaphylos* L.) семейства вересковые (*Ericaceae* Juss.). Ведущими соединениями толокнянки обыкновенной листьев (*Arctostaphylos uvae-ursi folia*), как и брусники, являются простые фенолы (фенолгликозиды): гидрохинон в форме арбутина [144, 145]. Содержание арбутина в листьях *A. uva-ursi* (в сумме с метиларбутином и свободным гидрохиноном) варьировало от 8 до 25%. В однокомпонентном фитопрепарате производства ООО «Фито-Бот» спектрофотометрически было определено содержание арбутина — 9,1±1,04%, а методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — 8,7±0,91% [146].

БАВ толокнянки обыкновенной листьев обладают антиадгезивным действием [147]. Применение сухого экстракта совместно с низкими дозами ципрофлоксацина понижало индекс адгезивности и коэффициент адгезии. В случае отсутствия лечения сухим экстрактом толокнянки показатели адгезии увеличивались [148]. Известно, что БАВ толокнянки обыкновенной ингибируют рост грамотрицательных ПМ: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*; грамположительных: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*, а также и патогенных дрожжей *Candida albicans* [149].

В исследовании В.А. Куркина и соавт., посвящённом влиянию индивидуальных веществ, выделенных из листьев толокнянки, на выделительную функцию беспородных крыс, было установлено, что 1,3,6-тригаллоилглюкоза в дозе 10 мг/кг после внутривентрикулярного введения в течение 4 часов стимулировала диурез на 34%, суточный диурез составил 75%. Арбутин в дозе 20 мг/кг стимулировал суточный диурез всего на

¹ Биологически активные соединения лекарственных растений как источник диуретических препаратов: Монография / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.В. Куркина, Е.Н. Зайцева, А.С. Цибина. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. — Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт». — 2024. — 86 с.

31%. Отвар листьев (в дозе 100 мг/кг) стимулировал суточный диурез на 74% [150].

При однократном внутривенном введении отвара листьев *A. uva-ursi* белым беспородным крысам обоего пола обнаруживалось наличие дозозависимого диуретического эффекта, который проявляется через 24 часа после приема лекарственного средства. Так, в дозе 50 мг/кг за 4 и 24 ч эксперимента не зафиксировано значимой экскреции воды и электролитов; в дозе 100 мг/кг спустя 4 ч — незначительное снижение диуреза у опытной группы по сравнению с контролем; в дозе 100 мг/кг за 24 ч было выявлено существенное увеличение показателей — экскреция воды на 74% по сравнению с контролем, экскреция натрия и калия — на 68% и креатинина — на 75% ($p < 0,05$) [151].

Толокнянки обыкновенной листья входят в состав таких фитопрепаратов как «Толокнянки обыкновенной листья» пачка 50 г, сбор «Фитонепрол®» 50 г, «Сбор урологический» фильтр-пакет № 20, сбор «Бруснивер-Т®» фильтр-пакет № 20 (АО «Красногорсклексредства», Россия) [129]. Все препараты толокнянки применяются в качестве мочегонных, противовоспалительных и антисептических средств при инфекционных заболеваниях мочевыводящей системы [150].

Береза повислая и береза пушистая

Береза повислая (*Betula pendula* Roth.) и береза пушистая (*Betula pubescens* Ehrh.) представляют собой деревья рода береза (*Betula* L.) семейства березовые (*Betulaceae* Gray.) [152].

Основными фармакологически активными веществами березы листьев (*Betulae folia*) являются флавоноиды, березы почек (*Betulae gemmae*) — компоненты эфирного масла. Ведущими соединениями являются флавонол гиперозид (кверцетин-3-О-галактозид) и трициклический сесквитерпен α -копаен, соответственно. Гликозиды кверцетина и мирицетина составляют 1–3% всех флавонолов, представленных в листьях *Betula*, в пересчете на гиперозид. Среди них выделяют агликон кверцетин, кверцетин-3-О-глюкуронид и изокверцетин (кверцетин-3-О-глюкозид) [153], кверцетин-3-О-глюкуронид, кверцетин-3-О-рамнозид, мирицетин-3-О-галактозид. Почки *B. pendula* и *B. pubescens* являются богатым источником эфирного масла, количество которого варьируется в пределах от 0,5% до 3,8%. Основными компонентами почек являются сесквитерпены — α -копаен (11,8%), гермакрен D (11,4%), δ -кадинен (10,8%), аромадендрен (6,25%) и β -кариофиллен (3,4%). Компонентный состав эфирного масла листьев представлен монотерпенами, среди которых ведущими являются α -пинен (2,22%) и борнилацетат (2,74%) [154–156].

БАВ листьев и почек *B. pendula* и *B. pubescens* обладают антибактериальным и диуретическим действиями. Антимикробную активность сухого водного и метанольного экстрактов листьев и почек *B. pendula* исследовали ученые Боснии и Герцеговины на тест-культурах *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. В качестве стандартных препаратов использовали ципрофлоксацин и пенициллин. В результате было обнаружено, что водный экстракт листьев ингибирует рост *Staphylococcus aureus* на 13,4 мм; метанольный экстракт листьев — на 12,0 мм; водный экстракт почек — на 10,2 мм; метанольный экстракт почек — на 11,2 мм; ципрофлоксацин — на 19,5 мм. Экстракты против *Bacillus subtilis* проявляли следующую активность: метанольный экстракт почек — 11,0 мм; водный экстракт почек — 8,0 мм; пенициллин — 32,0 мм. При воздействии на *Pseudomonas aeruginosa* установлены следующие зоны ингибирования роста: метанольный экстракт почек и листьев — 11,6 мм и 11,0 мм, соответственно; ципрофлоксацин — 28,0 мм. *Escherichia coli* проявляла резистентность ко всем испытуемым образцам [157].

Водный экстракт листьев *B. pendula* в концентрации 0,20 и 0,25 мг/мл был исследован на противовоспалительную активность. Экстракт на 23±2% способствовал ингибированию активности в отношении простагландина и на 76±4% уменьшал активность тромбоцитарного активирующего фактора в тромбоцитозе [158]. Также было подтверждено снижение секреции интерлейкинов IL-6 и IL-8 [159].

Стандартизированный экстракт листьев, содержащий гиперозид (0,53%), кверцетин-3-О-глюкуронид (0,36%), мирицетин-3-О-глюкозид (0,32%) и хлорогеновую кислоту (0,28%), обладает диуретической активностью. Экстракт вводили перорально в дозах 25 и 50 мг/кг крысам-альбиносам обоих полов линии Sprague Dawley и через 3 дня в течение 24 часов измеряли диурез. Контрольная группа получала плацебо. В дозе 50 мг/кг объем мочи увеличился на 15,4% по сравнению с контролем. Анализ экскреции Na^+ и K^+ через 24 часа проводился только в группе, получавшей экстракт в дозе 50 мг/кг. Между группой экстракта в дозе 25 мг/кг и контролем в течение 24 часов статистически значимых отличий не обнаружено ($p > 0,05$). Экскреция для Na^+ составила $0,13 \pm 0,04$ и $0,16 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно и для K^+ составила $0,18 \pm 0,03$ и $0,20 \pm 0,05$ ммоль/л, соответственно. В условиях эксперимента экстракт листьев *B. pendula* обладает слабым диуретическим эффектом [160].

Березы почки входят в состав фитопрепарата «Березы почки» пачка 50 г, березы листья входят

в состав ряда следующих фитопрепаратов — «Берёзы листья» фильтр-пакет № 20, ЛП «Фитолизин®», капсулы № 40 и «Фитолизин®», паста для приготовления суспензии для приема внутрь (Гербаполь, Польша). Препараты из ЛРС березы применяются для лечения заболеваний почек и мочевого пузыря как диуретические, антибактериальные, противовоспалительные, спазмолитические и антилитогенные средства [129].

Горец птичий

Горец птичий (*Polygonum aviculare* L.), или спорыш, представляет собой однолетнее травянистое растение рода горец (*Polygonum* L.) семейства гречишные (*Polygonaceae* Juss.) [161].

Основными фармакологически активными веществами горца птичьего травы (*Polygoni avicularis herba*) являются флавоноиды. Ведущим соединением является флавонол авикулярин (кверцетин-3-О- α -арабинофуранозид). В результате изучения 70% этанольных экстрактов из сырья различных регионов произрастания установлено, что авикулярин доминирует в Республике Хакасии — 4,9 мг/г, в Иркутской области — 2,0 мг/г и в Республике Алтай — 2,2 мг/г от массы воздушно-сухого сырья. В Республике Бурятия ведущими являются кверцетрин — 2,4 мг/г, гиперозид и югланин — 2,1 мг/г в Забайкальском крае [162]. В траве *P. aviculare* в Волгограде, Ростовской и Воронежской областях сумма флавоноидов в пересчете на авикулярин составляет — 2,5%, 1,33 \pm 0,03 и 1,61 \pm 0,03%, соответственно [163, 164]. В Южной Корее было обнаружено, что максимальная концентрация суммы флавоноидов содержится в этилацетатной фракции — 208,9 мг/г. Доминирующими соединениями являются авикулярин, мирицитрин, кверцетин, кемпферол и их гликозиды — мирицитрин, изокверцетин и югланин [165]. Из водного извлечения в Польше были выделены: мирицитрин-3-О- β -D-глюкуронид, кверцетин-3-О- β -D-глюкуронид, изорамнетин-3-О- β -D-глюкуронид и кемпферол-3-О- β -D-глюкуронид [166].

Была изучена хроническая токсичность сухого экстракта на крысах обоего пола при ежедневном введении в течение месяца в дозе 0,15 и 1,5 мл/кг. Животным контрольной группы вводили 35% спирт этиловый в дозе 1,5 мл/кг. По результатам эксперимента экстракт не оказывал токсического действия на организм крыс при длительном введении и не вызывал патоморфологических изменений в системах органов. Отмечалась небольшая тенденция к ускорению времени свертывания крови [167].

Антимикробную и противогрибковую активности водных и органических экстрактов растения тестировали на клинических изолятах *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* и *Candida albicans*. Наибольший эффект оказали хлороформный экстракт (*Proteus mirabilis* — 28 мм и *Escherichia coli* — 27 мм) и водный экстракт (*Bacillus subtilis* — 25 мм и *Proteus mirabilis* — 24 мм) [168].

С.Н. Jang и соавт. исследовали противовоспалительный эффект сухого этанольного экстракта (экстрагент — 70% этанол). Было установлено, что БАВ экстракта в дозировках 33,3, 100 и 200 мкг/мл воздействуют на транскрипционный фактор NRF2, регулирующий уровень HO-1 (гемоксигеназа-1), снижая уровень циклооксигеназы-2. Доза 200 мкг/мл снизила уровень IL-1 β примерно до 1 пг/мл и продемонстрировала почти 40% ингибирование уровня IL-6. Мирицитрин, авикулярин, мирицитин, кверцетин и кемпферол подавляют активность NF- κ B [169]. БАВ этанольного экстракта из листьев *P. aviculare* в дозах 500 мг/кг оказывают ингибирующее действие на острую фазу воспалительного отека лап у крыс, вызванного каррагинаном [170].

Водный экстракт был исследован на возможность купирования последствий оксалатного нефролитиаза, вызванного этиленгликолем и хлоридом аммония, у самцов крыс-альбиносов линии Wistar. Животные получали экстракт в дозировке 100 и 400 мг/кг в течение 28 дней (с 14-го дня введения этиленгликоля), профилактической группе вводили экстракт в такой же дозировке (с начала введения этиленгликоля). По результатам исследования установлено, что в профилактической ($p < 0,001$) и терапевтической ($p < 0,001$) группах количество конкрементов оксалата кальция уменьшилось по сравнению с контрольной группой [171].

В.В. Мантатов и соавт. установили простатопротекторную активность сухого экстракта (экстрагент — 40% этанол) на половозрелых белых крысах-самцах линии Wistar. В качестве препарата сравнения использовали отвар сбора «Бруснивер®». Животным опытной группы внутрижелудочно вводили экстракт в дозе 200 мг/кг 1 раз в сутки в течение всего эксперимента, отвар сбора «Бруснивер®» вводили в объеме 10 мл/кг массы, контрольная группа получала воду очищенную. На модели хронического простатита установлено, что экстракт *P. aviculare* оказывает выраженное простатопротекторное действие, характеризующееся нормализацией морфофункционального состояния предстательной железы крыс, благодаря купированию воспалительного процесса и регуляции процессов индукции перекисного окисления липидов.

Снижение концентрации малонового диальдегида и повышение активности каталазы в сыворотке крови крыс свидетельствует о выраженном антиоксидантном действии в опытной группе (на 40% меньше по сравнению контролем). На 14-е сутки наблюдалось снижение скорости оседания эритроцитов крови на 45%, количества лейкоцитов в крови и в секрете простаты, соответственно, на 23% и 27% и концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови — на 21% по сравнению с данными в контроле. На 21-е сутки эксперимента признаков воспалительной реакции в простате не обнаружено, и все показатели крови нормализовались [172].

Горца птичьего трава входит в состав таких фитопрепаратов, как «Горца птичьего (спорыша) трава» пачка 50 г, «Горца птичьего (спорыша) трава» фильтр-пакет № 20, ЛП «Фитолизин®», капсулы № 40 и ЛП «Фитолизин®», паста для приготовления суспензии для приема внутрь (Гербаполь, Польша). Препараты горца птичьего применяются для лечения заболеваний почек и мочевого пузыря как диуретические, антибактериальные, противовоспалительные, спазмолитические и антилитогенные средства [173, 174].

Ортосифон тычиночный

Ортосифон тычиночный (*Orthosiphon stamineus* Benth.) или почечный чай, представляет собой многолетнее травянистое растение рода ортосифон (*Orthosiphon* Benth.) семейства яснотковые (*Lamiaceae* Lindl.) [161].

Основными фармакологически активными веществами ортосифона тычиночного листьев (*Orthosiphonis staminei folia*) являются фенилпропаноиды. Ведущим соединением является фенилпропаноид розмариновая кислота — сложный эфир кофейной кислоты и 3,4-дигидроксифенилмолочной кислоты. В настое из листьев *O. stamineus*, произрастающего в Германии, количество розмариновой кислоты составило 243 ± 22 мкг/мл [175]. Содержание розмариновой кислоты варьируется от 17,43 до 931,44 мг/кг в ЛРС. Также среди компонентов обнаруживаются полиметоксилированные производные флавоноидов [176, 177], такие как синенсетин, изосиненсетин, эупаторин, сальвигенин, 6,7,4'-тетраметоксифлавоны, 5-гидрокси-6,7,3,4'-тетраметоксифлавоны, 6-гидрокси-5,3'-триметоксифлавоны и 5,6,7,3'-тетраметокси-4'-гидрокси-8-С-пренилфлавоны [178, 179]. Содержание полиметоксилированных флавоноидов в сырье — от 0,5% до 0,7%. Синенсетин и его изомер изосиненсетин являются ведущими среди данной группы флавоноидов с содержанием от 122,98 до 469,54 мг/кг и от 50,60 до 419,07 мг/кг сухого сырья, соответственно [180]. Концентрация синенсетина в экстракте, полученном методом мацерации, составила $0,42 \pm 0,006\%$, в

экстракте, полученном в аппарате Сокслета, — $0,30 \pm 0,006\%$ [181]. В 12 образцах из разных регионов Индонезии содержание синенсетина варьировалось от 0,0238 до 0,1533 мг/г [182].

Водный экстракт из травы ортосифона, содержащий розмариновую, цикориевую и кофейную кислоты, протестировали на наличие антипролиферативной активности на мышах. Было установлено, что при введении экстракта в дозе 750 мг/кг в течение 4–7 дней уменьшалась бактериальная нагрузка в мочевыводящей системе мышей. Экстракт оказывает дозозависимую антиадгезивную активность, снижая экспрессию гена *fimH*, но при этом активируя экспрессию гена подвижности *fliC* штаммов NU14 и UT189 *Escherichia coli* [183].

Водный экстракт ортосифона протестировали на антиадгезивную активность. В эксперименте приняли участие 20 здоровых добровольцев, принимавших настой листьев *O. stamineus* 4 раза в день в течение 7 дней. Образцы мочи были отобраны на 1-й день (контроль до приема настоя), 3, 6 и 8 дни. По результатам проведенного исследования образцы оказывали антиадгезивное действие с сильной экспрессией генов подвижности *fliC* [175].

Была также изучена токсичность экстрактов ортосифона. N.R. Abdullah и соавт. в течение 14 дней определяли острую токсичность стандартизированного экстракта, содержащего 0,15, 0,21 и 0,05% синенсетина, эупаторина и 3'-гидрокси-5,6,7,4'-тетраметоксифлавоны, соответственно, в дозе 5000 мг/кг у крыс-альбиносов линии Sprague Dawley. Не зафиксировано ни одного случая токсичности и летального исхода. Экстракт не влиял на общее поведение, потребление пищи/воды, относительный вес органов, гематологию и клиническую биохимию. LD₅₀ составило >5000 мг/кг массы тела крысы [184]. В аналогичных условиях эксперимента M.F. Yam и соавт. исследовали сухой метанольный экстракт (экстрагент 50% метанол) при определении 14-дневной острой и 28-дневной субхронической токсичности (в дозах 1250, 2500 и 5000 мг/кг), а R. Parigiani и соавт. исследовали водные, водно-спиртовые (экстрагент 50% этанол) и спиртовые экстракты в дозе 5000 мг/кг. В результате ни один из исследуемых экстрактов не оказал токсического эффекта [185, 186]. H. Muhammad и соавт. исследовали хроническую токсичность сухого водного экстракта в дозах 250, 500, 1000 и 2000 мг/кг на крысах-альбиносах линии Sprague Dawley обоих полов в течение 60 дней. Также не зафиксировано ни одного случая токсичности и летального исхода. При этом обнаружено, что уровни эритроцитов, гематокрита, гемоглобина и тромбоцитов были значительно выше у той группы, которая получала экстракт в дозе 2000 мг/кг.

По мнению авторов, это может быть связано со стимулированием эритропоэза, что требует изучения в дальнейшем [187].

Учеными из Малайзии была исследована диуретическая активность БАВ листьев *O. stamineus* путем введения метанольного экстракта крысам-альбиносам линии Sprague Dawley в дозе 2000 мг/кг в течение 7 дней. В качестве препарата-стандарта использовали гидрохлортиазид (в дозе 10 мг/кг). В первые 8 часов после введения экстракта наблюдалась экскреция Na^+ и K^+ ($p < 0,05$ и $< 0,01$), сопоставимая с гидрохлортиазидом. Дополнительное введение экстракта в дозе 500 мг/кг усилило диурез с 3-го по 7-й день ($p < 0,01$) и экскрецию Na^+ и K^+ ($p < 0,05$ и $< 0,01$) на 2 и 7 дни. Авторы предложили рекомендуемую дозу для крыс, которая составила 420 мг/кг. Экстракт в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг оказывал гипоурикемическую активность, снижая уровень мочевой кислоты в течение 6 часов и демонстрируя эффективность, сопоставимую с препаратом аллопуринол [188]. Антигиперурикемическое действие обусловлено регулированием ксантиноксидазы, активности аденозиндеаминазы и транспортеров уратов [189]. Y. Adam и соавт. вводили водный экстракт перорально в дозах 5 и 10 мг/кг крысам-альбиносам линии Sprague Dawley, а контрольным группам — фуросемид (в дозе 10 мг/кг). Экстракт продемонстрировал дозозависимую мочегонную активность, избирательную экскрецию иона K^+ с мочой при сохранении нормального уровня экскреции Na^+ и Cl^- . Экстракты немного повысили уровень мочевины, креатинина в сыворотке и уровень глюкозы в крови, но эти показатели находились в пределах нормы [190].

R.M. Oktaviani и соавт. установили влияние 70% этанольного экстракта на фармакокинетические параметры фуросемида. Самцам белых крыс-альбиносов линии Sprague-Dawley вводили суспензию испытуемого экстракта в течение 4 и 7 дней с последующим введением суспензии фуросемида в дозе 7,2 мг/200 г. По истечении времени к 4 дню средний объем мочи у крыс составлял $18,5 \pm 1,0$ мл (фуросемид $15,7 \pm 1,6$ мл) и к 7 дню снизился до $16,2 \pm 0,8$ мл (фуросемид $15,7 \pm 1,6$ мл). Авторами был сделан вывод, что снижение показателя объема мочи к 7-му дню связано с процессом распределения и увеличением скорости элиминации БАВ. Таким образом, 70% этанольный экстракт ортосифона улучшает фармакокинетические параметры фуросемида ($p < 0,05$) [191].

Антилитогенная активность водного экстракта была сравнена с препаратом «Цистон®» в условиях *in vitro*. Сумма БАВ экстракта ортосифона ингибировала процесс кристаллизации кальция оксалата на 73,48% по сравнению с контролем, при этом ЛП «Цистон®» — на 80,68% [192]. M.V. Ambursa

и соавт. была изучена литолитическая активность стандартизированного водного экстракта, содержащего 8,99% розмариновой кислоты, 0,35% синенсетина, 0,45% эупаторина и 0,3% 3-гидрокси-5,6,7,4-тетраметоксифлавонона при концентрации (1, 2 и 4 мг/мл) на конкрементах, полученных от пациентов, перенесших процедуру по удалению камней. Экстракт в дозе 4 мг/мл показал лучший эффект с точки зрения литического воздействия на кальций-оксалатные камни, чем раствор цитрата калия (70% против 41%) [193].

Ортосифона тычиночного (почечного чая) листья входят в состав таких фитопрепаратов, как «Ортосифона тычиночного (почечного чая) листья» пачка 50 г и «Ортосифона тычиночного (почечного чая) листья» фильтр пакеты 1,5 г × 20. Препараты ортосифона применяются для лечения заболеваний почек и мочевого пузыря как диуретические средства [194].

Хвощ полевой

Хвощ полевой (*Equisetum arvense* L.) представляет собой многолетнее травянистое растение рода хвощ (*Equisetum* L.) семейства хвощевые (*Equisetaceae* Michx. ex DC.).

Основными фармакологически активными веществами хвоща полевого травы (*Equiseti arvensis herba*) являются флавоноиды, из которых ведущим является флавонол кверцетин. В 50% водно-спиртовом извлечении, полученном из травы *E. arvense*, содержание флавоноидов составило $1,67 \pm 0,07\%$ в пересчете на кверцетин [195]. Сухой этанольный экстракт (экстрагент — 70% этанол) из сырья, заготовленного в Узбекистане, содержал 2,283 мг кверцетина, 0,508 мг рутина и 0,375 мг галловой кислоты [196]. Метанольный экстракт из травы хвоща, заготовленного в Ираке, содержал 179,5 мкг/мл суммы флавоноидов, среди них лютеолин — 100,6 мкг/мл; кемпферол-3-О-глюкозид — 42,4 мкг/мл; кемпферол — 26,6 мкг/мл; кверцетин — 9,9 мкг/мл [197]. Компонентный состав водного и этанольного экстрактов из сырья, заготовленного в Турции, был следующим (в пересчете на сухое сырье): рутин (14,383 мкг/кг), цикориевая (21,313 мкг/кг), салициловая (9,639 мкг/кг), 4-гидроксибензойная (1,535 мкг/кг) и ванилиновая кислоты (2,32 мкг/кг); кверцетин (32,995 мкг/кг), эпикатехин (24,97 мкг/кг), рутин (6,236 мкг/кг), галловая (0,95 мкг/кг), *p*-кумаровая (5,974 мкг/кг), цикориевая (39,984 мкг/кг) и коричная кислоты (1,769 мкг/кг) соответственно [198].

Из сырья, заготовленного в Ханты-Мансийском автономном округе, из этилацетатной фракции спиртового экстракта были выделены лютеолин, лютеолин-7-О-β-D-глюкопиранозид, лютеолин-4-О-β-D-глюкопиранозид [199]. В сырье из Пакистана в метанольном экстракте были идентифицированы

кверцетин, апигенин, лютеолин, кемпферол-3-О-глюкозид, изокверцетин, апигенин-4'-О-глюкозид, кемпферол-6''-О-ацетилгенистин, дайдзеин-4',7-диглюкозид (пуэрарин), трицин-6''-О-ацетилглицитин, 4',5-дигидрокси-7-метоксифлавонон (генкванин), мирицетин-7-О-метилхризин, транс-феруловая кислота, дигидроактинидиол, 2',4'-дигидрокси-4-пренилоксисалкон, пиноленовая кислота, 4-(сек-бутокси)бензойная кислота, 8-ацетилгарпагид [200]. Из сырья, заготовленного в Южной Корее, из дихлорметановой:метанольной фракции спиртового экстракта были выделены: лютеолин-5-О-β-D-глюкопиранозид (12,0 мг), кемпферол-3,7-ди-О-β-D-глюкопиранозид (3,4 мг), (Z)-3-гексенил-β-D-глюкопиранозид (2,5 мг), 4-О-β-D-глюкопиранозил кофейной кислоты (2,2 мг), (7S,8S)-*трео*-7,9,9'-тригидрокси-3,3'-диметокси-8-О-4'-неолигнан-4-О-β-β-D-глюкопиранозид (1,2 мг), 4-О-кофеилшикиминовая кислота (1,0 мг), клематанин В (0,6 мг) и икаризид В2 (0,5 мг) [201].

Острая токсичность метанольного и водного экстрактов были исследованы на мышьях-альбиносах. В результате ни один из исследуемых экстрактов не оказал токсических эффектов. LD₅₀ экстрактов из травы *E. arvense* >5000 мг/кг [202].

При исследовании антибактериальной активности 96% этанольного и метанольного экстрактов из сырья были установлены следующие значения минимальной ингибирующей концентрации (мг/мл): *Staphylococcus aureus* — 15,5±0,56, 20,58±0,8; *Escherichia coli* — 12,58±0,8, 15,41±0,52; *Enterococcus faecalis* — 5,42±0,38, 5,25±0,43; *Streptococcus pyogenes* — 16,00±1,30, 17,5±0,76, соответственно. В концентрации 0,1% этанольный экстракт снижал процесс образования биопленки *Staphylococcus aureus* на 95,90%, метанольный экстракт — на 69,86%. В случае концентрации 0,05% эффект снижался до 77,8% для этанольного экстракта и до 69,38% для метанольного экстракта. При концентрации 0,01% этанольный экстракт снижал процесс образования биопленки на 63,0%, а метанольный экстракт — на 48,72% [203]; 96% этанольный экстракт проявлял противогрибковую активность в отношении *Candida glabrata* (28,0±0,57 мм), сравнимой с препаратом нистатин (22,6±0,33 мм) [204].

В Бразилии был исследован диуретический эффект стандартизованного сухого экстракта (0,026% флавоноидов) в двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании, в котором приняли участие 36 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 20 до 55 лет, ростом от 150 до 185 см и весом от 50 до 90 кг. Участников разделили на три группы (*n*=12) и в течение четырех дней подряд поочередно вводили стандартизованный сухой экстракт (900 мг), плацебо (кукурузный крахмал, 900

мг) и гидрохлортиазид (25 мг). Диуретический эффект экстракта оценивали путем мониторинга водного баланса добровольцев в течение 24 часов. Экстракт *E. arvense* оказывал мочегонный эффект (522,62±463,03 мл) (*p* < 0,05) и он был эквивалентен гидрохлортиазиду (542,01±935,37) (*p* < 0,067). Экстракт вызывал значительное снижение уровней креатинина (*p*=0,003) мочевой кислоты (*p*=0,010), Cl⁻ (*p*=0,042), Mg⁺² (*p*=0,044) и фосфатов (*p*=0,032). Сообщалось о редких незначительных побочных эффектах, один доброволец пожаловался на сильную головную боль [205].

Хвоща полевого травы экстракт входит в состав комплексных растительных препаратов: ЛП «Марелин®» таблетки, покрытые оболочкой (ЗАО «ВИФИТЕХ», РФ), ЛП «Фитолизин®», капсулы № 40 и ЛП «Фитолизин®», паста для приготовления суспензии для приема внутрь (Гербаполь, Польша), ЛП «Тонзилгон® Н» таблетки, покрытые оболочкой, ЛП «Тонзилгон® Н», капли для приема внутрь (Бионорика, Германия), ЛП «Полигемостат®» порошок, для местного и наружного применения (ООО «Технопарк-Центр», РФ), ЛП «Депурафлюкс®», экстракт сухой (Sanofi-Aventis, Германия), сбор-порошок «Арфазетин-Э®» (АО «Красногорсклексредства», РФ), «Хвоща полевого трава» пачка 50 г, «Хвоща полевого трава» фильтр пакеты 1,5 г × 20. Препараты хвоща полевого применяются для лечения заболеваний почек и мочевого пузыря, мочекаменной болезни и верхних дыхательных путей как диуретические, антибактериальные, гемостатические, иммуномодулирующие средства [206, 207].

Эрва шерстистая

Эрва шерстистая (*Aerva lanata* (L.) Juss.) или пол-пала, представляет собой двулетнее травянистое растение рода эрва (*Aerva* L.) семейства амарантовые (*Amaranthaceae* Juss.).

Основными БАВ эрвы шерстистой травы (*Aervae lanatae herba*) являются флавоноиды, среди которых доминирует флавонол рутин (кверцетин-3-О-рутинозид). При получении сухого экстракта *A. lanata* в Узбекистане с использованием различных концентраций спирта содержание флавоноидов (в пересчете на рутин) было следующим: 96% спирт — 0,87±0,01%; 70% спирт — 0,98±0,01%; 50% спирт — 1,23±0,02%; 30% спирт — 1,32±0,02%; вода — 1,36±0,03% [208]. Полученный из сырья растений, произрастающих в Индии, водно-спиртовой экстракт содержал 4,34±0,63 мг/г суммы дубильных веществ в пересчете на танин; общее содержание фенолов составляло 127,84±1,50 мг/г в пересчете на галловую кислоту; общее содержание флавоноидов 77,61±3,78 мг/г в пересчете на рутин [209]. Кроме того, были обнаружены кемпферол, кверцетин, апигенин, бетулин, кантин-6-он (индолный

алкалоид), ванилиновая, сиреневая и феруловая кислоты. Из этилацетатного экстракта были выделены кантин-6-он (3,275 г), рутин (0,697 г) и из метанольного экстракта был выделен кемпферол (0,437 г) [210]. Узбекистанскими учеными из бутанольной фракции травы эрвы были выделены ванилиновая, сиреневая и феруловая кислоты [211].

Индийскими учеными изучалась возможность применения фитопрепаратов из травы *A. lanata* как средства для лечения мочекаменной болезни. I. Arthi и соавт., установили, что водный экстракт в дозе 500 мг/кг массы тела самцов крыс-альбиносов линии Wistar снижал ($p < 0,001$) уровни основных камнеобразующих компонентов — кальция, оксалатов и фосфатов в моче — $2,09 \pm 0,08$, $3,03 \pm 0,12$ и $5,17 \pm 0,04$ мг/дл, соответственно («Цистон®» — $0,52 \pm 0,03$, $1,49 \pm 0,05$ и $3,80 \pm 0,08$ мг/дл, соответственно) и в почках — $2,61 \pm 0,03$, $4,27 \pm 0,04$ и $3,36 \pm 0,07$ мг/дл соответственно («Цистон®» — $1,60 \pm 0,07$, $3,41 \pm 0,06$ и до $2,51 \pm 0,06$ мг/дл). В дозировке 1000 мг/кг результаты были ниже [212]. В.М. Dinnimath и соавт. из травы *A. lanata* выделили кверцетин и бетулин, показавшие в эксперименте диуретический и антилитогенный эффекты на модели оксалатного нефролитиаза, вызванного введением этиленгликоля самцам крыс-альбиносов линии Wistar. Объемы мочи на 14 и 28 дни в контрольной группе составляли $9,47 \pm 0,08$ и $9,38 \pm 0,09$ мл, а в остальных группах (до лечения) был $12,65 \pm 0,11$ и $12,76 \pm 0,10$ мл. После введения крысам кверцетина объем мочи увеличился с $12,76 \pm 0,10$ до $21,35 \pm 0,20$ и $21,50 \pm 0,21$ мл у крыс, получавших бетулин. Микроскопический анализ мочи показал значительное снижение размеров конкрементов ($p < 0,001$) с увеличением экскреции кальция, магния, оксалата и фосфата ($p < 0,001$). Наблюдалось снижение уровня мочевины и креатинина [213]. В. Mandal и соавт. изучали активность этилацетатного и метанольного экстрактов в дозах 32 и 200 мг/кг, соответственно, и ЛП «Цистон®» в качестве эталона в дозе 750 мг/кг с 15 по 30 дни приема. В результате эксперимента было установлено: увеличение диуреза при введении метанольного экстракта — $7,85 \pm 0,83$ мл и этилацетатного — $6,22 \pm 0,59$ мл по сравнению с контрольной группой — $5,07 \pm 0,61$ мл и группой ЛП «Цистон®» — $8,80 \pm 0,78$ мл ($p < 0,0001$); снижение уровней оксалатов, кальция и мочевой кислоты (г/100 мг массы почки) при введении метанольного экстракта — $5,42 \pm 0,41$, $1,29 \pm 0,21$ и $5,42 \pm 0,72$ и этилацетатного — $7,16 \pm 0,55$, $1,36 \pm 0,33$ и $5,22 \pm 0,62$ по сравнению с контрольной группой — $10,51 \pm 0,60$, $2,58 \pm 0,30$ и $7,64 \pm 0,80$ и ЛП «Цистон®» — $3,68 \pm 0,63$, $1,25 \pm 0,16$ и $4,72 \pm 0,66$, соответственно ($p < 0,0001$) [214]. В исследовании *in vitro* S.K. Sarma и соавт. установили, что самый высокий процент растворения конкрементов оксалата кальция

наблюдался у ЛП «Цистон®» (98%), этилацетатный и метанольный экстракты из травы эрвы также проявляли выраженную активность (87 и 78%, соответственно) [215].

При введении этанольного экстракта из травы эрвы крысам-альбиносам линии Wistar была установлена прямая зависимость доз-диуретическая активность: при увеличении дозы от 200 до 1600 мг/кг объем мочи увеличивался от $0,46 \pm 0,008$ до $1,01 \pm 0,03$ мл ($p < 0,05$); контрольная группа — $0,40 \pm 0,005$ мл; фуросемид (в дозе 25 мг/кг) — $1,10 \pm 0,01$ мл ($p < 0,05$). Острая токсичность в эксперименте не выявлена [216]. При однократном внутривенном введении белым беспородным крысам обоего пола настоя из сырья выявлено наличие выраженного дозозависимого и временного эффекта на выделительную функцию почек, при этом высокие дозы оказывали преимущественно угнетающее действие на почечную экскрецию. Так, настой в дозе 50 мг/кг за 4 ч эксперимента увеличил диурез в опытной группе животных — на 151%, натрийурез — на 56%, калийурез — на 39%, креатининуризм — на 81% по сравнению с контролем; при той же дозе спустя 24 ч произошло достоверное угнетение диуреза — на 65%, натрийуреза — на 70%, калийуреза — на 71%, креатининуризм изменялся недостоверно; дозировка 100 мг/кг за 4 ч снижала экскрецию натрия — на 53%, калия — на 58% и креатинина — на 49%; та же доза спустя 24 ч привела к снижению экскреции воды — на 41%, натрия — на 58% и калия — на 47% [151]. Учитывая изложенные результаты, было предложено использовать фитопрепарат на основе *A. lanata* в качестве стандартного препарата с объемом диуреза — $8,8 \pm 1,1$ мл для исследования диуретической активности других растений, в частности, высушенного сока из корней хрена обыкновенного [217].

Наличие антидиуретического эффекта обсуждалось в исследовании N.S. Sundar и соавт. Крысы-альбиносы линии Wistar, получавшие 2-децил-1-тетрадеканол из *A. lanata*, имели общий объем мочи $1,30 \pm 0,27$ мл/кг по сравнению с контрольной группой $1,32 \pm 0,22$ мл/кг в день, снижение составило 2%. При введении фуросемида (в дозе 10 мг/кг) экскреция мочи составила $7,38 \pm 0,53$ мл, а при совместном введении 2-децил-1-тетрадеканаола (в дозе 0,5 г/кг) с фуросемидом — $7,49 \pm 0,48$. При анализе биохимических показателей было обнаружено: у животных, получавших фуросемид, уровень мочевины ($33,76 \pm 2,9$ мг/дл) и креатинина ($1,22 \pm 0,06$ мг/дл) был снижен, а показатели АЛТ и АСТ повышены — $89,84 \pm 7,5$ и $127,75 \pm 22,0$ Ед/л, соответственно; у животных, получавших 2-децил-1-тетрадеканол (совместно с фуросемидом), уровень мочевины ($35,26 \pm 2,2$ мг/дл), креатинина ($0,98 \pm 0,03$ мг/дл), АЛТ — $66,18 \pm 3,3$ Ед/л,

АСТ — $139,70 \pm 18,1$ Ед/л; в контрольной группе содержание мочевины ($35,62 \pm 2,4$ мг/дл), креатинина ($0,97 \pm 0,14$ мг/дл), АЛТ ($64,36 \pm 4,2$ Ед/л) и АСТ ($139,10 \pm 19,1$ Ед/л). При введении антидиуретического гормона (10 мг/кг) были получены аналогичные результаты. Также авторы определили LD_{100} экстракта травы *A. lanata* которая составила $20,4$ г/кг массы крысы [218].

Этилацетатный экстракт эффективен в отношении *Staphylococcus aureus* (20 мм), *Streptomyces griseus* и *Bacillus subtilis* (18 мм); этанольный экстракт показал лучший результат против *Salmonella typhi* (25 мм), *Staphylococcus aureus* (23 мм), *Bacillus subtilis* (22 мм), *Escherichia coli* (22 мм) и *Streptomyces gresius* (21 мм) [219, 220].

Эрвы шерстистой трава входит в состав таких фитопрепаратов, как «Эрвы шерстистой трава» пачка 50 г, «Эрвы шерстистой трава» фильтр пакеты $1,5$ г × 20. Препараты эрвы шерстистой применяют при заболеваниях почек и мочевого пузыря как диуретические и противовоспалительные средства [194].

Розмарин лекарственный

Розмарин лекарственный (*Rosmarinus officinalis* L.) представляет собой многолетний вечнозеленый кустарник рода розмарин (*Rosmarinus* L.) семейства яснотковые (*Lamiaceae* Lind.).

Основными классами БАВ розмарина лекарственного листьев (*Rosmarini officinalis folia*) являются компоненты эфирного масла, в их числе основные — моноциклический монотерпен 1,8-цинеол и бициклические монотерпены α -пинен и камфора, а также фенилпропаноиды, в частности, розмариновая кислота. В 70% спиртовых экстрактах листьев *R. officinalis*, заготовленных в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института, были обнаружены катехин, эпикатехин, кверцетин, апигенин, розмариновая ($0,181$ – $0,184\%$ в пересчете на сухое сырье), кофейная, галловая, хлорогеновая и феруловая кислоты; в ЛРС розмарина из Никитского ботанического сада (Республика Крым) содержание суммы фенолкислот составило $3,69 \pm 0,12\%$ в пересчете на розмариновую кислоту, а также была идентифицирована коричная кислота [221, 222]. В образцах листьев розмарина, заготовленных в США, содержание розмариновой кислоты составило $14311,0 \pm 636,4$ мкг/г, лютеолин-3'-ацетил-О-глюкуроида — $1488,50 \pm 47,58$ мкг/г, лютеолин-7-О-глюкуроида — $1053,68 \pm 68,83$ мкг/г, сагериновой кислоты — $819,93 \pm 46,07$ мкг/г, 12-метоксикарнозовой кислоты — $982,78 \pm 32,77$ мкг/г, карнозовой кислоты — $797,75 \pm 32,70$ мкг/г, карнозола — $698,78 \pm 21,07$ мкг/г, розмадиала — $588,64 \pm 24,14$ мкг/г и розманола — $218,48 \pm 11,70$ мкг/г [223]. В метанольном экстракте из сырья, выращенного в Египте, преобладали

следующие соединения: нарингенин — 2038 мкг/г, феруловая кислота — 2017,27 мкг/г, катехин — 1094,63 мкг/г, кофейная кислота — 868,92 мкг/г, галловая кислота — 564,98 мкг/г, сиригиновая кислота — 310,83 мкг/г, рутин — 226,78 мкг/г, хлорогеновая кислота — 144,27 мкг/г [224].

Эфирное масло листьев розмарина представляет собой подвижную жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета с сильным специфическим запахом камфоры. В среднем выход эфирного масла, получаемого из листьев *R. officinalis*, варьирует от 1,0 до 2,5% в зависимости от региона произрастания растения: в Краснодарском крае (Россия) — 2,58% [225]; в Республике Дагестан (Россия) — 2,36% [226]; в Ираке — 1,5% [227]. Основными компонентами эфирного масла из листьев розмарина, выращенного в Республике Крым (Россия), являются камфора 18,9–32,6%, 1,8-цинеол 14,2–22,9%, α -пинен 8,3–12,0%, линалоол 8,2% [228]; в Саудовской Аравии — борнилацетат 26,59%, 1,8-цинеол 17,38%, камфора 10,42%, борнеол 9,78%, β -кариофиллен 7,80%, α -пинен 3,85% [229]; в Алжире — камфора 41,2%, камфен 18,1%, α -пинен 17,4% [230]; в Республике Дагестан (Россия) — α -пинен 40,93 — 47,51%, вербенон 15,92%, 1,8-цинеол 9,06%, камфора 4,39%, лимонен 4,33% [226]; в Ираке — 1,8-цинеол 53,63%, камфора 37,32%, борнеол 3,66%, β -линалоол 0,84% [227].

Антибактериальное действие оказывал 90% метанольный экстракт розмарина на *Acinetobacter baumannii* и *Enterococcus faecalis* с зонами ингибирования при 100 мг/мл — 33 и 25 мм, при 50,0 мг/мл — 31 и 20 мм, при 20 мг/мл — 30 и 18 мм, при 12,5 мг/мл — 27 и 23 мм, соответственно [227]. Настой листьев розмарина, выращенного в Индии, ингибировал зону роста *Streptococcus pyogenes* на 4 мм и *Escherichia coli* на 5 мм; метанольный экстракт ингибировал зону роста *Escherichia coli* на 8 мм, *Staphylococcus aureus* на 10 мм и *Streptococcus pyogenes* на 11 мм; ацетоновый экстракт проявлял активность против *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Escherichia coli*, замедлял рост патогенов на 7 и 8 мм, соответственно [231]. Антибактериальная активность сухого экстракта (экстрагент 96% этанол) сырья из Иордании была протестирована на ПМ, выделенных из мочи 500 пациентов с ХИВЗППП. Экстракт демонстрировал зоны ингибирования: 10 мм для *Enterococcus faecalis* и 16 мм для *Escherichia coli*. Значения минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной концентрации экстракта *R. officinalis* изменялись в ряду: *Escherichia coli* (4 и 8 мг/мл); *Klebsiella pneumoniae* (8 и 16 мг/мл); *Pseudomonas aeruginosa* (16 и 32 мг/мл); *Enterococcus faecalis* (32 мг/мл и 64 мг/мл). Также концентрация 100 мг/мл снижала образование биопленки *Escherichia coli* на 70% [232].

На модели оксалатного нефролитиаза у крыс-альбиносов линии Sprague-Dawley была установлена антилитогенная активность этанольного экстракта из листьев розмарина в дозировке 200 мг/кг, который на 35 день эксперимента снижал уровень креатинина — $4,80 \pm 1,360$ мг/дл, мочевины — $24,51 \pm 1,097$ мг/дл, мочевой кислоты в сыворотке крови — $4,46 \pm 1,003$ мг/дл, кальция — $3,92 \pm 0,026$ мг/дл и белка в моче — $1,30 \pm 2,001$ мг/дл ($p < 0,01$) по сравнению с контролем $6,97 \pm 1,370$ мг/дл, $28,18 \pm 1,096$, $6,28 \pm 0,072$, $4,03 \pm 1,009$ и $7,83 \pm 0,930$ мг/дл и стандартным препаратом «Цистон®» — $4,82 \pm 0,098$, $24,47 \pm 1,027$, $4,38 \pm 0,860$, $3,73 \pm 0,039$ и $1,27 \pm 1,021$ мг/дл ($p < 0,01$), соответственно. Применение экстракта способствовало уменьшению количества веществ, ответственных за процесс камнеобразования [233]. Экстракт в дозе 200 мг/кг продемонстрировал мочегонный эффект, а в дозе 400 мг/кг — антипирогенный эффект на крысах-альбиносах линии Wistar [234]. Сухой метанольный экстракт в дозе 100 мг/кг оказывал нефропротекторное действие у крыс-альбиносов линии Wistar, связываясь с хлоридом никеля и защищая почечную ткань от окислительного повреждения [235].

При исследовании спазмолитической активности сухого водного экстракта в дозах 150, 300, 600 и 1200 мкг/мл на изолированных фрагментах гладкой мускулатуры мочевого пузыря самцов крыс-альбиносов линии Sprague-Dawley было установлено, что экстракт не обладает миогенной активностью по отношению к спазму гладкой мускулатуры мочевого пузыря крыс, вызванному ацетилхолином и калия хлоридом [236]. Исследования эфирного масла показывают, что его противовоспалительная активность возникает за счет ингибирования транскрипции NF- κ B и подавления каскада арахидоновой кислоты [237].

Розмарина лекарственного листа экстракт входит в состав таких фитопрепаратов, как ЛП «Канефрон® Н», таблетки, покрытые оболочкой и ЛП «Канефрон® Н», капли для приёма внутрь (Бионорика, Германия) [238] и их аналогов. Препараты розмарина применяются в терапии заболеваний почек и мочевыводящих путей как диуретические, спазмолитические, антибактериальные и противовоспалительные средства [239].

Любисток лекарственный

Любисток лекарственный (*Levisticum officinale* Koch.) представляет собой многолетнее травянистое растение рода любисток (*Levisticum* Hill.) семейства сельдерейные (*Apiaceae* Lindl.).

Основными классами БАВ любистока лекарственного корневищ и корней (*Levistici officinalis rhizomata et radices*) являются эфирное масло, содержащее фталид (Z)-лигустилид, и

фуранокумарины, среди которых доминирует пимпинеллин. Компонентный состав кумаринов был изучен в метанольных экстрактах высушенных и свежих корней 3-летнего *L. officinale*, культивированного в Республике Бурятия (Россия). В составе ЛРС любистока идентифицированы псорален, бергаптен, императорин, остол, умбеллиферон, эскулин, изопимпинеллин, изобергаптен, ангелицин, ксантотоксин, изоимператорин, пецеданин и вагинол-8-О-глюкозид (аптерин). Общее содержание кумаринов в свежих и высушенных корнях варьировалось от 1739 до 2902 мкг/г (сорт Геракл) и от 15,12 до 24,46 мг/г (сорт Лидер), соответственно. Ведущими фуранокумаринами являлись аптерин, ксантотоксин, изопимпинеллин и пимпинеллин, содержание которых в свежих и высушенных корнях варьировалось от 197 до 357 мкг/г, от 152 до 352 мкг/г, от 486 до 863 мкг/г, от 904 до 1296 мкг/г и от 1,53 до 4,11 мг/г, от 1,40 до 3,75 мг/г, от 4,83 до 7,80 мг/г, от 7,36 до 11,26 мг/г, соответственно.

Значительные различия в содержании кумаринов в свежих и высушенных корнях любистока были обнаружены в процессе хранения ЛРС при разных температурных режимах (в холодном месте и при комнатной температуре) в эксперименте [240].

В Иране из этилацетатного экстракта из корневищ и корней любистока выделили в индивидуальном виде фуранокумарины бергаптен, изогосферол, оксипецеданин, оксипецеданина гидрат и императорин; фенилпропаноид феруловая кислота; полиацетилен (полиин) фалькариндиол [241]. В исследованиях российских ученых в 96% этанольном экстракте установлено содержание суммы кумаринов 6,67% в пересчете на ангелицин и сухое сырье [242], в исходном ЛРС — $0,213 \pm 0,009\%$ в пересчете на псорален и сухое сырье [243].

Выход эфирного масла, получаемого из высушенных корневищ и корней *L. officinale*, варьирует от 0,11 до 1,80% [244]. Основными компонентами в эфирном масле из ЛРС, выращенном в Республике Молдова, являются α -терпинилацетат — 30,99%, β -фелландрен — 22,39%, (Z)-лигустилид — 11,18%, β -мирцен — 8,65%, сабинен — 3,39%, при этом впервые идентифицированы 6-бутилциклогепта-1,4-диен — 0,56%, 7-формил-4-метилкумарин — 0,15% [245]; в эфирном масле из ЛРС, выращенном в Иране, терпинилацетат — 21,1–42,1%, Z- β -оцимен — 13–28,1%, неокнидилд — 4,8–11,6%, Z-лигустилид — 0,8–5,8% и пентилциклогекса-1,3-диен 2,2–2,4% [246]; в эфирном масле из ЛРС, выращенном во Франции и Бельгии, — изомеры фталидов (Z)-3-бутиленфталид и (Z)-лигустилид — 73,2–82,6%; в эфирном масле из ЛРС, выращенном в Шотландии, — β -фелландрен —

48,9%, фенилацетальдегид — 17,2%; в эфирном масле из ЛРС, выращенном в Нидерландах, α -терпинилацетат — 38,2%; в эфирном масле из ЛРС, выращенном в Эстонии, (E)-лигустилид — 52,4–70,9%, пентилциклогексадиен — 12,3%, β -фелландрен — 11,3% [244].

Впервые фталиды (E),(Z)-бутилиденфталид, (E),(Z)-лигустилид, сенкунолид ((Z)-лигустилидиол), валиден-4,5-дигидрофталид, изосенкунолид и пропилдендефенфталид были обнаружены и идентифицированы группой ученых (M.J.M. Gijbels и соавт.) из Нидерландов [247]. Иранскими учеными M. Miran и соавт. впервые были выделены из этилацетатной фракции сырья 7-метокси-3-пропилиденфталид (2 мг), 5-гидроксибутилиденфталид (3 мг) и 7-гидроксибутилиденфталид (3,5 мг) [248].

В 80% метанольном экстракте из ЛРС, выращенном в Польше, среди флавоноидов были идентифицированы кверцетин-3-O-глюкозид (19,3±1,5 мг/100 г), кверцетин-3-O-рутинозид (14,2±0,1 мг/100 г), кверцетин и кемпферол; фенольные кислоты: хлорогеновая (37,9±2,3 мг/100 г), феруловая (23,4±0,7 мг/100 г), кофейная, а также галловая кислоты. Общее содержание суммы флавоноидов (от 43,16 мг до 48,53 мг/100 г) и суммы фенольных соединений (от 81,1 мг до 82,78 мг/100), в пересчете на сухое сырье [249]. В 70% этанольном экстракте из российского сырья (Ставропольский край) содержание суммы фенольных соединений в пересчете на хлорогеновую кислоту составило 0,48±0,001% [250]. В 70% этанольном экстракте из сырья растений, произрастающих в Румынии, определено общее содержание флавонов (кверцетин — 11,39±2,48 мг/г), конденсированных танинов (катехин — 1,98±1,55 мг/г), рутина (2,87±0,26 мг/г), кверцетина (1,89±0,66 мг/г), лютеолина (1,38±0,72 мг/г), апигенина (1,13±0,12 мг/г), кемпферола (1,05±0,28 мг/г), феруловой (3,86±0,37 мг/г), кофейной (3,28±0,28 мг/г), ванилиновой (2,53±0,76 мг/г) и хлорогеновой (2,35±0,35 мг/г) кислот [251].

Фталиды 7-метокси-3-пропилиденфталид, 5-гидроксибутилиденфталид и 7-гидроксибутилиденфталид, выделенные из *L. officinale*, оказывают антибактериальное действие. Исследования минимальной ингибирующей концентрации показало различную чувствительность ПМ к 7-гидроксибутилиденфталиду, которая изменяется в ряду: *Escherichia coli* (16 мкг/мл), *Staphylococcus aureus* (64 мкг/мл), и *Enterococcus faecium* (128 мкг/мл). 5-Гидроксибутилиденфталид продемонстрировал умеренную активность в отношении *Staphylococcus aureus* (128 мкг/мл) *Escherichia coli* (256 мкг/мл). Наименьшая активность была у 7-метокси-3-пропилиденфталид

с минимальной ингибирующей концентрацией >256 мкг/мл против всех штаммов [248]. Эфирное масло иранского происхождения, содержащее терпинилацетат 21,1–42,1%, Z- β -оцимен 13–28,1%, неокнидил 4,8–11,6%, Z-лигустилид 0,8–5,8% и пентилциклогекса-1,3-диен 2,2–2,4%, оказывает антибактериальное действие против штаммов *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* со значениями минимальной ингибирующей концентрации 32 мг/мл [246].

В исследованиях сухого этанольного экстракта (экстрагент 70% спирт этиловый) в условиях *in vivo* показано, что диурез, вызванный экстрактом (в дозировке 975 мг/кг), составил 6,37±1,16 мл ($p < 0,01$) в сравнении с группой гидрохлортиазида (в дозировке 4,6 мг/кг) 9,4±1,36 мл ($p < 0,01$) и контрольной группой 2,12±0,55 мл [252].

Любисток лекарственного корневищ и корней экстракты входят в состав таких фитопрепаратов, как ЛП «Фитолизин®», капсулы № 40 и ЛП «Фитолизин®» паста для приготовления суспензии для приема внутрь (Гербаполь, Польша), ЛП «Канефрон® Н», таблетки, покрытые оболочкой и ЛП «Канефрон® Н», капли для приема внутрь (Бионорика, Германия) и их аналогов [253]. Препараты любистока применяются для лечения заболеваний почек и мочевого пузыря как диуретические, антибактериальные, противовоспалительные, спазмолитические и антилитогенные средства [105, 254].

Золотарник канадский

Золотарник канадский (*Solidago canadensis* L.) представляет собой многолетнее травянистое растение рода золотарник (*Solidago* L.) семейства астровые (*Asteraceae* L.).

Основными БАВ золотарника канадского травы (*Solidago canadensis herba*) являются флавоноиды. Наиболее значимым соединением является флавонол рутин (кверцетин-3-O- β -рутинозид) [255]. В сухом спирто-эфирном экстракте из соцветий *S. canadensis* были обнаружены агликоны — кверцетин, кемпферол и изорамнетин, и их гликозиды кверцетин-3-O- β -D-рутозид (рутин), кверцетин-3-O- β -D-глюкозид (изокверцитрин), кверцетин-3-O-6''-ацетилглюкозид, кверцетин-3-O- β -D-рамнозид; кемпферол-3-6''-ацетил- β -глюкозид, кемпферол-3-O- α -L-рутозид (никотифлорин), кемпферол-3-6''-O-ацетил- β -глюкозид; изорамнетин-3-O- α -L-рамнопиранозид [256]. Из бутанольной фракции 80% этанольного экстракта травы *S. canadensis* (российские образцы сырья) были выделены 4 индивидуальных соединения: кверцетин-3-O- β -D-6''-ацетил-глюкопиранозид (8,2 мг); кверцетин-3-O-рутинозид (рутин) (6,93 мг); кверцетин (3,34 мг) и изорамнетин-3-O- β -D-рутинозид (нарциссин) (3,02 мг) [257]. В составе 70%

этанольного экстракта сырья из Тверской области были идентифицированы цикориевая, кофейная, хлорогеновая, хинная и феруловая кислоты. Общее содержание производных гидроксикоричной кислоты составило $(1,16 \pm 10,7 \text{ мг})/100 \text{ г}$, доминирующей является кофейная кислота $(0,6 \pm 12,3 \text{ мг})/100 \text{ г}$, в пересчете на сухое сырье [258].

Компонентный состав эфирного масла из травы золотарника канадского также изучался, его основу составляют монотерпеновые (49,02%) и сесквитерпеновые (24,26%) углеводороды, монотерпеновые (7,13%) и сесквитерпеновые (6,03%) спирты, эфиры и монотерпеновые карбонильные соединения (3,88%). В эфирном масле, полученном из ЛРС египетского происхождения, основными соединениями были гермакрен D (9,86–29,47%), α -пинен (3,38–29,17%), γ -кадинен (0,39–20,36%), мирцен (2,98–13,74%) и лимонен (4,81–11,47%) [259]; в эфирном масле травы золотарника из Словакии основными компонентами являются гермакрен D (34,9%), лимонен (12,5%), α -пинен (11,6%), β -элемен (7,1%) и борилацетат (6,3%) [260].

Минимальная ингибирующая концентрация в отношении ПМ была изучена у эфирного масла, полученного из образца сырья из Румынии, содержащего α -пинен (27,89%), гермакрен D (13,17%), лимонен (12,28%) и борнилацетат (5,76%). Она варьирует в пределах от 1,41 до 2,81 мг/мл для грамположительных ПМ и в диапазоне от 2,81 до 22,5 мг/мл для грамотрицательных ПМ. Адгезия к субстрату была предотвращена только у грамположительных штаммов бактерий и некоторых дрожжей (*Candida albicans* и *Candida famata*) в концентрациях от 0,70 мг/мл до 2,81 мг/мл. Индекс микробной адгезии эфирного масла составлял от 0,19% до 82,48%. При тестировании антимикробной и противогрибковой активностей были получены следующие значения: *Candida utilis* — резистентна; *Candida albicans* — $7,67 \pm 0,47 \text{ мм}$; *Acinetobacter baumannii* — $7,67 \pm 0,47 \text{ мм}$; *Pseudomonas aeruginosa* — $8 \pm 0,82 \text{ мм}$; *Klebsiella pneumoniae* — $8 \pm 0,82 \text{ мм}$; *Escherichia coli* — $8,33 \pm 0,47 \text{ мм}$; *Candida famata* — $8,33 \pm 0,47 \text{ мм}$; *Enterococcus faecalis* — $10,67 \pm 0,47 \text{ мм}$; *Bacillus subtilis* — $21,5 \pm 0,41 \text{ мм}$; *Staphylococcus aureus* — $22,67 \pm 0,47 \text{ мм}$ [261].

При анализе научной литературы, посвященной диуретической активности фитопрепаратов из травы *S. canadensis*, был обнаружен дефицит научных данных. В исследованиях P.M. Abdel Bakі и соавт. была изучена мочегонная активность эфирного масла и стандартизированного сухого экстракта из соцветий *S. canadensis* (общее содержание фенольных соединений в этанольной фракции — $9,38 \pm 0,004 \text{ г}$ в пересчете на галловую кислоту и флавоноидов в водном экстракте — $39,75 \pm 0,005 \text{ г}$ в пересчете на рутин и на 100 г сухого экстракта, соответственно). Диуретическая активность

рассчитывалась по отношению к фуросемиду (при дозе 20 мг/кг оказал эквивалентную активность). В результате: 70%-ный этанольный экстракт (при дозе 400 мг/кг) проявлял наибольшую диуретическую активность (91% активности фуросемида) и выше, чем у спиронолактона и ЛП «Cystinol®» (59 и 74% активности фуросемида, соответственно); этилацетатная фракция этанольного экстракта (400 мг/кг) показала средние значения эффекта (58% от активности фуросемида); водный экстракт (400 мг/кг) проявлял более низкую диуретическую активность (46% от активности фуросемида); эфирное масло (400 мг/кг) показало самую низкую эффективность (31% от активности фуросемида) [262].

Золотарника канадского травы экстракт входит в состав комплексных растительных препаратов — ЛП «Марелин®» таблетки, покрытые оболочкой (ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия), ЛП «Фитолизин®», капсулы № 40, ЛП «Фитолизин®», паста для приготовления суспензии для приема внутрь (Гербаполь, Польша), ЛП «ПростаНорм®», таблетки, покрытые оболочкой (АО «ФармВИЛАР», Россия). Препараты золотарника применяются для лечения и профилактики заболеваний почек, мочевого пузыря и предстательной железы как диуретические, спазмолитические и противовоспалительные и литокинетические средства [263].

Можжевельник обыкновенный

Можжевельник обыкновенный (*Juniperus communis* L.) представляет собой многолетний кустарник, рода можжевельник (*Juniperus* L.) семейства кипарисовые (*Cupressaceae* Gray.).

Основной группой БАВ можжевельника обыкновенного плодов (*Juniperi communis fructus*) является эфирное масло. Доминирующим компонентом является бициклический монотерпен α -пинен (от 31,0 до 49,0%) [264]. Монотерпеновые углеводороды составляют основную группу компонентов эфирного масла (73,5–93,7%) [265]. В эфирном масле из плодов можжевельника, собранных в Индии, компонентный состав представлен монотерпеновыми углеводородами, среди них α -пинен (14,31–27,37%), D-лимонен (15,80–29,70%), β -мирцен (4,12–14,23%); сесквитерпеновыми спиртами, среди них β -элемен (0,77–3,65%) и гермакрен D (0,20–6,15%); сесквитерпеноидными углеводородами, среди них α -кадиол (5,63%) и α -бисаболол (0,95–6,71%) [266]. В образце эфирного масла из плодов, собранных в Португалии, было идентифицировано 97 соединений, составляющих (99,2–99,9%) всего масла с высоким содержанием α -пинена (41,6%), β -пинена (27,6%) и лимонена (6,4%). Коммерческий образец эфирного масла содержал α -пинен в меньшем количестве (31,1%) [267]. Эфирное масло из плодов можжевельника, произрастающего

на севере Ирана, включало в качестве основных компонентов сабинен (36,8%), α -пинен (20%), лимонен (10,6%), гермакрен D (8,2%) и мирцен (4,8%) [268]. При анализе компонентного состава летучих органических соединений эфирного масла из разных регионов России (Саратовской, Московской, Ленинградской, Новосибирской областей) установлено, что повышенные концентрации основных компонентов были обнаружены в Новосибирской области: α -пинена (59,81%), β -пинена (14,84%), α -лимонена (2,50%), β -кариофиллена (2,20%), терпинен-4-ола (2,0%), α -терпинеола (1,73%), о-цимена (1,72%), камфена (1,70%) и лонгифолена (1,14%) [269].

Мочегонное действие фитопрепаратов *J. communis* обусловлено способностью компонентов эфирного масла (терпинен-4-ол и др.) раздражать уротелий почечных клубочков, способствуя усилению диуреза [270], с чем связаны противопоказания для лиц с острыми воспалительными заболеваниями почек [271].

В исследованиях 10% настоек из высушенных плодов можжевельника, эфирное масло можжевельника (0,1% раствор в воде) и терпинен-4-ол (0,01% раствор в воде) у крыс эффективно стимулировали диурез со 2 дня без потери электролитов, причем настой показал наибольшую мочегонную активность на второй (+43%) и третий дни (+44%) [272]. Водный экстракт из плодов можжевельника в дозе 500, 1000 и 2000 мг/мл *in vitro* снижал вес конкрементов, состоящих из оксалата кальция (50%), фосфата кальция (20%), ортофосфата аммония-магния (10%) и аммония (20%) с 1458 мг до 1162, 1124, 1136, 1144, 1096, 1126 и 1130 мг, соответственно [273].

Сухие гексановый, хлороформный, этилацетатный, метанольный и водный экстракты (водные растворы в 1% диметилсульфоксиде) в дозе 10 мкл тестировали на антибактериальную активность на ПМ *Acinetobacter baylyi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Все исследуемые экстракты были умеренными ингибиторами роста бактерий. Наиболее восприимчивым видом бактерий ко всем экстрактам была *Klebsiella pneumoniae*. *Proteus spp.* были очень чувствительны ко всем экстрактам, за исключением гексанового экстракта. Метанольный, водный и этилацетатный экстракты подавляли рост *Acinetobacter baylyi* и *Staphylococcus aureus*, в то время как *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* подавлялись только метаноловым и водным экстрактами. Этилацетатный экстракт продемонстрировал наибольшую активность против роста *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* и *Staphylococcus aureus*. Этилацетатный экстракт был эффективным ингибитором роста бактерий

при значениях минимальной ингибирующей концентрации <1000 мкг/мл в отношении нескольких видов бактерий [274]. Эфирное масло из плодов можжевельника румынского происхождения оказывает сильную противогрибковую активность на *Aspergillus niger* (20,33 мм) и антибактериальную активность в отношении *Micrococcus luteus* (22,66 мм) и *Staphylococcus aureus* (17,33 мм) и меньшую эффективность против грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli* (7 мм), которая проявляла устойчивость к ампициллину. *Candida albicans* продемонстрировала резистентность к эфирному маслу [271].

Марена красильная и марена грузинская

Марена красильная (*Rubia tinctorum* L.) и марена грузинская (*Rubia iberica* (Fish. ex DC). C. Koch) представляют собой многолетние травянистые растения рода марена (*Rubia* L.) семейства мареновые (*Rubiaceae* Juss).

Основной группой БАВ марены корневищ и корней (*Rubiae rhizomata et radices*) являются антраценпроизводные, в их числе доминирующим и наиболее активным компонентом является руберитриновая кислота (ализарин-2-ксилозилглюкозид). Марены корневища и корни являются источником для получения ЛП «Марены красильной экстракт», таблетки (АО «Фармцентр ВИЛАР», ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия), ЛП «Уроцистенал», капли для приема внутрь (ООО «Фармамед», Россия) и др.

Марены корневищ и корней экстракт обладает диуретическим, спазмолитическим, а также камнеразрыхляющим действием в отношении фосфатных конкрементов, способствует их выведению из почек и мочевыводящих путей. Литолитическое (камнеразрыхляющее) действие антраценпроизводных марены красильной объясняется комплексообразованием с катионами кальция и магния, входящим в состав почечных камней рыхлой структуры, преимущественно фосфатной природы. Экстрактивные вещества корневищ и корней марены способствуют понижению тонуса и усилению перистальтики почечных лоханок и мочеточников, способствуют продвижению конкрементов и их выведению из организма.

Экспериментально установлено, что почечный камень массой 20 мг после 15-дневной экспозиции в 5% растворе экстракта марены уменьшился на 5 мг. Камень окрасился в красный цвет и приобрёл рыхлую структуру. В ходе исследования оценивали влияние сухого экстракта марены на диурез на фоне водной нагрузки у крыс. Однократное введение экстракта (в дозе 100 мг/кг) вызвало увеличение диуреза на 114%. При 12-кратном введении экстракта (в дозе 100 мг/кг) в течение 14 суток

наблюдалась следующая динамика: в первые сутки диурез возрастал на 40%, а к восьмым суткам — на 55%.

Клинические исследования продемонстрировали эффективность экстракта при нефролитиазе. У пациентов с конкрементами различной локализации (почки, мочеточники и мочевого пузыря) приём экстракта по 2 таблетки 3 раза в день в течение 15–25 суток способствовал: уменьшению интенсивности болевого синдрома и увеличению выделения песка и мелких конкрементов. После завершения курса лечения и хирургического удаления крупных камней из почечной лоханки в течение 6 месяцев рецидивов не наблюдалось. Применение экстракта в течение месяца способствовало улучшению состава мочи, уменьшению пиурии и исчезновению эритроцитов².

Официальные лекарственные препараты для лечения и профилактики хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей

В большинстве рекомендаций в мировой медицинской практике антибиотикотерапия рассматривается как основной и стандартный способ предотвращения рецидивов ХИВЗППП [275]. Например, рекомендуемая эмпирическая антибиотикотерапия первой линии при остром неосложнённом бактериальном цистите у здоровых взрослых небеременных женщин — это 5-дневный курс нитрофурантоина, однократная доза фосфомицина или 5-дневный курс пивмециллинама [29, 276].

ЛП растительного происхождения широко применяются как вспомогательные, реже, как основные средства в комплексном лечении и профилактике ХИВЗППП [277]. Наибольшее распространение получили комбинированные ЛП, зарегистрированные под торговыми наименованиями «Канефрон® Н», «Цистон®», «Фитолизин®», «Уролесан®», «Урохол®», «Роватинекс®», «Фитонефрол®» и «Бруснивер®» [278, 279]. Активные компоненты перечисленных ЛП позволяют получать необходимые фармакологические эффекты, включая улучшение почечного кровотока, подавление ПМ, увеличение диуреза и, как следствие, приводят к улучшению уродинамики мочевыводящих путей [280].

Лекарственные препараты серии «Канефрон® Н»

Терапевтическое действие ЛП серии «Канефрон® Н» (Бионорика СЕ, Германия) реализуется за счет комбинации БАВ из смеси

ЛРС — золототысячника травы (*Centaurii herba*), любистока корней (*Levistici officinalis radices*) и розмарина листьев (*Rosmarinus officinalis folia*). ЛП серии «Канефрон® Н» применяются в трех лекарственных формах — в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержащих в одной разработке смесь порошков ЛРС, в другой — суммарный экстракт из смеси ЛРС, и в форме раствора (капель), содержащих экстракт из смеси ЛРС. ЛП серии «Канефрон® Н» обладают диуретической, спазмолитической, антибактериальной и противовоспалительной активностью, и применяются при лечении острых и хронических инфекций почек и мочевого пузыря (пиелонефрит и цистит), а также при мочекаменной болезни [281].

В исследованиях на крысах, страдающих циститом, было установлено, что ЛП серии «Канефрон® Н» снижают интенсивность воспалительного процесса и гипералгезии. Исследователи связывают наличие данных эффектов с ингибированием биосинтеза простагландина E2 и лейкотриена B4 [282]. ЛП серии «Канефрон® Н» селективно ингибировали цитокины NF-κB, ответственные за иммунный ответ при воспалительной реакции, что позволяет их позиционировать и как иммуномодуляторы. Авторами исследования было также установлено, что ЛП серии «Канефрон® Н» проявляли свойства ингибитора RIPK1 — белка, участвующего в процессе апоптоза клеток, что представляет особую значимость при воспалительных процессах, вызванных уропатогенами [283].

В первичном звене медицинской помощи лечение препаратом «Канефрон® Н» позволяет избежать дополнительной антибактериальной нагрузки у большинства пациентов с острым рецидивирующим циститом и хроническим пиелонефритом [284].

В ряде исследований, посвящённых применению ЛП серии «Канефрон® Н» в комбинации с традиционными ЛП, доказано, что «Канефрон® Н» эффективно уменьшает воспалительный процесс, улучшает микроциркуляцию почек и снижает уровень провоспалительных цитокинов [285, 286]. Комбинация ЛП «Канефрон® Н» + ЛП «Фурамаг®» (фуразидин) позволяет значительно снизить количество рецидивов в долгосрочной перспективе [287, 288]. Комбинация ЛП «Канефрон® Н» + ЛП «Фламакс форте®» (кетопрофен) позволяет добиться эффективности без использования антибактериальных средств [289].

Исследования подтверждают безопасность ЛП серии «Канефрон® Н» по отношению к плоду. При приеме ЛП «Канефрон® Н» в течение I триместра беременности он не оказывал тератогенное

² Лекарственные средства из растений (опыт ВИЛАР): научное издание / С.А. Вичканова, В.К. Колхир, Т.А. Сокольская, И.В. Воскобойникова, В.А. Быков. — М.: АДРИС, 2009. — 432 с.

действие на плод, а также на общее состояние новорожденных [290]. При терапии женщин репродуктивного возраста, страдающих от острого рецидивирующего цистита, отмечается снижение частоты рецидивов, а также случаев бактериурии и пиурии. Применение ЛП «Канефрон® Н» снижает риск развития устойчивости бактерий к антибиотикам [291]. При лечении бессимптомной бактериурии у беременных в группе, где лечение осуществлялось по классической схеме антибиотикотерапии (фосфомицин 3 г однократно или цефиксим 400 мг 1 раз в день 7 дней или амоксициллина клавуланат (500+125 мг) 3 раза в день 7 дней), цистит возник у одной пациентки, а пиелонефрит у трех; в группе, где пациентки получали терапию растительным препаратом, картина была более благоприятной — один случай цистита и ни одного случая пиелонефрита [292].

При лечении хронического пиелонефрита спустя 6 месяцев после завершения лечения ЛП «Канефрон® Н» у пациентов не наблюдались бактериурия и лейкоцитурия, боли в пояснице и повышенная температура. Во второй группе ситуация была следующей — у пациентов сохранялась лейкоцитурия и бактериурия. Таким образом, вторая группа пациентов показала более медленное восстановление и сохраняла некоторые симптомы, даже спустя шесть месяцев после начала лечения [293]. В ходе сравнения эффективности монотерапии с использованием ЛП «Канефрон® Н» и ципрофлоксацина было выявлено, что при лечении фитопрепаратом в течение 30 дней вероятность рецидива в течение года составила 5%, в то время как при использовании антибиотика этот показатель достиг 12,5%. При фитотерапии побочные эффекты не выявлены, в то время, как в классической терапии они наблюдались в 18,8% случаев [294].

Была также изучена эффективность ЛП «Канефрон® Н» в III фазе клинических исследований. В группе пациентов, применявших ЛП «Канефрон® Н», было установлено, что 238 пациентов (83,5%) не нуждались в дополнительной антибиотикотерапии ($p < 0,0014$). За время проведения исследования у 13 пациентов (4,0%) были зафиксированы побочные явления в виде диспепсических расстройств желудочно-кишечного тракта, когда в группе пациентов, получавших антибиотикотерапию фосфомицином, таких случаев было 22 (6,6%). В группе, в которой применялся фосфомицин, у 1 пациента наблюдалось обострение хронического панкреатита, а также зафиксирован 1 случай (0,3%) пиелонефрита легкой степени. У 5 пациентов (1,5%) в группе, применявшей ЛП «Канефрон® Н», обнаружился пиелонефрит — у 4 пациентов — в легкой форме и у 1 — умеренной. Авторы объясняют это тем, что 3 эпизода

пиелонефрита произошли в один и тот же день и 1 эпизод на следующий день, что может говорить о том, что заболевание могло развиваться без наличия диагностических признаков [295, 296].

В ходе изучения эффективности монотерапии препаратами серии «Канефрон® Н» было установлено, что они демонстрировали высокую эффективность в лечении острого цистита. В исследовании приняли участие 51 женщина, при этом «Канефрон® Н» обеспечил полное выздоровление 22 пациенток из основной группы (88,5%), а риск рецидива был зафиксирован у двух (7,7%) [297].

Государственная Фармакопея Российской Федерации 15 изд. (фармакопейные статьи: ФС.3.4.0028.22 «Золототысячника трава + Любисток лекарственного корневища и корни + Розмарина обыкновенного листа экстракт жидкий, раствор для приема внутрь» и ФС.3.4.0027.22 «Золототысячника трава + Любисток лекарственного корневища и корни + Розмарина обыкновенного листа, таблетки») регламентирует качество ЛП, составляющих серию «Канефрон® Н», а также его аналогов — ЛП «Нефростен®» (ЗАО «Эвалар», Россия), ЛП «Канефит®» (ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия), ЛП «Фитофрон®» (АО «ФармВИЛАР», Россия) и др.

Лекарственные препараты серии «Фитолизин®»

ЛП серии «Фитолизин®» (Гербаполь, Польша) производятся в двух лекарственных формах — в форме капсул для приема внутрь и пасты для приготовления суспензии для приема внутрь. «Фитолизин®» является комбинированным ЛП, содержащим смесь экстрактивных веществ или густых экстрактов петрушки кудрявой корней, пажитника сеного семян, горца птичьего травы, пырея ползучего корневищ, березы листьев, хвоща полевого травы, любисток лекарственного корневищ и корней, золотарника обыкновенного травы, лука репчатого луковиц чешуи наружной сухой. Состав оказывает мочегонное, противовоспалительное и спазмолитическое действия и способствует уменьшению кристаллообразования [105, 254]. Препараты серии «Фитолизин®» способствуют снижению клинических симптомов инфекционных заболеваний, нормализуют диурез и повышают рН мочи, что непосредственно сказывается на уровне камнеобразующих веществ. При длительном приеме они снижают число рецидивов мочекаменной болезни [298] за счет усиленной экскреции мочевой кислоты [299]. Комплексная терапия острого и рецидивирующего хронического цистита препаратами серии позволила купировать основные проявления инфекции в течение 3–4 дней. В течение полугода после терапии пациенты отмечали отсутствие рецидивов [300].

Комбинированная антибактериальная терапия с применением ЛП «Фитолизин®» в сочетании с фосфомицином позволила достичь стерильных посевов мочи у пациентов через три месяца лечения [301].

Лекарственные препараты серии «Уролесан®»

ЛП серии «Уролесан®» (ООО «АРТ-ФАРМ», Россия) выпускаются в трех лекарственных формах — в форме капсул для приема внутрь, в форме раствора (капель) для приема внутрь и в форме сиропа. Аналогом ЛП «Уролесан®» является ЛП «Урохол®», капли для приема внутрь (ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия). Активные компоненты ЛП — пихты сибирской хвои масло эфирное, мяты перечной листьев масло эфирное, моркови дикой семян экстракт жидкий, хмеля обыкновенного соплодий экстракт жидкий, душицы обыкновенной травы экстракт жидкий, клещевины обыкновенной семян масло жирное. Препарат в форме капель содержит спирт этиловый (от 60 до 80%об.).

В клинических исследованиях ($n=195$) было установлено, что при назначении ЛП серии «Уролесан®» в 82,6% случаев в форме капсул и в 80,9% случаев в форме капель была достигнута положительная динамика в купировании симптомов острого цистита [302].

Была установлена литолитическая активность ЛП серии «Уролесан®». В исследованиях приняло участие 95 человек с диагнозом мочекаменная болезнь. Размер и средняя плотность конкрементов у пациентов составляли ($7,4\pm 0,5$) мм и (767 ± 25) единиц по шкале Hounsfield, соответственно. Пациентов разделили на контрольную группу ($n=40$) и группу, получавшую лечение препаратом «Уролесан®» в течение 1 месяца. В результате, в группе ЛП «Уролесан®» наблюдалось уменьшение размера и плотности конкрементов до ($6,2\pm 0,3$) мм и (623 ± 20) единиц, соответственно. Результаты в контрольной группе были следующими: размер и плотность камней $7,2\pm 0,3$ мм и 754 ± 22 единиц, соответственно [303].

Возможность применения ЛП серии «Уролесан®» также изучалась в педиатрической практике. В исследовании приняли участие 63 ребенка с диагнозом «хронический осложненный пиелонефрит и вторичная гипероксалурия» в возрасте от 5 до 15 лет. Пациентов разделили на две группы: 1 группа получала ЛП «Уролесан®» в форме сиропа в соответствии с инструкцией по применению в сочетании с антибиотикотерапией и фуразидином в профилактической дозе; 2 группа подвергалась антибиотикотерапии в сочетании с фуразидином в профилактической дозе и не получала ЛП «Уролесан®». В результате, показатели общего анализа мочи в обеих группах нормализовались, причем у 1 группы

улучшения наблюдались на 2–3 дня раньше. Нормализация экскреции оксалатов и pH мочи через месяц терапии зафиксирована у 25 (78,1%) пациентов (в контрольной группе 19–61,3%), а уровень мочевой кислоты в сыворотке крови составил 1,2–1,5 мкмоль/л по сравнению с исходным. Бессимптомная бактериурия наблюдалась только у одного пациента в 1 группе и у четырех во 2 группе. Рецидивы отсутствовали у 30 пациентов (93,7% случаев) в 1 группе и 25 (80,6%) пациентов во 2 группе. В период терапии фитопрепараты хорошо переносились. У двух пациентов была зафиксирована незначительная аллергическая сыпь на фоне приема ЛП «Уролесан®» [304, 305].

«Бруснивер®», лекарственный сбор

Лекарственный сбор «Бруснивер®» (АО «Красногорсклексредства», Россия) представляет собой сбор следующего состава: брусники обыкновенной листья — *Vaccinii vitis-idaeae folia* (50%), зверобоя трава — *Hyperici herba* (20%), шиповника плоды — *Rosae fructus* (20%), череды трехраздельной трава — *Bidentii tripartitae herba* (10%). Сбор в форме настоя и отвара проявляет антимикробную, выраженную противовоспалительную и мягкую диуретическую активность.

Исследование бактериостатического действия водного извлечения из сбора «Бруснивер®» проводили методом двукратных серийных разведений. Эксперименты *in vitro* показали, что извлечение из сбора оказывало антимикробную и противогрибковую активности в отношении ряда патогенных микроорганизмов, включая грамположительные *Staphylococcus aureus* 209-P; грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* M-17, *Proteus vulgaris* H-3137, *Pseudomonas aeruginosa* 44; дрожжеподобные и мицелиальные грибы *Microsporium lanosum*, *Candida albicans* 1755. В ходе исследования оценивали влияние настоя из сбора на диурез у крыс. Настой вводили в дозе 1000 мг/кг, он оказывал диуретическое действие в экспериментах с 5-часовым диурезом, увеличивая мочеотделение на 11,9%.

Была изучена эффективность комбинированной терапии пациентов ($n=31$) с различными нозологическими формами ХИВЗПП (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, уретрит, простатит и цистит) в клинических исследованиях с применением настоя из сбора «Бруснивер» в сочетании с антибактериальными препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины). Терапия продемонстрировала положительный эффект у 26 пациентов (83,8%)³.

³ Там же.

Официальные лекарственные препараты для лечения и профилактики мочекаменной болезни

Лекарственные препараты «Роватинекс®», капсулы кишечнорастворимые

В настоящее время в медицине успешно применяются терпены, получаемые из растительного сырья [306]. Препараты на основе терпенов обладают спазмолитическими, диуретическими, противовоспалительными и литокинетическими действиями [307]. Примером такого препарата является ЛП «Роватинекс®» [308]. Действующими веществами ЛП «Роватинекс®» (Рова Фармасьютикалз Лтд, Ирландия) являются анетол, борнеол, камфен, цинеол, оказывающие диуретический, противовоспалительный и антибактериальный эффекты; пинен усиливает почечный кровоток; фенхон инициирует спазмолитический эффект [309]. ЛП «Роватинекс®» является препаратом выбора при литокинетической терапии конкрементов различной химической этиологии, а также в комплексной терапии хронического пиелонефрита [21, 310].

В исследованиях *in vivo* было доказано, что при назначении ЛП «Роватинекс®» у пациентов наблюдалось снижение лейкоцитурии, увеличивался суточный диурез, что способствовало эффективному отхождению конкрементов. Миграция камней после проведения дистанционной литотрипсии и приема ЛП «Роватинекс®» у контрольной группы наблюдалась на 1–5 день [309]. Также был нормализован уровень рН мочи, что непосредственно сказывается на уменьшении рецидивов мочекаменной болезни. Курсовой прием ЛП «Роватинекс®» не сопровождался развитием осложнений и побочных эффектов [311–313].

В исследовании W.N. Jaffal была изучена литокинетическая активность ЛП «Роватинекс®» и тамсулозина после проведения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии. Пациенты были разделены на группы: группа А, состоящая из 28 пациентов, служила контрольной группой; группа В, состоящая из 28 пациентов, получала тамсулозин в капсулах по 0,4 мг один раз в день; группа С, состоящая из 28 пациентов, получала «Роватинекс®» по одной капсуле 3 раза в день перед едой. Клиническим успехом стоит считать наличие остаточных конкрементов диаметром 4 мм или меньше. Клинического успеха достигли: 23% пациентов группы А; 48% группы В; 44% группы С. Через 8 недель наблюдалась следующая динамика: группа А — 46%; группа В — 80%; группа С — 76%. В процессе лечения осложнений не наблюдалось, за исключением гематурии, которая была отмечена у 26% пациентов группы А, у 8% группы В и у 12% группы С [314].

Позже в исследовании H.R. Mohammed и соавт. была подтверждена эффективность ЛП «Роватинекс®». Через четыре недели после приема ЛП «Роватинекс®» ($n=30$) у 8 (13,3%) пациентов конкременты полностью исчезли, по сравнению с контрольной группой (1 пациент — 6,7% в контрольной группе). Через восемь недель — у 53,3% пациентов (33,3% в контрольной группе) ($p > 0,05$). Через двенадцать недель в 93,3% случаев в группе, получавших ЛП «Роватинекс®», был отмечен общий клиренс камней по сравнению с контрольной группой (80%) ($p > 0,05$) [315].

Лекарственный препарат «Цистон®», таблетки

В ЛП «Цистон®» (Хималайя Драг Ко, Индия) входят следующие активные компоненты: двуплодника стебелькового цветков экстракт, камнеломки язычковой стеблей экстракт, марены сердцелистной стеблей экстракт, сныти пленчатой корневищ экстракт, соломоцвета шероховатого семян экстракт, оносмь прицветковой травы экстракт, вернонии пепельной экстракт, извести силиката порошок и мумие очищенного порошок [316]. В клинических исследованиях приняло участие 192 пациента. Исследование показало: что у 107 (64,84%) пациентов «Цистон®» способствовал растворению (лизису) камней; 10 (6,06%) пациентов размер камней стал меньше; у 17 (10,3%) пациентов размер не изменился; у 31 (18,78%) пациентов размер камней увеличился [317, 318]. Применение «Цистон®» в сочетании с гидрохлортиазидом не усиливало эффективность монотерапии растительным препаратом при лечении и выведении камней из мочевыводящих путей [319].

Лекарственные препараты, содержащие экстракт марены

Экстракты из корневищ с корнями марены (см. подраздел «Марена красильная и марена грузинская») входят в состав многих лекарственных сборов и комбинированных ЛП, обладающих уrolитической активностью. Наиболее известными из них являются ЛП «Цистенал», капли для приема внутрь, ЛП «Марены красильной экстракт», таблетки 250 мг и ЛП «Марелин®», таблетки, покрытые оболочкой.

«Марелин®» является комбинированным ЛП (ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия), в его состав входят экстракты корневищ с корнями марены красильной, травы золотарника канадского, травы хвоща полевого, сумма сердечных гликозидов ландыша, фуранохромон келлин и салициламид. Препарат обладает диуретическими свойствами, усиливает перистальтику мускулатуры почечных лоханок и мочеточников. Применяют как средство для лечения почечнокаменной болезни [25, 320].

В ходе исследований, проведенных В.В. Ивановым, изучалась клиническая эффективность ЛП

«Марелин®». Было установлено, что в течение шести лет терапии у 30 пациентов из основной группы (100 человек), получавшие терапию ЛП «Марелин®», наблюдались повторные рецидивы. В контрольной группе (также 100 человек), которая не получала лечения фитопрепаратом, рецидивы возникали у 70 человек [321].

Перспективные источники растительных лекарственных препаратов для лечения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей

Современное состояние российского фармацевтического рынка характеризуется преобладанием монопрепаратов отечественного производства. В сегменте многокомпонентных ЛП растительного происхождения примерно 70% представлены зарубежной продукцией [322, 323]. В данных условиях особую значимость приобретает поиск новых источников БАВ среди неофициальных видов отечественного растительного сырья, расширение ассортимента лекарственных средств с полным технологическим циклом производства внутри страны и, как следствие, сокращение импорта ЛП и сырья из других стран. Это особенно важно для обеспечения национальной безопасности и стабильности поставок. Конкурентоспособные отечественные ЛП могут быть востребованы на международном рынке, что способствует увеличению экспорта и укреплению позиций Российской Федерации на международном фармацевтическом рынке.

Подмаренник настоящий

Подмаренник настоящий (*Galium verum* L.) представляет собой многолетнее травянистое растение рода подмаренник (*Galium* L.) семейства мареновые (*Rubiaceae* Juss.) [324].

На данный момент подмаренник настоящий не является источником официального ЛРС. Необходимо принять во внимание данные о применении растения в народной медицине. Надземная часть *G. verum* применяется при приступах эпилепсии, психозах. В Сербии *G. verum* используется в качестве средства, обладающего тонизирующей, противочинготной, седативной активностями. Отмечен и ряд других свойств: потогонное, мочегонное и спазмолитическое; также применяется для лечения кожных заболеваний [325].

Подмаренника настоящего трава (*Galii veri herba*) заинтересовала научное сообщество как перспективный источник БАВ в последнее десятилетие. В исследовании I.L. Shynkovenko и соавт. был изучен хроматографический профиль спиртового экстракта *G. verum* (экстрагент спирт этиловый 96%). Было обнаружено

7 сапонинов, относящихся к урсановому типу (урсоловая, эускафовая, торментининовая кислоты и уваол), олеанановому (олеаноловая кислота) и лупановому (бетулин и лупеол) типу, среди которых преобладают сапонины типа лупана (2,50 мг/мл), и доминирующим соединением является лупеол (1,60 мг/мл) [326].

В траве *G. verum* были идентифицированы иридоидные гликозиды — производные асперулозида и логанина [327]: асперулозид, асперулозидовая кислота, диацетил-асперулозидовая кислота, 10-диацетиласперулозидовая кислота, 6-О-эпи-ацетилскандозид, дафиллозид, диацетил-дафиллозид, логанин, 10-гидроксигоганин, монотропеин, скандазид, секогалиозид, генипозидовая кислота, 10-гидроксиморозид [328, 329]. Сумма иридоидов в пересчёте на асперулозид в траве *G. verum*, произрастающего в Эстонии, составила $40,8 \pm 2,9$ мг/г [330]. L.Ö. Demirezer и соавт. в индивидуальном виде выделили и идентифицировали 7 иридоидных гликозидов, таких как асперулозид, асперулозидовая кислота, диацетил-асперулозидовая кислота, монотропеин, 6-О-эпи-ацетилскандозид, дафиллозид и диацетил-дафиллозид [331].

Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией был установлен профиль летучих органических соединений. В исследовании I. Ciotlaus и соавт. было установлено, что основу летучих органических соединений экстракта сухой травы составляли альдегиды — 35,48%, монотерпены — 35,48%, спирты — 11,96%, сесквитерпены — 3,71%, ацетаты — 3,14% и другие — 10,11%. Основной состав свежей травы представляли монотерпеноиды 73,57%. Было идентифицировано 50 соединений, среди которых доминирующими компонентами являлись линалоол — 30,08% и эвкалиптол — 13,87% [332]. K. Antoniак и соавт. проводили исследование эфирного масла травы *G. verum*, произрастающего в Польше. По результатам анализа получено 2,60 мл/кг эфирного масла, в последнем идентифицирован 71 компонент, среди которых преобладающими соединениями были пальмитиновая кислота — 10,87%, анетол — 8,39%, ментол — 5,28% и линолевая кислота — 4,91%. В меньшем количестве присутствовали карвон, β-ионон, фитол, ментон, эстрагол, линалоол и β-фарнезен [333].

Одной из доминирующих групп БАВ надземной части *G. verum* являются фенольные соединения [334–336]. В этанольных (35, 50, 60, 70 и 100%) и метанольных (70%, 80% и 100%) экстрактах были идентифицированы следующие БАВ: галловая кислота, кофейная, хлорогеновая, неохлорогеновая, 3,5- и 4,5-дикофеилхинная, ванильная, кумаровая, феруловая кислоты, умбеллиферон и флавоноиды:

катехин, кемпферол, кверцетин, кверцитрин, изокверцитрин, рутин, гиперозид, лютеолин, апигенин-7-О-рутинозид, изорамнетин-3-О-глюкозид [326, 328, 337]. При изучении водного, спиртового (96%) и водно-спиртовых извлечений различной концентрации (20 и 60%) было установлено, что все экстракты содержали хлорогеновую кислоту и рутин; спиртовой экстракт также содержал цинарозид и кверцетин; водное извлечение и 20% водно-спиртовой экстракт содержали полисахариды [338].

Также было установлено содержание классов фенольных соединений в 20, 60 и 96% экстрактах травы *G. verum*. В полученных извлечениях определяли содержание производных гидроксикоричной кислоты, флавоноидов и полифенольных соединений. Было установлено, что 20% экстракт содержал 3,1% производных гидроксикоричной кислоты, 0,24% флавоноидов и 2,9% полифенольных соединений; 60%-ный экстракт содержал 4,13% производных гидроксикоричной кислоты, 0,16% флавоноидов и 3,84% полифенольных соединений; 96% экстракт содержал 2,7% производных гидроксикоричной кислоты, 0,18% флавоноидов и 2,9% полифенольных соединений [339]. Доминирующими компонентами (в мкг/г сухого экстракта) в спиртовом извлечении сухого экстракта (1 мг/мл) являлись: хлорогеновая кислота (15,561±778), цинарозид (9612±288), изокверцетин (6873±206) и кверцетин (179,1±53,7) [340]. В экспериментах был определен количественный состав фенольных соединений травы *G. verum* в пересчете на ведущие соединения. По данным авторов [324] содержание веществ флавоноидной природы в сырьевых источниках следующее: из РФ — 23,4 мг/г (гиперозид); на Украине и Республике Беларусь — 4,18 и 130,7 мг/г, соответственно (рутин) [336, 339, 343]; из Румынии, Эстонии и Хорватии — 6,88 мкг/г, 7,3 мг/г и 23,11 мг/г, соответственно (кверцетин) [330, 337, 342]. Содержание веществ полифенольной природы в пересчете на галловую кислоту было следующим: сырье из Румынии, Молдовы, Эстонии и Республики Беларусь — 1,97 мг/г [337], 26,21 мг/г [343], 27,2 мг/г [333] и 119,5 мг/г [341], соответственно. Анализ данных указывает на отсутствие унификации подходов к количественной оценке фенольных соединений травы *G. verum*. Однако прослеживается тенденция использования кверцетина и галловой кислоты в качестве веществ — стандартов для оценки содержания флавоноидов и полифенольных соединений.

Водный экстракт травы при внутрижелудочном введении белым мышам и белым крысам обоих полов не оказывал острой и хронической токсичности. Ни одно животное в процессе

эксперимента не погибло. Таким образом, водный экстракт *G. verum* в соответствии с классификацией химических веществ по степени опасности относится к IV классу — незначительно опасное вещество (ГОСТ 12.1.007.76) [344].

А.Л. Загайко и Т.А. Брюхановой изучалось влияние экстрактов *G. verum* на выделительную функцию почек. В эксперименте использовались крысы-альбиносы линии Wistar. Животные получали водный (1:1) и спиртовые экстракты 20, 60 и 96%. В качестве препарата сравнения выступал настой из травы хвоща полевого (1:10). По результатам исследования было установлено, что наибольшей диуретической активностью по сравнению с препаратом сравнения (выделено 2,13±0,09 мл мочи через 2 часа и 3,86±0,11 мл через 4 часа) обладал 60% водно-спиртовой экстракт (выделено 1,89±0,04 мл мочи через 2 часа и 3,80±0,07 мл через 4 часа) [345]. Настой из травы *G. verum* (1:10) был исследован на предмет наличия антилитогенной активности, для чего была использована модель оксалатного (этиленгликолевого) нефролитиаза. Настой вводили энтерально по 1 мл/сутки крысам-самцам линии Wistar. Обнаружено отсутствие образования новых конкрементов и замедление роста уже существующих. Размер камней уменьшился на 64% [346].

Фенольные соединения травы *G. verum* проявляют противовоспалительное, антибактериальное и антиоксидантное действия [347, 348]. Настой травы воздействовал на фазу экссудации. Эффект достигал статистически значимых результатов после первого часа и достигал максимума через два часа. Зафиксировано снижение воспаления на 37%, что в полтора раза превышает показатели активности контрольной группы [349]. Также у спиртовых экстрактов отмечалась способность снижать уровень провоспалительного IL-8 и IL-6 [350].

Была изучена противогрибковая активность этилацетатно-спиртовой (8:2) фракции травы *G. verum* по отношению к 10 видам грибов рода *Candida*, которая уменьшается в ряду: *C. famata*, *C. intermedia* ATCC 14439, *C. intermedia* Y-59, *C. rugosa*, *C. tropicalis* F-195, *C. tropicalis* 195, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. utilis* и *C. glabrata*. Противогрибковая активность *G. verum* находилась на уровне активности противогрибкового препарата флуконазол [351]. Авторами была изучена антимикробная активность водного, спиртового (96%) и водно-спиртовых экстрактов травы *G. verum* различных концентраций (20 и 60%) против ПМ: *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus subtilis*. Экстракты оказались активны, как по отношению к грамположительным, так и к грамотрицательным микроорганизмам. Но

наименьшей чувствительностью ко всем экстрактам обладали грамотрицательные *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa*. Экстракты по отношению к данным микроорганизмам проявляли только бактериостатическую активность [338]. Это обсуждается в исследованиях A.D. Semenescu и соавт. и A. Ohindovschi и соавт. Грамотрицательные штаммы бактерий ввиду более сложного строения бактериальной стенки устойчивы к экстрактам из травы *G. verum* [352, 353].

Изучалось влияние спиртового экстракта травы *G. verum* на регенеративные процессы кожного покрова лабораторных мышей. Спиртовой экстракт травы активизировал процесс регенерации кожного покрова по сравнению с контрольной группой, стимулируя фагоцитоз, способствуя пролиферации фибробластов, образованию новых сосудов (неоангиогенез) и росту новой грануляционной ткани [354, 355].

Подсолнечник однолетний

Подсолнечник однолетний (*Helianthus annuus* L.) или подсолнух, представляет собой однолетнее травянистое растение рода подсолнечник (*Helianthus* L.) семейства астровые (*Asteraceae* Bercht). Семена растения содержат до 52% жирного масла, фосфолипиды и ненасыщенные жирные кислоты. Поэтому *H. annuus* широко применяется в качестве масличной культуры в пищевой промышленности, как богатый источник жирного масла [356]. В народной медицине нашли свое применение подсолнечника однолетнего корни (*Helianthi annui radices*), извлечения из которых применяют в качестве противовоспалительного, желчегонного и мочегонного средства. Отвар корней *H. annuus* принимают для лечения сахарного диабета, желчекаменной и мочекаменной болезней [357].

Перспективным является использование корней *H. annuus* в качестве источника БАВ для производства фитопрепаратов, обладающих диуретической и литолитической активностями [358]. Фармакологические активности корней *H. annuus* связывают с наличием в них водорастворимых полисахаридов, а именно полифруктозана инулина [356], количество которого достигает $5,99 \pm 0,13\%$ [359]. Также в корнях *H. annuus*, произрастающего в Предгорных районах Ставропольского края, были идентифицированы фенольные соединения, среди которых производные гидроксикоричной кислоты: хлорогеновая, неохлорогеновая, кофейная и феруловая кислоты; флавоноиды: рутин, гиперозид, лютеолин-7-глюкозид, апигенин, дигидрокверцетин, нарингенин; кумарин; полифенольные соединения:

танин, галловая и эллаговая кислоты, эпикатехин, эпигаллокатехина галлат [360].

Мелик-Гусейнов В.В. и соавторы осуществили анализ растворимости камней *in vitro*, показав, что уменьшение конкремента, погруженного на 14 дней в 10% водную взвесь сухого спиртового экстракта корней *H. annuus*, достигло 12,6%. Образцы, погруженные в 10% отвар корней *H. annuus*, уменьшились на 11,8%. Контрольный образец камня, погруженный в воду очищенную, уменьшился на 7,4%. Исследование *in vitro* подтвердило изучение литолитической активности *in vivo* на крысах-самцах линии Wistar с моделью этиленгликолевого нефролитиаза. Отвар также увеличил выделительную функцию почек в 2,3 раза, что подтверждает наличие диуретической активности БАВ *Helianthi annui radices* [361].

Шиповник

Шиповник (*Rosa* L.) — многолетние кустарники рода шиповник (*Rosa* L.) семейства розоцветные (*Rosaceae* Juss.). Растения рода *Rosa* L. продолжительное время применяются в официальной медицине. В качестве ЛРС используются шиповника плоды (*Rosae fructus*), в которых содержатся органические кислоты, витамины, каротиноиды, флавоноиды, жирное масло и др. [362]. Плоды *Rosa* L. являются сырьем для получения ЛП «Холосас», обладающего желчегонным действием. Авторами публикаций предлагается использовать в качестве ЛРС корни шиповника собачьего (*Rosae caninae radices*) в качестве перспективного источника БАВ и фитопрепаратов, обладающих диуретической активностью [363, 364]. *Rosa canina* L. — растение, которое широко распространено на территории Северного Кавказа [365, 366]. На данный момент в корнях *R. canina* L. методом высокоэффективной жидкостной хроматографии идентифицированы эпикатехин, 4-гидроксibenзойная, галловая, сиреневая, *p*-кумаровая и эллаговая кислоты, а также флавоноид нарингенин. Спектрофотометрическим методом установлено, что содержание суммы фенольных соединений в высушенных корнях шиповника достигает 12,73% [367].

В эксперименте была изучена диуретическая активность сухих экстрактов из корней шиповника собачьего на крысах линии Wistar. Раствор сухого 70% спиртового экстракта в объеме 2,0 мл вводили внутривенно в дозах 50,0 и 100,0 мг/кг. По результатам данных исследований диуретическая активность наблюдалась в течение первых двух часов. Максимум эффекта в обоих исследуемых дозах приходился на окончание 1-го часа наблюдения и составлял 56% (в дозе 50,0 мг/кг) и 76% (в дозе 100,0 мг/кг) от всего диуреза. Конечный

суммарный диурез в экспериментальных группах за 5 часов почти в 2,5 раза превышал результат контрольной группы [363, 364, 368].

Дудник лекарственный

Дудник лекарственный (*Angelica archangelica* L.) или дягиль, представляет собой многолетнее травянистое растение рода дудник (*Angelica* L.) семейства сельдерейные (*Apiaceae* Lindl). В китайской медицине его называют «женским женьшенем» за наличие в нем фитоэстрогенов [369]. Бенедиктинские монахи использовали дудник как универсальное противоядие — «Териак». На Руси *A. archangelica* возделывался в аптекарских огородах при монастырях и крестьянских хозяйствах. *A. archangelica* используют как потогонное, мочегонное, антисептическое и антидепрессантное средство. Кроме того, он помогает нормализовать пищеварение. Применяется для лечения анорексии, мигрени, бронхита, хронической усталости и нарушений менструального цикла [370].

Дудника лекарственного корневища и корни (*Angelicae archangelicae rhizomata et radices*) включены в фармакопеи Великобритании, Германии, Австрии, а также и в Европейскую фармакопею [371]. Фармакологическое действие фитопрепаратов *A. archangelica* обусловлено компонентами эфирного масла и кумаринами [372].

Эфирное масло, получаемое из корневищ и корней *A. archangelica*, представляет собой желтую жидкость со свежим травянистым и слегка острым запахом с землянистым и древесным оттенками [373]. Содержание эфирного масла в подземной части *A. archangelica* значительно варьируется в зависимости от региона произрастания растения. Например, в Республике Башкортостан — 0,82% [374], в окрестностях горы Озрен, Сербия — 0,10% [375]. Индийские учёные проследили динамику повышения количества эфирного масла по мере увеличения высоты: в высокогорном научно-исследовательском центре физиологии растений в Потивас (2200 м) — 0,28%; Тунгнатхе, Рудрапраят (3300 м) — 0,33%; Даяра, Уттаракashi (3500 м) — 0,35% [376].

Географический фактор оказывает влияние не только на содержание, но и на компонентный состав эфирного масла корневищ и корней *A. archangelica*. Исследование А. Foguska и соавт. показало, что в состав эфирного масла *A. archangelica* румынского, финляндского и сербского происхождения входят от 62 до 122 компонентов [377]. В отечественном сырье из Кемеровской области было обнаружено 75 компонентов [378], а из Сербии — 88 соединений. Но при этом состав доминирующих компонентов остается неизменным. Наибольшую часть

компонентного состава эфирного масла составляют монотерпены [379, 380]. В эфирном масле *A. archangelica*, произрастающих в Республике Башкортостан, преобладают сесквитерпеноиды, которых в 2,6 раза больше, чем монотерпеноидов [374].

В зависимости от ведущего компонента можно выделить несколько видов эфирного масла, в которых доминирующими являются β -фелландрен, α -пинен, сабинен и мирцен с содержанием β -фелландрена — 24,78–28,18%, α -пинена — 14,52–18,14%, α -фелландрена — 9,61–14,35%. Эфирное масло из северных регионов Европы характеризуется высоким уровнем α -пинена — 65,3%, α -фелландрена — 5,9–15,4% и δ -3-карена — 15,3%, в то время, как у образцов с юга его уровень самый низкий: 0–0,2%; на востоке и северо-востоке ведущим компонентом является α -пинен — от 15,7 до 20,8%; на северо-востоке отмечены высокие концентрации β -фелландрена — 13,5–16,9%, δ -3-карена — 15,4–16,9%, лимонена — 8,0–9,0%, сабинена — 5,0–7,5%, когда концентрация последнего на востоке была выше: 5,9–14,85%; на юго-востоке данные такие: β -фелландрен — 13,8–18,5%, α -пинен — 11,4–15,0%, δ -3-карен — 10,8–11,9%, α -цимен — 6,8–10,6% и α -фелландрен — 5,9–8,6% [377, 381, 382]. Доминирующими компонентами *A. archangelica* сибирского подвида являются лимонен (30,47%) и α -пинен (23,6%) [383].

Компонентный состав эфирного масла изменяется во время хранения в зависимости от подготовки сырья (цельное или измельченное). В исследовании, проведенном в течение 2,5 месяцев, установлено, что к концу срока хранения в цельном сырье содержание монотерпенов составляло 66,7–72,5%, ведущими компонентами являлся α -пинен (15,7–19,4%), а также 3-карен, D-лимонен и β -фелландрен. При изучении измельченного сырья было установлено, что количество монотерпенов уменьшилось на 70%, α -пинена, 3-карена и лимонена уменьшилось в 3,5–4 раза [384].

Из корневищ и корней *A. archangelica* были выделены и идентифицированы: пренилированные кумарины — остол, умбеллипренин, императорин, изоимператорин, феллоптерин [385]; гидроксикумарины — умбеллиферон; фуранокумарины — ангелицин, бергаптен, ксантотоксин, ороселон, метоксален, ксантотоксол, архангелицин, пимпинеллин, изопимпинеллин [386–388]. Общее содержание кумаринов в корневищах и корнях *A. archangelica*, собранных в Башкирии, составляло 1,09% с доминирующими компонентами — ангелицин, метоксален, бергаптен, остол и ороселон [389, 390].

Эфирное масло, содержащее монотерпены β - и α -фелландрен (268 и 208 мг/г, соответственно), α -пинен (111 мг/г), сабинен (87 мг/г), *п*-цимен (84 мг/г), 3-карен (74 мг/г) и D-лимонен (46 мг/г), проявляет сильную противогрибковую активность (зона ингибирования 22–28 мм) против *Aspergillus niger* и *Penicillium venetum*; умеренную (зона ингибирования 15–21 мм) против *Candida albicans* и *Cladosporium cladosporioides*; умеренную антибактериальную активность (зона ингибирования 15–21 мм) против *Staphylococcus aureus*; установлено отсутствие антибактериального эффекта (зона ингибирования менее 7 мм) против *Pseudomonas aeruginosa* [373, 376]. Эфирное масло, содержащее α -пинен (29,7%), δ -3-карен (14,2%), фелландрен и лимонен (по 13,2%), имеет следующие значения минимальной ингибирующей концентрации: 14,2 мкл/мл для *Staphylococcus aureus* и 28,4 мкл/мл для *Escherichia coli*. Минимальная бактерицидная концентрация составляет 56,8 мкл/мл и 113,6 мкл/мл, соответственно [375, 390].

Активно исследуется возможность применения кумаринов в качестве антибактериальных средств. Гексановый, дихлорметановый и метанольный экстракты и кумарин остол были протестированы на антимикробную активность в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* и *Micrococcus luteus*), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*) ПМ; противогрибковую активность против штамма *Candida albicans*. По результатам тестов установлено, что наибольшей антибактериальной и противогрибковой активностью по отношению ко всем исследованным штаммам обладает кумарин остол. Наряду с остолом, заявленными активностями обладает гексановый экстракт — по отношению к штамму *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus luteus* и штамму *Candida albicans* с минимальной ингибирующей концентрацией 2,5 мкг/мл и 0,625 мкг/мл, соответственно. Метанольный экстракт проявлял только противогрибковую активность [391, 392]. Раствор сухого метанольного экстракта корней и корневищ *A. archangelica*, содержащий бергаптен, кантотоксин, императорин и ангелицин, ингибирует зону роста штамма *Escherichia coli* на 210 мм по сравнению с препаратом сравнения цефиксомом (220 мм); и 200 мм для штамма *Staphylococcus aureus* по сравнению с ванкомицином (260 мм). Также все исследуемые штаммы были устойчивы к раствору водного экстракта корней и корневищ *A. archangelica* [393].

Экстракт *A. archangelica* оказывает спазмолитическую активность на спазм гладкой мускулатуры кишечника, вызванный ацетилхолином

(тонус мускулатуры увеличился на 63,4 \pm 1,44%). При введении экстракта *A. archangelica* наблюдалось снижение тонуса на 53,3 \pm 1,29% [394]. Также метанольный экстракт *A. archangelica* в дозах 100, 200 и 400 мг/кг способствует уменьшению боли и улучшению двигательной активности крыс с фибромиалгией, вызванной резерпином в дозе 0,5 мг/кг [395].

Бергаптен — один из фуранокумаринов *A. archangelica* — обладает антифибротическим действием на модели почечного фиброза, вызванного односторонней обструкцией мочеточника. Бергаптен продемонстрировал снижение экспрессии фибронектина и α -SMA в поврежденных почках мышей с односторонней обструкцией мочеточника, тем самым приводя к уменьшению фиброзных изменений в тканях. Также у бергаптена обнаружен нефропротективный эффект, связанный с ингибированием ферроптоза [396]. Эфирное масло *A. archangelica* снижает продукцию провоспалительного цитокина и IL-6 в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека [397].

Известно, что фуранокумарины проявляют различные токсические эффекты, среди которых изменение метаболизма веществ в печени — «эффект грейпфрута». Они ингибируют ферменты семейства цитохром P450 и его изоформы (CYP3A4, CYP2C9), что приводит к повышению биодоступности лекарственных и токсических веществ в организме [398, 399]. Количество бергаптола, необходимое для ингибирования (IC₅₀) CYP2C9 и CYP3A4 составляет от 9,92 до 50,00 μ M и от 24,92 до 77,50 μ M, соответственно.

Контакт человека с фуранокумарином в сочетании с коротковолновым (длина волны 280–315 нм) и длинноволновым ультрафиолетовым излучениями (длина волны 315–400 нм) вызывает развитие фитофотодерматита. В прошлом вещества добавлялись в солнцезащитные лосьоны, основываясь на гипотезах о том, что псорален вызывает меланогенез, тем самым уменьшая пагубное воздействие ультрафиолетового излучения (УФ). Проведенные в 1980 году исследования показали, что данная продукция вызывала возникновение эритемы на коже человека и являлась причиной опухолей у безволосых мышей-альбиносов [400].

В косметическую продукцию в качестве ароматных веществ добавляют компоненты растительного происхождения (эфирные масла и экстракты), содержащие фуранокумарины. В эфирном масле бергамота холодного отжима содержится 22079 ppm фуранокумарина, грейпфрута 8879 ppm, лимона 6103 ppm и горького апельсина 2585 ppm [401]. В Европейском союзе установлены нормы содержания фуранокумаринов

в косметической продукции. Запрещается добавление фуранокумаринов в продукцию, если они не входят в состав эфирных масел и экстрактов. Общее количество фуранокумаринов не должно превышать 1 мг/кг на кг⁻¹ продукции, которая применяется для защиты тела от солнца и средств бронзирования кожи. В Швейцарии — уровень должен быть менее 1 мг/кг во всей продукции, которая подвергается воздействию солнечного света [402].

Токсическое действие фуранокумаринов обусловлено их способностью интеркалировать ДНК и взаимодействовать с пиримидиновыми основаниями, приводя к нарушению процессов транскрипции и репликации. Они встраиваются в ДНК, образуя нековалентные связи с пиримидиновыми основаниями (еще до воздействия света). При облучении УФ-светом фотоны активируют фуранокумарины, что приводит к формированию ковалентных связей и образованию фотоаддуктов [403]. Линейные (производные псоралена) и нелинейные (производные ангелицина) фуранокумарины различаются по силе выраженности фотосенсибилизирующего действия. Нелинейные демонстрируют менее выраженную фотоцитотоксическую и фотогенотоксическую активности. Ангелицин, взаимодействуя с ДНК клетки, способен образовывать под действием УФ-света только моноаддукты с пиримидиновыми основаниями одной цепочки ДНК. Псорален же, ввиду своей линейной структуры, под воздействием излучения двойных связей в положении 3,4 кумаринового ядра и 4',5' фуранового цикла сшивает двойные связи в положении 5,6 пиримидиновых оснований двух цепочек ДНК, образуя диаддукты. Клетки, поврежденные ангелицином, способны восстанавливать свою структуру ДНК, что делает его менее токсичным по сравнению с псораленом [401, 404].

Исследования токсичности отдельных фуранокумаринов на данный момент отсутствуют, и для их оценки используют данные, полученные при изучении 8-метоксипсоралена и 5-метоксипсоралена. Однако, как правило, фуранокумарины в растительных объектах встречаются в виде сложных смесей, и ввиду этого может возникнуть переоценка токсического действия, если в качестве общего токсического эквивалента использовать 8-метоксипсорален. Токсичность суммы фуранокумаринов может значительно превышать или быть ниже, чем токсичность каждого кумарина отдельно [405].

Наибольшей фототоксичностью обладают (по убывающей): 8-метоксипсорален, 5-метоксипсорален, триметилпсорален, 4,5',8-триметилпсорален, бергаптол и ангелицин.

Не все фуранокумарины в идентичных условиях в сочетании с УФ-излучением оказывают действие с одинаковой степенью токсичности. При исследовании местной фототоксичности метанольных растворов данных фуранокумаринов *in vivo* на миниатюрных свиньях породы Хэнфорд, облученных УФ-светом, наблюдался токсический эффект в дозах 100 и 1000 ppm и отсутствие эффекта в дозах 1 ppm и 10 ppm (0,02 мкг/см²) при облучении 10 Дж/см². В экспериментах на морских свинках-альбиносах линии Hartley было установлено, что при облучении УФ-светом в количестве 13 Дж/см² токсичность наблюдалась при дозе 10 ppm и отсутствие эффекта при дозе 5 ppm.

Также имеются данные исследования на добровольцах: после облучения солнечным светом и дуговой ксеноновой лампой в течение 30 минут минимальный эффект был обнаружен при дозировке 100 ppm и отсутствие при 50 ppm. При использовании водных ванн (3750 ppm), гелей и кремов (от 25 до 100 ppm) с дозами облучения (0,25–7,0 Дж/см²) с экспозицией 15 минут интенсивность образовавшейся эритемы была больше у геля. Минимальный порог чувствительности составлял для геля 25 ppm и 100 ppm для крема и ванн. Дозировка 5 ppm является пороговой, в то время как 50 ppm является концентрацией с 100% образованием эритемы на коже человека. Видно, что концентрация фуранокумаринов составляет лишь половину общей картины, в то время как воздействие УФ-светом играет не менее, если не более значимую роль.

В исследованиях фотоканцерогенности на животных была обнаружена обратная корреляция между дозой фуранокумаринов и дозой УФ-света, влияющей на образование опухолей размером ≥1 мм: при дозе 5 ppm и требовалось 500 Дж/см² УФ-облучения; для 15 ppm 400 Дж/см²; для 50 ppm 230 Дж/см²; для 100 ppm 140 Дж/см² и для 250 ppm 100 Дж/см² [401].

Следовательно, при разработке инструкций по применению к лекарственным препаратам, содержащие фуранокумарины, необходимо рассчитывать и указывать прогнозируемое воздействие УФ-света, которому может подвергнуться потребитель, и которое может привести к образованию фотодерматита. Осведомленность человека позволит ему минимизировать воздействие избыточного солнечного света и избежать проявления токсического эффекта на протяжении курса терапии.

Клюква

Одним из перспективных источников БАВ для разработки и производства лекарственных средств, направленных на лечение и профилактику хронических воспалительных заболеваний почек

и мочевыводящих путей [406], считается клюква крупноплодная (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) и клюква обыкновенная (*Vaccinium oxycoccos* L.).

Клюква крупноплодная (*V. oxycoccos* Ait.) и клюква обыкновенная (*V. oxycoccos* L.) представляют собой многолетние вечнозеленые кустарнички рода вакциниум (*Vaccinium* L.) семейства вересковые (*Ericaceae* Juss.) [407, 408].

Виды клюквы издавна используются человеком: в кулинарии, медицине, химической промышленности. Индейцы Ирокеза и Чиппева применяли плоды *V. macrocarpon* как слабительное средство и для «очистения крови». Также плодами клюквы лечили лихорадку и спазмы желудка. В России плодами лечили цингу и использовали для растворения камней. Применяли как средство, обладающее жаропонижающим, отхаркивающим, мочегонным и противовоспалительным действиями [409]. В карельской народной медицине из плодов клюквы изготавливали соки, морсы, отвары, настойки для лечения кожных, простудных, мочеполовых заболеваний и цинги [410].

В научной медицине клюквы крупноплодной плоды (*Vaccinii macrocarponis fructus*) и клюквы обыкновенной плоды (*Vaccinii oxycocci fructus*) являются источниками фенольных соединений (проантоцианидинов, фенилпропаноидов, флавоноидов), которые обуславливают их фармакологическую активность [411]. Анализ фенольных соединений в составе плодов *V. oxycoccos* выявил следующую последовательность по убыванию количественного содержания: флаван-3-олы (41,5–52,2%); флавонолы (18,6–30,5%); антоцианы (8,0–24,4%); фенольные кислоты (5,0–12,1%) [412]. В плодах *V. oxycoccos*, произрастающих в Латвии, обнаружено следующее содержание БАВ: флавонолов составило $2079,44 \pm 102,99$ мкг/г, антоцианов — $6993,79 \pm 350,22$ мкг/г [413].

R. Šedbarė и соавт. установили содержание фенольных и тритерпеновых соединений сырья *V. oxycoccos*, произрастающей на территории двух участков водно-болотных угодий (олиготрофного, эвтрофного и мезотрофного типов), расположенных друг от друга на расстоянии 250 км. При сравнении содержания БАВ плодов *V. oxycoccos* концентрация антоцианов различается в 12 раз (8352 мкг/кг против 698 мкг/кг); флавонолов — более чем в 5 раз (2811 мкг/кг против 518 мкг/кг), проантоцианидинов — в 3,3 раза (3038 мкг/кг против 919 мкг/кг); хлорогеновой кислоты — в 72 раза (1224 мкг/кг против 17 мкг/кг); тритерпеновых соединений — в 1,6 раза (6542 мкг/кг против 4060 мкг/кг). Также играет роль время заготовки сырья — плоды, собранные в октябре в олиготрофной зоне, содержат в 2,7 раза ниже флавонолов, чем в образцах клюквы с того же участка, собранных в конце августа. В

случае с антоцианами и проантоцианидинами наблюдается противоположная тенденция: в плодах, собранных в октябре, количество БАВ вдвое превышало показатели плодов, собранных в августе. Содержание хлорогеновой кислоты оставалось стабильным и не зависело от временных факторов, сохраняя высокий уровень независимо от степени зрелости плодов. В этом же исследовании ученые предлагали в качестве маркеров подтверждения подлинности плодов клюквы использовать следующие БАВ: хлорогеновая кислота, антоцианы (цианидин-3-галактозид, цианидин-3-арабинозид, пеонидин-3-галактозид, пеонидин-3-арабинозид, цианидин-3-глюкозид и пеонидин-3-глюкозид), флавонолы (мирицетин-3-галактозид и кверцетин-3-галактозид) [414].

На данный момент в плодах *V. oxycoccos* в группе флавоноидов были идентифицированы: гиперозид, мирицетин-3-О-галактозид, кверцетин-3-галактозид, кверцетин-3- α -L-арабинофуранозид, кверцетин-3-рамнозид; антоцианы: цианидин-3-О-галактозид, пеонидин-3-О-галактозид, пеонидин-3-О-арабинозид, цианидин-3-О-арабинозид, педин-3-О-галактозид и пенидин-3-О-арабинозид; тритерпеновые соединения: урсоловая и олеаноловая кислоты [413, 415]; фенилпропаноиды: хлорогеновая, п-кумаровая, розмариновая, а также п-гидроксibenзойная кислоты, и определено содержание веществ: кверцетин ($0,39$ мг/100 г); мирицетин ($0,23$ мг/100 г); хлорогеновая кислота ($0,42$ мг/100 г), п-гидроксibenзойная кислота ($0,41$ мг/100 г); розмариновая кислота ($0,12$ мг/100 г); п-кумаровая кислота ($0,27$ мг/100 г.) [416]. Установлено, что хлорогеновая кислота является доминирующей гидроксикоричной кислотой плодов *V. macrocarpon* и *V. oxycoccos* [417, 418].

В исследовании Ермаковой В.Ю. и соавторов предлагается использовать пеонидин-3-арабинозид как маркерное соединение для идентификации плодов *V. macrocarpon* и *V. oxycoccos*. Также было определено, что содержание антоцианидинов в плодах *V. oxycoccos* из Московской и Тверской областей составляет: $0,17\%$ и $0,21\%$ ($1,31\%$ и $1,58\%$ к массе абсолютно сухого сырья), соответственно. В плодах *V. macrocarpon* зарубежного происхождения содержание составляло: $0,27\%$ ($1,64\%$ к массе абсолютно сухого сырья) [419].

Перспективными направлениями для изучения фармакологической активности БАВ плодов *V. macrocarpon* и *V. oxycoccos* являются антиадгезивная и антибактериальная активности [420].

Фармакологическое действие БАВ плодов *V. macrocarpon* и *V. oxycoccos* заключается в способности полифенольных соединений [421, 422], таких как проантоцианидины типа «А» подавлять адгезию микроорганизмов к уротелию [423]. Проантоцианидины типа «А» ингибируют фимбрии

I- и P-типов, которые служат для прикрепления патогенной *Escherichia coli* к уротелию, образования биопленки и последующей колонизации [424, 425]. Также известно, что проантоцианидины типа «А» способны ослаблять резервуар патогенной *Escherichia coli* в желудочно-кишечном тракте и подавлять каскад воспалительных реакций. Аналогичный результат был получен и для штамма *Candida albicans* [426, 427].

При этом в последнее время обсуждается вопрос о низкой биодоступности проантоцианидинов типа «А» [428, 429]. Существует мнение, что их фармакологическая активность обусловлена образованием большого количества метаболитов [430, 431], среди которых присутствуют сульфатированные метаболиты пирогаллола, валеролактона, бензойных и фенолкарбоновых кислот; глюкуронизированные метаболиты флавонолов и коричных кислот. В частности, метаболический состав был представлен 2,3-дигидроксибензойной, изоферуловой, α -гиппуровой, бензойной, 4-гидроксибензилсульфатной кислотами, а также катехол-О-сульфатом, 4-метилкатехол-О-сульфатом, 4-О-сульфатами феруловой и ванилиновой кислот [432]. В ходе эксперимента было показано, что со временем (от 4 до 8 часов) в образцах мочи увеличивается содержание метаболитов проантоцианидинов типа «А» и уменьшается содержание *Escherichia coli* [433].

Раствор густого этанольного экстракта *V. macrocarpon* в растворе диметилсульфоксида проявлял антибактериальную активность. Чувствительность к БАВ экстракта *V. macrocarpon* в дозировке 100 мг/мл изменяется в ряду: *Staphylococcus aureus* (90%), *Enterococcus sp.* (85%), *Proteus vulgaris* (75%) и *Escherichia coli* (60%). Также обнаружено, что антибактериальный эффект экстракта *V. macrocarpon* дозозависимый. Например, *Escherichia coli* продемонстрировала увеличение зоны ингибирования с 12 мм (при концентрации экстракта 12,5 мг/мл) до 25 мм (при концентрации экстракта 100 мг/мл). Аналогично, как и для *Proteus vulgaris*, зона ингибирования увеличилась с 13 мм до 26 мм [434].

Применение продуктов на основе плодов *V. macrocarpon* и *V. oxycoccus* снизило риск рецидивов ХИВЗПП у женщин, детей и пациентов с установленными стационарными катетерами на 32%, 45% и 51% соответственно [435–437].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании жевательной резинки с экстрактом клюквы, содержащим цианидин-3-галактозид, цианидин-3-глюкозид, пеонидин-3-арабинозид, пеонидин-3-галактозид, пеонидин-3-глюкозид, мирицетин, мирицетин-3-О-галактозид, мирицетин-3-О-рамнозид, кверцетин, кверцетин-3-О-галактозид, кверцетин-3-О-рамнозид,

бензойную, хлорогеновую, 3,4-гидроксибензойную и п-кумаровую кислоты, и резинки-плацебо, была установлена антиадгезивная активность метаболитов БАВ против фимбрий Р-типа *Escherichia coli*. Антиадгезивные свойства были обусловлены метаболитами катехола, валеролактона, α -гиппуровой, бензойной, ванилиновой, фенолсульфоновой и 3,4-дигидроксибензилсульфоновой кислотами, находящимися в моче [438].

Кроме того, исследуется эффективность БАВ, полученных при разной обработке сырья. А.В. Howell и соавт. сравнивали эффективность сока и порошка из цельных плодов клюквы и установили, что наибольшей активностью обладал сок из плодов клюквы, так как содержал в себе растворенную форму проантоцианидинов типа «А» [439].

Продукты переработки плодов *V. macrocarpon* и *V. oxycoccus* (капсулы [440–442] и сок [443, 444]) рекомендуют для лечения и профилактики рецидивов ХИВЗПП. Для уменьшения количества эпизодов ХИВЗПП рекомендуется принимать сухой экстракт клюквы в дозировке не менее 36 мг ежедневно, что снижает риск рецидивов на 18%. При анализе результатов значительное снижение риска развития ХИВЗПП было только в случае приема экстракта курсом не менее 12–24 недель [445]. В ходе клинического исследования эффективности сока плодов *Vaccinium macrocarpon* (содержание проантоцианидинов — 0,56%) по предотвращению рецидивов ХИВЗПП у женщин с двумя или более эпизодами ХИВЗПП за год установлено, что употребление клюквенного сока не оказывает статистически значимого влияния [446].

Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на неоднозначность результатов исследований, клюква может быть использована как дополнительный компонент в фитокомпозициях. Для её применения в качестве самостоятельного средства необходимы более глубокие и продолжительные фармакологические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре проанализировано современное состояние исследований в области применения ЛРС как источников БАВ и фитопрепаратов, применяемых в терапии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. Среди растительных БАВ, применяемых с этой целью, особое значение имеют классы фенольных соединений, в их числе простые фенолы, антраценпроизводные и флавоноиды, обладающие противовоспалительным, антибактериальным, антиоксидантным, антилитогенным свойствами; фенолпропаноиды с диуретическим, противовоспалительным, антилитогенным, иммуномодулирующим видами действия; кумарины, обладающие спазмолитической и антибактериальной

активностью; протоантоцианидины с антиадгезивным действием; терпеноиды и эфирные масла с антибактериальным, противогрибковым, диуретическим, противовоспалительным свойствами.

Перспективными для дальнейшего исследования и разработки новых ЛП являются трава подмаренника настоящего, корни подсолнечника однолетнего, корни шиповника собачьего, корневища и корни дудника лекарственного, плоды клюквы крупноплодной и клюквы обыкновенной, по которым имеется обширный эмпирический опыт применения

в народной медицине, а также достоверные результаты фитохимических и доклинических исследований. Необходимость расширения номенклатуры отечественных ЛП растительного происхождения на основе официальных и перспективных сырьевых источников предполагает совершенствование подходов к стандартизации ЛРС и обоснование разработки новых ЛП с позиции фитофармакологии и взаимосвязей между химическим составом фитокомпозиций, строением природных соединений и их активностью.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.И. Шишкалов — разработка концепции, поиск и анализ научной литературы, систематизация и обобщение полученных научных данных, формирование основных разделов рукописи, написание статьи и редактирование текста; В.В. Артемьева — написание и редактирование текста, работа в базах данных, критический анализ опубликованных сведений, составление списка литературы; И.Н. Зилфикаров — разработка структуры работы, научное руководство разработкой темы, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; Е.В. Авдеева — редактирование текста, интеграция фитохимических и фармакологических данных; В.А. Куркин — редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Королёв С.В., Зенков И.Б. Медико-социальные аспекты урологической патологии в мегаполисе // Социальные аспекты здоровья населения. — 2013. — Т. 33, № 5. — С. 8. EDN: RJDQSL
2. Zagaglia C., Ammendolia M.G., Maurizi L., Nicoletti M., Longhi C. Urinary tract infections caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains — New Strategies for an Old Pathogen // Microorganisms. — 2022. — Vol. 10, No. 7. — P. 1425. DOI: 10.3390/microorganisms10071425
3. Арингазина А.М., Нарманова О.Ж., Нускабаева Г.О., Тагаева Ж.А., Мендыбаев Е.С. Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска (обзор литературы) // Анализ риска здоровью. — 2020. — № 2. — С. 164–174. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.18
4. Азаренкова О.В., Запарий С.П., Ачкасов Е.Е. Основная тенденция формирования общей инвалидности вследствие болезней мочеполовой системы взрослого населения в г. Москве, центральном федеральном округе и Российской Федерации за 2014–2019 гг. // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. — 2021. — № 1. — С. 36–42. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2021.1.36-42 EDN: QSEZPR
5. Веригина Н.Б. Показатели инвалидности взрослого населения Российской Федерации в динамике за 2012–2018 гг. (информационно-аналитический материал) // Медико-социальные проблемы инвалидности. — 2019. — № 2. — С. 16–29. EDN: PLOZWE
6. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., Rosenberg M., Jha V., Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases // Nephrol Dial Transplant. — 2019. — Vol. 34, No. 11. — P. 1803–1805. DOI: 10.1093/ndt/gfz174
7. Yang X., Chen H., Zheng Y., Qu S., Wang H., Yi F. Disease burden and long-term trends of urinary tract infection: A worldwide report // Front Public Health. — 2022. — Vol. 10. — P. 888205. DOI: 10.3389/fpubh.2022.888205
8. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А. Заболеваемость всего населения России в 2023 году // Статистические материалы и др.-М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. — 2024. — С. 154. DOI: 10.21045/978-5-94116-159-1-2024
9. Искендерова Б.Е., Мусабекова Ж.А., Калиолданова Д.К., Мурсалимова А.Т., Гинаятова Л.А. Эпидемиологические аспекты болезней мочеполовой системы // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. — 2022. — № 3. — С. 4–6. EDN: NKFVML
10. Jawad R.A., Kareem A.A. The impact of urogenital tract infectious bacteria on male fertility // Medical Journal of Babylon. — 2024. — Vol. 21, No. 2. — P. 476–480. DOI: 10.4103/MJBL.MJBL_75_24
11. Байтиленов Б.С. Болезни органов мочеполовой системы как актуальная проблема здравоохранения (обзор литературы) // Наука, образование и культура. — 2017. — № 9(24). — С. 98–101. EDN: ZXOJXZ
12. Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Старовойтов А.А.,

- Русаленко М.Г. Хронические инфекции мочевыводящих путей: состояние проблемы // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2015. – № 2(14). – С. 18–23. EDN: WJBQZV
13. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 3–4. – С. 47–57. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10017
 14. Kaur R., Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections // Postgrad Med J. – 2021. – Vol. 97, No. 1154. – P. 803–812. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139090
 15. Плеханов А.Н., Дамбаев А.Б. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 70–74. DOI: 10.12737/21490
 16. Ярмухамедова С.Х., Вафоева Н.А., Норматов М.Б. Особенности клинической картины хронического пиелонефрита у женщин // Молодой ученый. – 2020. – № 28 (318). – С. 65–67 EDN: ZDCMMB
 17. Эльгайтарова С.С., Бородина Л.В. Инфекции мочевых путей и сахарный диабет // Вестник молодого ученого. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 31–37. EDN: CGXOJF
 18. Стуров Н.В., Попов С.В., Мампория Н.К., Марер А.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом 2-го типа с фармакологической глюкозурией // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 106–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000581
 19. Sahu R., Sahoo R.K., Prusty S.K., Sahu P.K. Urinary Tract Infection and its Management // Systematic Reviews in Pharmacy. – 2018. – Vol. 10. – P. 42–48. DOI: 10.5530/srp.2019.1.7
 20. Storme O., Tirán Saucedo J., Garcia-Mora A., Dehesa-Dávila M., Naber K.G. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection // Ther Adv Urol. – 2019. – Vol. 11. – P. 1756287218814382. DOI: 10.1177/1756287218814382
 21. Яровой С.К. Фитопрепараты в комплексном лечении и метафилактике нефролитиаза // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1 (63). – С. 19–22. EDN: VPKWPB
 22. Плеханов А.Н., Дамбаев А.Б. О современных подходах к лечению инфекций мочевых путей // Вестник Бурятского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук. – 2016. – № 1 (21). – С. 141–148. EDN: WHGXWJ
 23. Шишкалов Д.И., Зилфикаров И.Н., Артемьева В.В. Установление подлинности таблеток «Канефрон® Н» по показателю «микроскопические признаки» // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: Сборник научных трудов XII международной научной конференции молодых ученых, Москва, 05–06 декабря 2024 года. – Москва: Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, 2024. – С. 294–300. EDN: ALBDJK
 24. Лящук Ю.О., Иванищев К.А., Романов К.И. Побочные эффекты воздействия антибиотикотерапии на макроорганизмы // Достижения вузовской науки 2018: сборник статей Международного научно-практического конкурса: в 3 ч., Пенза, 05 марта 2018 года. Том Часть 1. – Пенза: «Наука и Просвещение» (ИП Гуляев Г.Ю.), 2018. – С. 192–195. EDN: YSKBUZ
 25. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Цибина А.С., Куркина А.В., Первушкин С.В., Жданова А.В. Терпеноиды и фенольные соединения как биологически активные соединения лекарственных растений, обладающих диуретическим действием // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 6. – С. 446–460. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-446-460 EDN: PMMVUM
 26. Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Возможности современных лекарственных фитопрепаратов в лечении заболеваний органов мочевой системы у детей (обзор литературы) // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 2. – С. 73–78. – DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190448 EDN: FBSSMB
 27. Das S. Natural therapeutics for urinary tract infections-a review // Futur J Pharm Sci. – 2020. – Vol. 6, No. 1. – P. 64. DOI: 10.1186/s43094-020-00086-2
 28. Feyisa K., Feyisa W., Girma T., Kemal T. Traditional medicinal plants used for the treatment of urological and urogenital diseases in Ethiopia: a Review // Pharmacognosy Journal. – 2022. – Vol. 14, No. 3. – P. 722–733. DOI: 10.5530/pj.2022.14.92
 29. Loubet P., Ranfaing J., Dinh A., Dunyach-Remy C., Bernard L., Bruyère F., Lavigne J.P., Sotto A. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections // Front Microbiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1509. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01509
 30. Piñero Pérez R., Cilleruelo Ortega M.J., Ares Álvarez J., Baquero-Artigao F., Silva Rico J.C., Velasco Zúñiga R., Martínez Campos L., Carazo Gallego B., Conejo Fernández A.J., Calvo C; Grupo Colaborador de Infección Urinaria en Pediatría; Grupo colaborador de infección urinaria en pediatría. Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection // An Pediatr (Engl Ed). – 2019. – Vol. 90, No. 6. – P. 400.e1–400.e9. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.02.009
 31. Широкова В.В., Семейкина П.В. Инфекции мочевыводящих путей в педиатрии // Проблемы медицины и биологии: Научные литературные обзоры и статьи: материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых. – 2023. – С. 333–339.
 32. Yang S.B.F. Pathophysiology of UTIs. In female urinary tract infections in clinical practice // Springer International Publishing, 2020. – P. 1–10. DOI: 10.1007/978-3-030-27909-7
 33. Карпов Е.И. Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике // Терапия. – 2017. – № 3(13). – С. 89–95. EDN: YQZFIL
 34. Раснер П.И., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Воспалительные заболевания органов мочевой системы // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 23. – С. 1553–1561. EDN: XRMANT
 35. Царева А.В. Острый и рецидивирующий цистит. Сложный пациент // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 3. – С. 130–133. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-3-130-133 EDN: VDZHEY
 36. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Харчилава Р.Р. Хронический пиелонефрит // Урология. – 2016. – № 3-S3. – С. 11–17. EDN: WGNBHZ
 37. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Анохин Н.В., Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Акопян Г.Н., Просяников М.Ю. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 10–17. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17 EDN: EATILC
 38. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // Nat Rev Microbiol. – 2015. – Vol. 13, No. 5. – P. 269–284. DOI: 10.1038/nrmicro3432

39. Baimakhanova B., Sadanov A., Trenozhnikova L., Balgimbaeva A., Baimakhanova G., Orasymbet S., Tleubekova D., Amangeldi A., Turlybaeva Z., Nurgaliyeva Z., Seisebayeva R., Kozhekenova Z., Sairankyzy S., Shynikul Z., Yerkenova S., Turgumbayeva A. Understanding the Burden and Management of Urinary Tract Infections in Women // *Diseases*. – 2025. – Vol. 13, No. 2. – P. 59. DOI: 10.3390/diseases13020059
40. Zhou Y., Zhou Z., Zheng L., Gong Z., Li Y., Jin Y. Huang Y., Chi M. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, No. 13. – P. 10537. DOI: 10.3390/ijms241310537
41. Armbruster C.E., Smith S.N., Johnson A.O., DeOrnellas V., Eaton K.A., Yep A., Mody L., Wu W., Mobley H.L.T. The Pathogenic Potential of *Proteus mirabilis* Is Enhanced by Other Uropathogens during Polymicrobial Urinary Tract Infection // *Infect Immun*. – 2017. – Vol. 85, No. 2. – P. e00808-16. DOI: 10.1128/IAI.00808-16
42. Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. Urinary tract infections and *Candida albicans* // *Cent European J Urol*. – 2015. – Vol. 68, No. 1. – P. 96–101. DOI: 10.5173/cej.2015.01.474
43. Хилькевич Е.Г. Возможности фитотерапии при инфекции мочевых путей в акушерской практике // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 5. – С. 115–119. EDN: PFTUPF
44. Барканова О.Н., Векильян М.А., Реброва Е.В., Шепелева Ю.Б. Уровень антибиотикорезистентности возбудителей калькулезного пиелонефрита в отделении урологического профиля города Волгограда в 2013 г. // *Вестник ВолГМУ*. – 2016. – № 4 (60). – С. 96.
45. Asadi Karam M.R., Habibi M., Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli* // *Mol Immunol*. – 2019. – Vol. 108. – P. 56–67. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.02.007
46. Бобынцев Я.И., Федосеева В.В., Фролова Е.Ю. Актуальный микробиологический портрет острого и хронического пиелонефрита // *Молодежная наука и современность: Материалы 85-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 85-летию КГМУ, Курск, 23–24 апреля 2020 года. Том Часть I*. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2020. – С. 472–475. EDN: KIGMYM
47. Bader M.S., Loeb M., Brooks A.A. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance // *Postgrad Med*. – 2017. – Vol. 129, No. 2. – P. 242–258. DOI: 10.1080/00325481.2017.1246055
48. Zowawi H.M., Harris P.N., Roberts M.J., Tambyah P.A., Schembri M.A., Pezzani M.D., Williamson D.A., Paterson D.L. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology // *Nat Rev Urol*. – 2015. – Oct; No. 12(10). – P. 570–584. DOI: 10.1038/nrurol.2015.199
49. Kaur L. Plants and urinary tract infections: a critical review // *J. Biodivers. Conservation*. – 2024. – Vol. 8, No. 3. – P. 45–58.
50. Pezzani M.D., Antinori S. Introduction to Urinary Tract Infections: An Overview on Epidemiology, Risk Factors, Microbiology and Treatment Options. In: Tonolini, M. (eds) *Imaging and Intervention in Urinary Tract Infections and Urosepsis*. Springer, 2018. – P. 7–16. DOI: 10.1007/978-3-319-68276-1_2
51. Алекова С.Т. Бактериальные уропатогены и их профиль антимикробной резистентности среди детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях / С.Т. Алекова, Р. Койчева // *Вопросы практической педиатрии*. – 2024. – Т. 19, № 4. – С. 126–133. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-4-126-133 EDN: GPKZFP
52. Rossignol L., Vaux S., Maugat S., Blake A., Barlier R., Heym B., Le Strat Y., Blanchon T., Hanslik T., Coignard B. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study // *Infection*. – 2017. – Vol. 45, No. 1. – P. 33–40. DOI: 10.1007/s15010-016-0910-2
53. Аполихина И.А., Тетерина Т.А. Диагностика и лечение цистита у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 56. – С. 26–28. EDN: QTMRMF
54. Стяжкина С.Н., Иванов С.Л., Шарипов Д.И. Клинический случай обострения хронического // *Modern Science*. – 2021. – № 2-2. – С. 228–230. EDN: IAOTNI
55. Лемтюгов М.Б., Симченко Н.И., Князюк А.С., Березовская В.Э., Ходжакулиев С.Р., Зубарева А.В. Особенности лечения хронического рецидивирующего цистита у женщин // *Инфекции в акушерстве и гинекологии. современные возможности диагностики и лечения: Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гомель, 27 марта 2025 года*. – Минск: Гомельский государственный медицинский университет, 2025. – С. 65–67. EDN: UBCTFW
56. Лемтюгов М.Б., Симченко Н.И. Клинико-морфологическая характеристика хронического рецидивирующего цистита у женщин // *VI Полесский урологический форум: сборник материалов, Гомель, 09–10 июня 2022 года / Гомельский государственный медицинский университет, Кафедра урологии; редколлегия: Н.И. Симченко, А.С. Князюк, Э.А. Повелица; Рецензенты: А.В. Строцкий, Д.М. Ниткин, А.Н. Нечипоренко*. – Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2022. – С. 34–36. EDN: SOEOCC
57. Абрамович А.А., Стяжкина С.Н., Соколов А.В., Агафонова А.В., Зинатуллина З.Х. Актуальные проблемы пиелонефрита в современных условиях // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 42–46. – DOI: 10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-8-42-46 EDN: YFOLVS
58. Ходырева Л.А., Зайцев А.В., Берников А.Н., Куприянов Ю.А., Строганов Р.В., Арефьева О.А. Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно? // *РМЖ*. – 2020. – Т. 28, № 11. – С. 69–74. EDN: QEYXGV
59. Яковец Е.А., Монастырева К.А., Чудновец И.Ю., Трутнев В.П. Сравнительная оценка эффективности лечения пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, осложненным инфекцией мочевыводящих путей // *Фармакология & Фармакотерапия*. – 2023. – № 1. – С. 66–69. DOI: 10.46393/27132129_2023_1_66 EDN: FTEZBQ
60. Нотов К.Г., Новикова Е.Г., Феофилов И.В., Еркович А.А., Севрюков Ф.А., Нотов И.К., Митрофанов И.М., Селятицкая В.Г. Клиническая оценка тяжести течения хронического цистита у женщин разных возрастных групп // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2019. – № 2. – С. 94–105. DOI: 10.31549/2542-1174-2019-2-94-105 EDN: RCEXAJ
61. Халилова У.А., Скворцов В.В., Исмаилов И.Я., Луговкина А.А., Пролейская Н.А., Калинин Е.И. Цистит // *Медицинская сестра*. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 6–11. DOI: 10.29296/25879979-2018-06-02 EDN: XWPBZJ
62. Лемтюгов М.Б., Симченко Н.И., Зиновкин Д.А. Клинико-морфологические особенности течения хронического рецидивирующего цистита у женщин // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2024. –

- Т. 14, № 6. – С. 760–770. DOI: 10.34883/PI.2024.14.6.004 EDN: APNHEM
63. Тетерина Т.А., Аполихина И.А., Иванова Е.А. Анатомо-функциональные особенности женской уретры: посткоитальный цистит // Медицинский оппонент. – 2021. – № 3(15). – С. 35–42. EDN: IKZITW
64. Сильчук Н.А., Нечипоренко А.Н., Корсак В.Э., Князюк А.С. Хронический рецидивирующий посткоитальный цистит: современный взгляд на проблему // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 374–379. DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-4-374-379 EDN LUCIOC
65. Корабельников А.С., Пряничникова М.Б., Зимичев А.А. Хронический цистит. Что скрывается за этим диагнозом? // Проблемы диагностики, лечения и профилактики воспалительных специфических и неспецифических заболеваний мочеполовых органов: Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической инновационной конференции, Самара, 15 декабря 2017 года / Под ред. Р.С. Низамовой. – Самара: ИП Никифоров, 2017. – С. 8–12. EDN: YZYVVF
66. Ромих В.В., Захарченко А.В., Борисенко Л.Ю., Пантелеев В.В., Ромих Ф.Д. Нарушения уродинамики нижних мочевых путей и их характер в группе женщин, страдающих хроническим рецидивирующим циститом // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 90–91. EDN: YQAAQD
67. Григорьев Н.А., Зайцев А.В., Харчилава Р.Р. Острый пиелонефрит // Урология. – 2016. – № 3-53. – С. 4–10. EDN: WGNBHP
68. Стяжкина С.Н., Чернова М.Л., Гасанова С.М., Исупова В.Н. Структура заболеваемости пиелонефритом // Проблемы современной науки и образования. – 2016. – № 33(75). – С. 109–111. EDN: XACKDB
69. Крутиков Е.С., Шурыгина О.Ю. Инфекции мочевыводящих путей (этиология, патогенез, эпидемиология, факторы риска, диагностика). Лекция. I часть // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 124–130. EDN: XVIMXR
70. Sharapatov Y., Turgunov Y., Lavrinenko A. Pathogenic mechanisms of acute obstructive pyelonephritis // Open access macedonian journal of medical sciences. – 2021. – Vol. 9, No. F. – P. 124–128. DOI: 10.3889/oamjms.2021.5876
71. Дурдона Д.А., Исламова З.И. Влияние хронического пиелонефрита на здоровье, ранняя диагностика и меры профилактики // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2025. – Т. 5, № 4. – С. 134–141. DOI: 10.5281/zenodo.15222934
72. Голубева Я.В. Клинические особенности пациентов с острым пиелонефритом // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей XIV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых: в 6 томах, Гомель, 05–06 мая 2022 года / Гомельский государственный медицинский университет. Том 1. – Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2022. – С. 53–54. EDN: HEUKNE
73. Хасанова З.И. Пиелонефрит. Диагностика. Современные принципы антибактериальной терапии // Авиценна. – 2020. – № 75. – С. 4–9. EDN: PYPLBD
74. Василевич Д.М. Острый гнойный пиелонефрит (обзор литературы). Часть I – диагностика // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 5–12. DOI: 10.25298/2221-8785-2025-23-1-5-12
75. Ademola B.L., Atanda A.T., Aji S.A., Abdu A. Clinical, morphologic and histological features of chronic pyelonephritis: An 8-year review // Niger Postgrad Med J. – 2020. – Vol. 27, No. 1. – P. 37–41. DOI: 10.4103/npmj.npmj_109_19
76. Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В. Стратегия антимикробной терапии острого неосложнённого пиелонефрита с позиции этиологических данных // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 59–63. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-59-63. EDN: UJDPQL
77. Еникеев Д.В., Спивак Л.Г. Гестационный пиелонефрит: современные возможности диагностики и лечения // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 49–54. EDN: XAAAMT
78. Гарагашев Г.Г., Бердичевский В.Б., Болдырев А.Л. Острый пиелонефрит по материалам отделения урологии ГБУЗ ТО «ОКБ №2» г. Тюмени // Академический журнал Западной Сибири. – 2020. – Т. 16, № 5(88). – С. 50–51. EDN: VHQZRP
79. Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Фролова Е.А. Уратный нефролитиаз // Справочник поликлинического врача. – 2016. – № 2. – С. 52–56. EDN: WAZFMF
80. Назаров Т.Х., Ахмедов М.А., Рычков И.В., Трубникова К.Е., Николаев В.А., Турсунов А.И. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика и лечение // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 43–51. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-3-43-51. EDN: WTAHPR
81. Белай С.И., Довбыш М.А., Белай И.М. Мочекаменная болезнь: актуальность вопроса и перспективы его развития // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 19–26. DOI: 10.22263/2312-4156.2016.5.19. EDN: WZHPQJ
82. Allam E.A.H. Urolithiasis unveiled: pathophysiology, stone dynamics, types, and inhibitory mechanisms: a review // Afr J Urol. – 2024. – Vol. 30. – P. 34. DOI: 10.1186/s12301-024-00436-z
83. Бакетин П.С., Моллаев Р.А., Мазуренко Д.А., Григорьев В.Е., Гаджиев Н.К., Обидняк В.М., Писарев А.В., Тагиров Н.С., Малхасян В.А., Петров С.Б., Попов С.В. Патогенетические варианты мочекаменной болезни // Педиатр. – 2017. – Т. 8, №1. – С. 95–105. DOI: 10.17816/PED8195-105. EDN: YHGQCJ
84. Van de Perre E., Bazin D., Estrade V., Boudierlique E., Wissing K.M., Daudon M., Letavernier E. Randall's plaque as the origin of idiopathic calcium oxalate stone formation: an update. Comptes Rendus. Chimie, Microcrystalline pathologies // Clinical issues and nanochemistry. – 2022. – Vol. 25. – P. 373–391. DOI: 10.5802/crchim.102
85. Letavernier E., Bazin D., Daudon M. Randall's plaque and kidney stones: Recent advances and future challenges // Comptes Rendus. Chimie. – 2016. – Vol. 19, No. 11-12. – P. 1456–1460. DOI: 10.1016/j.crci.2014.12.005
86. Менделян Ш.С. Современные аспекты патогенеза мочекаменной болезни // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, № 4(88). – С. 129–133. EDN: YLPFHC
87. Khan S.R., Canales B.K., Dominguez-Gutierrez P.R. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation // Nat Rev Nephrol. – 2021. – Vol. 17, No. 6. – P. 417–433. DOI: 10.1038/s41581-020-00392-1
88. Фролова Е.А., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Рапопорт Л.М. Уратный нефролитиаз – патогенез и возможности консервативного лечения // Урология. – 2018. – № 5. –

- C. 146–152. DOI: 10.18565/urology.2018.5.146-152. EDN: YTBVZZ.
89. Григорьев Н.А., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К., Руденко В.И. Мочекаменная болезнь // Урология. – 2016. – № 2-52. – С. 37-69. EDN: VXCKXF
90. Kim H.J., Oh S.H. Comprehensive prediction of urolithiasis based on clinical factors, blood chemistry and urinalysis: UROLITHIASIS score // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 14885. DOI: 10.1038/s41598-023-42208-9
91. Магомедов Д.К., Шряничникова М.Б., Тагожонов З.Ф., Ризоев Х.Х., Телеева Г.И., Замуддинов М.Ф., Займудинов Б.М. Особенности клинической картины мочекаменной болезни в зависимости от размера, локализации и химического состава конкрементов мочевого тракта у военнослужащих // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – Т. 8, № 4(28). – С. 44–458. DOI: 10.31712/2221-7355-2018-8-4-449-458. EDN: WUELNT
92. Bhagyamma T., Haripriya B., Bandarapalle K., Ganesh K., Vyshnavi K., Tejaswi D. Urolithiasis: a clinical review // International Journal of Clinical Pharmacokinetics and Medical Sciences. – 2022. – Vol. 2, No. 3. – P. 115–124. DOI: 10.26452/ijcprms.v2i3.331
93. Журунова М.С., Даутова М.Б. Мочекаменная болезнь // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6–5. – С. 977–977. EDN: WAPCNH
94. Nicolle L.E. The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria // Pathogens. – 2016. – Vol. 5, No. 2. – P. 38. DOI: 10.3390/pathogens5020038
95. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 162–167. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-162-167. EDN: ZQTLBH
96. Petty L.A., Vaughn V.M., Flanders S.A., Malani A.N., Conlon A., Kaye K.S., Thyagarajan R., Osterholzer D., Nielsen D., Eschenauer G.A., Bloemers S., McLaughlin E., Gandhi T.N. Risk Factors and Outcomes Associated With Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Hospitalized Patients // JAMA Intern Med. – 2019. – Vol. 179, No. 11. – P. 1519–1527. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2871
97. Luu T., Albarillo F.S. Asymptomatic Bacteriuria: Prevalence, Diagnosis, Management, and Current Antimicrobial Stewardship Implementations // Am J Med. – 2022. – Vol. 135, No. 8. – P. e236–E244. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.03.015
98. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F., Colgan R., DeMuri G.P., Drekonja D., Eckert L.O., Geerlings S.E., Köves B., Hooton T.M., Juthani-Mehta M., Knight S.L., Saint S., Schaeffer A.J., Trautner B., Wullt B., Siemieniuk R. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. – 2019. – Vol. 68, No. 10. – P. e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121
99. Kass E.H., Finland M. Asymptomatic infections of the urinary tract // J Urol. – 2002. – Vol. 168, No. 2. – P. 420–424.
100. Zalmanovici Trestioreanu A., Lador A., Sauerbrun-Cutler M.T., Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 4, No. 4. – P. CD009534. DOI: 10.1002/14651858.CD009534.pub2
101. Lindberg U., Claesson I., Hanson L.A., Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. VIII. Clinical course during a 3-year follow-up // J Pediatr. – 1978. – Vol. 92, No. 2. – P. 194–199. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80003-1
102. Colgan R., Jaffe G.A., Nicolle L.E. Asymptomatic Bacteriuria // Am Fam Physician. – 2020. – Vol. 102, No. 2. – P. 99–104.
103. Hansson S., Jodal U., Norén L., Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. Pediatrics. – 1989. – Vol. 84, No. 6. – P. 964–968.
104. Wullt B., Svanborg C. Deliberate Establishment of Asymptomatic Bacteriuria-A Novel Strategy to Prevent Recurrent UTI // Pathogens. – 2016. – Vol. 5, No. 3. – P. 52. DOI: 10.3390/pathogens5030052
105. Малков А.В., Филатова Н.Н. Инфекция мочевых путей и роль фитопрепаратов в ее комплексной терапии // Лечащий врач. – 2015. – № 3. – С. 82. EDN: TJWXND.
106. Ребров Б.А. Ведение рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей // Университетская клиника. – 2017. – № 3-1(24). – С. 165–169. EDN: ZWUIJP
107. Гайбуллаева А., Кариев С. Возможности применения лекарственных растений при уролитазе // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2018. – № 4(104). – С. 25–28.
108. Кариев С. Растительные мочегонные средства для лечения мочекаменной болезни // Журнал вестник врача. – 2022. – № 1. – С. 51–57.
109. Кочкаров М.Х., Шевченко А.М. Препараты минерального и растительного происхождения, используемые для лечения и профилактики мочекаменной болезни // Фармация и фармакология. – 2015. – № 6. – С. 5–11. DOI: 10.19163/2307-9266-2015-3-6(13)-5-11. EDN: VKAXAZ
110. Шевандова А.А., Аметова Л.О., Сорокина Л.Е., Меджитов А.Л., Бычков М.Э., Фомочкина И.И. Хроническая болезнь почек на фоне метаболического синдрома: комплексный взгляд на патофизиологию, диагностику и перспективы лечения // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 86–95. DOI: 10.29039/2224-6444-2024-14-3-86-95. EDN: BDIQXF
111. De Souza J.M., Rodrigues M.V.P., Cirqueira R.T., Alves M.J.Q.D.F., Lordelo E.P., De Oliveira C.F., Pietro R.C.L.R. Evaluation of antimicrobial, hypotensive and diuretic effect of Eugenia uniflora extracts // Mundo Da Saude. – 2018. – Vol. 42, No. 2. – P. 269–275. DOI: 10.15343/0104-7809.20184202269282
112. Максимов В.А., Яровой С.К., Александров Н.С., Максудов Р.Р. Место фитотерапии в лечении мочекаменной болезни // Урология. – 2012. – № 3. – С. 58–61. EDN: PFIHER
113. Григорян З.Г., Локшин К.Л. Применение препарата Канефрон® Н в урологической практике // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 18. – С. 924–929. EDN: QZUTIV
114. Xie Y.H., Zhou L.J., Luo J. L., Gong J.H., Huang L.P. Isolation and identification of the structure of chemical components Rhus chingii Hu // Lishenzhen Med Mater Med Res. – 2013. – Vol. 24, No. 04. – P. 786–787. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2013.04.008
115. Fisher K., Phillips C. Potential antimicrobial uses of essential oils in food: is citrus the answer? // Trends in Food science & Technology. – 2008. – Vol. 19, No. 3. – P. 156–164. DOI: 10.1016/j.tifs.2007.11.006
116. Zengin H., Baysal A.H. Antibacterial and antioxidant activity of essential oil terpenes against pathogenic and spoilage-forming bacteria and cell structure-activity relationships evaluated by SEM microscopy // Molecules. – 2014. – Vol. 19, No. 11. – P. 17773–17798. DOI: 10.3390/molecules191117773
117. Fathima A., Rao J.R. Selective toxicity of Catechin-a natural flavonoid towards bacteria // Appl Microbiol Biotechnol. – 2016. – Vol. 100, No. 14. – P. 6395–6402. DOI: 10.1007/s00253-016-7492-x

118. Tache A.M., Dinu L.D., Vamanu E. Novel insights on plant extracts to prevent and treat recurrent urinary tract infections // *Appl Sci.* – 2022. – Vol. 12, No. 5. – P. 2635. DOI: 10.3390/app12052635
119. Рожественский Д.А., Бокий В.А. Клиническая фармакология проантоцианидинов клюквы: современный взгляд на терапию инфекций мочевых путей // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* – 2014. – № 4(10). – С. 149–160. EDN: SWKYVT
120. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. D-манноза в профилактике и лечении инфекций нижних мочевыводящих путей: патогенетические основы и клинические результаты // *Урология.* – 2020. – № 4. – С. 131–138. DOI: 10.18565/urology.2020.4.131-138. EDN: AVR LGV
121. Ioannou P., Baliou S. The Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential of Cranberry, D-Mannose, and Flavonoids against Infectious Diseases: The Example of Urinary Tract Infections // *Antibiotics (Basel).* – 2024. – Vol. 13, No. 7. – P. 593. DOI: 10.3390/antibiotics13070593
122. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial // *World J Urol.* – 2014. – Vol. 32, No. 1. – P. 79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6
123. Li X., Wu G., Shang P., Bao J., Lu J., Yue Z. Anti-nephrolithic potential of catechin in melamine-related urolithiasis via the inhibition of ROS, apoptosis, phospho-p38, and osteopontin in male Sprague-Dawley rats // *Free Radic Res.* – 2015. – Vol. 49, No. 10. – P. 1249–1258. DOI: 10.3109/10715762.2015.1061187
124. Ghodasara J., Pawar A., Deshmukh C., Kuchekar B. Inhibitory effect of rutin and curcumin on experimentally-induced calcium oxalate urolithiasis in rats // *Pharmacognosy Res.* – 2010. – Vol. 2, No. 6. – P. 38–392. DOI: 10.4103/0974-8490.75462
125. Zhu W., Xu Y.F., Feng Y., Peng B., Che J.P., Liu M., Zheng J.H. Prophylactic effects of quercetin and hyperoside in a calcium oxalate stone forming rat model // *Urolithiasis.* – 2014. – Vol. 42, No. 6. – P. 519–526. DOI: 10.1007/s00240-014-0695-7
126. Yasir F., Wahab A.T., Choudhary M.I. Protective effect of dietary polyphenol caffeic acid on ethylene glycol-induced kidney stones in rats // *Urolithiasis.* – 2018. – Vol. 46, No. 2. – P. 157–166. DOI: 10.1007/s00240-017-0982-1
127. Moser J.C., Cechinel-Zanchett C.C., Mariano L.N.B. Diuretic, natriuretic and Ca²⁺- sparing effects induced by rosmarinic and caffeic acids in rats. // *Revista Brasileira de Farmacognosia.* – 2020. – Vol. 30, No. 4. – P. 588–592. DOI: 10.1007/s43450-020-00075-9
128. Пастушенков А.Л. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие преимущественное воздействие на диурез. Клинико-патофизиологические и фитотерапевтические аспекты мочевыделительной системы человека // *Клиническая патофизиология.* – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 19–27. EDN: GWRLWC
129. Кортиева А.Г., Мильдзихова К.Т. Лекарственные растения и Лекарственные средства, обладающие диуретическим действием // *Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: Материалы XII Международной научно-практической конференции, Владикавказ, 08–10 декабря 2022 года.* – Владикавказ: «Веста», 2022. – С. 168–171. EDN: MOWLKX
130. Лысюк Р.М., Гудзь Н.И., Дармограй Р.Е., Езерская О.И. Растительные субстанции для лечения урологических и нефрологических заболеваний // *Рецепт.* – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 235–239. EDN: VXVVF
131. Bencheikh N., Elbouzidi A., Kharchoufa L., Ouassou H., Alami Merrouni I., Mechchate H., Es-Safi I., Hano C., Addi M., Bouhrim M., Eto B., Elachouri M. Inventory of Medicinal Plants Used Traditionally to Manage Kidney Diseases in North-Eastern Morocco: Ethnobotanical Fieldwork and Pharmacological Evidence // *Plants (Basel).* – 2021. – Vol. 10, No. 9. – P. 1966. DOI: 10.3390/plants10091966
132. Gatea Kaabi S.A., Abdulrazaq R.A., Rasool K.H., Khassaf S.A. Western herbal remedies for Urinary Tract infections // *Arch Urol Res.* – 2020. – Vol. 4, No. 1. – P. 49–60. DOI: 10.17352/aur.000019
133. Saleh R.H., Omran A.M., AlHilla R.S. A. Traditional plants that are utilized to treat urinary tract infections: A review // *Maaen Journal for Medical Sciences.* – 2023. – Vol. 2, No. 1. – P. 1. DOI: 10.55810/2789-9136.1012
134. Fazly Bazzaz B., Darvishi Fork S., Ahmadi R., Khameneh B. Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies // *Afric J Urolog.* – 2021. – Vol. 27, No. 6. – P. 1–13. DOI: 10.1186/s12301-020-00111-z
135. Jovanović A., Drobac, M., Vidović, B., Pavlović, D., Krajnović, D., & Tadić, I. Herbal products versus antibiotics for urinary tract infections-analysis of patient attitudes // *Journal of Herbal Medicine.* – 2024. – Vol. 46. – P. 100892. DOI: 10.1016/j.hermed.2024.100892
136. Popov E., Georgieva R., Slavov C. Phytotherapeutica in common urological conditions in Western integrative medicine: a narrative review // *Longhua Chinese Medicine.* – 2022. – Vol. 5. – P. 33. DOI: 10.21037/lcm-21-38
137. Исакова Е.А., Середа Л.Н., Цветов Н.С. Оценка антибиотической активности водно-этанольного извлечения из листьев *Vaccinium vitis-idaea* L., полученного методом ультразвуковой экстракции // *Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов: Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции, Москва, 15–16 июня 2023 года.* – Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 2023. – С. 52–56. DOI: 10.52101/9785870191102_52 EDN: ZTYPLT
138. Shamilov A.A., Bubenchikova V.N., Chemikov M.V., Pozdnyakov D.I., Garsiya E.R. *Vaccinium vitis-idaea* L.: Chemical contents, pharmacological activities // *Pharmaceutical Sciences.* – 2020. – Vol. 26, No. 4. – P. 344–362. DOI: 10.34172/PS.2020.54
139. Куркин В.А., Рязанова Т.К., Платонов И.А., Павлова Л.В. Определение арбутина в листьях брусники обыкновенной // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2017. – Т. 51, № 4. – С. 35–38. EDN: YLEIDJ
140. Raudone L, Vilckityte G, Pitkauskaitė L, Raudonis R, Vainoriene R, Motiekaitė V. Antioxidant Activities of *Vaccinium vitis-idaea* L. Leaves within Cultivars and Their Phenolic Compounds // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, No. 5. – P. 844. DOI: 10.3390/molecules24050844
141. Kryvtsova M.V., Salamon I., Koscova J., Spivak M.Y. Antibiofilm forming, antimicrobial activity and some biochemical properties of *Vaccinium vitis idaea* leaf and berry extracts on *Staphylococcus aureus* // *Biosystems Diversity.* – 2020. – Vol. 28, No. 3. – P. 238–242. DOI: 10.15421/012031
142. Maslov O., Komisarenko M., Ponomarenko S., Osolodchenko T., Kolisnyk S., Golik M. The investigation prospect application of alcohol-water extract of

- lingonberry as antimicrobial, anti-fungi and antioxidant pharmaceutical // Chemical Bulletin of Kazakh National University. – 2024. – Vol. 112, No. 3. – P. 4–11. DOI: 10.15328/cb1366
143. Клецко Л.И., Виноградов В.В., Толочко В.О., Сунцов А.О., Баженов Д.А. Применение флавоноидов в терапии заболеваний микотической и бактериальной этиологии // VI Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика: материалы международной научной конференции, Санкт-Петербург, 22 мая 2018 года. – Санкт-Петербург: Ленинградский государственный университет им. А.С. Пушкина, 2018. – С. 139–142. EDN: XYWFYT
144. Куркин В.А., Рязанова Т.К., Платонов И.А., Павлова Л.В. Количественное определение арбутина в листьях толокнянки обыкновенной // Химия растительного сырья. – 2015. – № 1. – С. 95–100. DOI: 10.14258/jcprgm.201501410. EDN: UILSRF
145. Березина Е.В. Содержание фенольных соединений в листьях и плодах *Vaccinium vitis-idaea* и *Oxococcus palustris* (Ericaceae) в разные периоды вегетации // Растительные ресурсы. – 2015. – Т. 51, № 1. – С. 88–100. EDN: TDQDZX
146. Антонова Н.П., Прохвятилова С.С., Шефер Е.П., Калинин А.М., Моргунов И.М., Голомазова Т.А., Легонькова У.С. Количественное определение арбутина в лекарственных растительных // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 121–129. DOI: 10.30895/1991-2919-2021-11-2-121-129. EDN: UMHRSG
147. Иванов В.В., Саганов В.П. Влияние фитотерапии на микробную адгезию у больных хроническим пиелонефритом и циститом // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – № 1. – С. 75–79. EDN: XXBSOF
148. Иванов В.В., Саганов В.П. Влияние фитотерапии на микробную адгезию у больных хроническим циститом // Вестник Бурятского государственного университета. – 2015. – № 12. – С. 159–163. EDN: UMMYGP
149. Deutch Charles E. Use of *Arctostaphylos uva-ursi* extracts for the treatment of urinary tract infections // Eur J Med Plants. – 2025. – Vol. 36, No. 3. – P. 62–87. DOI: 10.9734/ejmp/2025/v36i31264
150. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Рязанова Т.К., Дубищев, А.В. Влияние индивидуальных соединений листьев толокнянки обыкновенной на выделительную функцию почек крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 1. – С. 11–15. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-11-15. EDN: OACTJB
151. Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев, А.В. Сравнительное изучение диуретической активности водных извлечений лекарственных растений, содержащих // Фармация. – 2013. – № 7. – С. 33–35. EDN: RNNIZX
152. Toplicean I., Datcu A.D., Ianaş R. Bioactive compounds, properties and toxicity of *Betula* spp. -a review // Annals of West University of Timisoara: Series of Biology. – 2022. – Vol. 25, No. 2. – P. 89–98.
153. Efthimiou I., Vlastos D., Triantafyllidis V., Eleftherianos A., Antonopoulou M. Investigation of the Genotoxicological Profile of Aqueous *Betula pendula* Extracts // Plants (Basel). – 2022. – Vol. 11, No. 20. – P. 2673. DOI: 10.3390/plants11202673
154. Vladimirov M.S., Nikolić V.D., Stanojević L.P., Nikolić L.B., Tačić A.D. Common birch (*Betula pendula* Roth.): Chemical composition and biological activity of isolates // Advanced technologies. – 2019. – Vol. 8, No. 1. – P. 65–77.
155. Isidorov V.A., Nazaruk J., Stocki M., Bakier S. Secondary metabolites of downy birch buds (*Betula pubescens* Erch.). Z Naturforsch C J Biosci. – 2021. – No. 77(3-4). – P. 145–155. DOI: 10.1515/znc-2021-0036
156. Isidorov V.A., Stocki M., Vetchinikova L. Inheritance of specific secondary volatile metabolites in buds of white birch *Betula pendula* and *Betula pubescens* hybrids // Trees. – 2019. – Vol. 33, No. 5. – P. 1329–1344. DOI: 10.1007/s00468-019-01861-2
157. Duric K., Kovac-Besovic E., Niksic H., Sofic E. Antibacterial activity of methanolic extracts, decoction and isolated triterpene products from different parts of birch, *Betula pendula*, Roth // Journal of Plant Studies. – 2013. – Vol. 2, No. 2. – P. 61. DOI: 10.5539/jps.v2n2p61
158. Rastogi S., Pandey M.M., Kumar Singh Rawat A. Medicinal plants of the genus *Betula*—traditional uses and a phytochemical-pharmacological review // J Ethnopharmacol. – 2015. – Vol. 159. – P. 62–83. DOI: 10.1016/j.jep.2014.11.010
159. Popowski D., Kruk A., Pawłowska K.A., Dolzko D., Korczak M., Piwowarski J.P., Roszko M., Granica S. Evaluating birch leaf tea as a functional herbal beverage: Beneficial impact on the urinary tract, and metabolism in human organism // Food Res Int. – 2024. – Vol. 189. – P. 114481. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.114481
160. Peron G., Yerkassymova A., Zengin G., Dall'Acqua S. Investigating Systemic Metabolic Effects of *Betula alba* Leaf Extract in Rats via Urinary Metabolomics // Metabolites. – 2025. – Vol. 15, No. 7. – P. 471. DOI: 10.3390/metabo15070471
161. Нагаслаева О.В. Средство, обладающее противовоспалительным, мочегонным и гипозотемическим действием / О.В. Нагаслаева, Г.Г. Николаева // Молодые учёные и фармация XXI века: сборник научных трудов пятой научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых, Москва, 15 декабря 2017 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 2017. – С. 99–104. EDN: OGAIZE.
162. Петрук А.А., Высочина Г.И. Фенольные соединения *Polygonum aviculare* L. (*Polygonaceae*) из географически отдаленных популяций // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 95–101. DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-1-95-101
163. Арутюнова В.В., Тимошина Т.И., Церенова А.Б. Сравнительное изучение флавоноидной фракции горца птичьего и горца обыкновенного // Актуальные вопросы современной науки: теория, методология, практика, инноватика: Сборник научных статей по материалам IV Международной научно-практической конференции, Уфа, 30 декабря 2020 года. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр «Вестник науки», 2020. – С. 238–243. EDN: DMYKFG
164. Селиванова Ю.А., Сливкин А.И., Вервикина А.А., Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего синантропной флоры Ростовской области // Аспирантский вестник Поволжья. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 58–62. DOI: 10.55531/2072-2354.2022.22.4.58-62 EDN: AFLKZL
165. Nugroho A., Kim E.J., Choi J.S., Park H.J. Simultaneous quantification and peroxynitrite-scavenging activities

- of flavonoids in *Polygonum aviculare* L. herb // J Pharm Biomed Anal. – 2014. – Vol. 89. – P. 93–98. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.10.037
166. Granica S., Czerwińska M.E., Żyżyńska-Granica B., Kiss A.K. Antioxidant and anti-inflammatory flavonol glucuronides from *Polygonum aviculare* L. // Fitoterapia. – 2013. – Vol. 91. – P. 180–188. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.08.026
167. Нарзуллоева Г.Ю., Садуллаев С.А., Сайдалиева Ф.А. Изучение хронической токсичности сухого экстракта горца птичьего // Вестник ЮКМА. – 2022. – Т. 4, № 98. – С. 50–50.
168. Salama H.M., Marraiki N. Antimicrobial activity and phytochemical analyses of *Polygonum aviculare* L. (Polygonaceae), naturally growing in Egypt // Saudi J Biol Sci. – 2010. – Vol. 17, No. 1. – P. 57–63. DOI: 10.1016/j.sjbs.2009.12.009. Erratum in: Saudi J Biol Sci. – 2010. – Vol. 17, No. 2. – P. 185.
169. Jang C.H., Chung Y.C., Lee A., Hwang Y.H. Hydroethanolic Extract of *Polygonum aviculare* L. Mediates the Anti-Inflammatory Activity in RAW 264.7 Murine Macrophages Through Induction of Heme Oxygenase-1 and Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase // Plants (Basel). – 2024. – Vol. 13, No. 23. – P. 3314. DOI: 10.3390/plants13233314
170. Joriya A., Kumar J., Singh A. Anti-inflammatory effect of *Polygonum aviculare* L. ethanolic leaf extract in rodent modes of acute and chronic inflammation: involvement of possible mechanisms // World J Pharm Res. – 2024. – Vol. 13, No. 24. – P. 752–762. DOI: 10.20959/wjpr202424-34671
171. Saremi J., Kargar Jahromi H., Pourahmadi M. Effect of *Polygonum Aviculare* L. on Nephrolithiasis Induced by Ethylene Glycol and Ammonium Chloride in Rats // Urol J. – 2018. – Vol. 15, No. 3. – P. 79–82. DOI: 10.22037/uj.v0i0.3815
172. Манатов В.В., Башелханов И.С. Исследование фармакотерапевтической эффективности экстракта горца птичьего при экспериментальном хроническом простатите // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 4-2(80). – С. 263. EDN: ONYAYJ
173. Меркурьева Г.Ю., Хазиев Р.Ш., Камаева С.С., Муравьева М.М. Влияние вида экстрагента на качественный состав флавоноидов, извлекаемых из травы горца птичьего // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 99–999. EDN: RVZAJH
174. Сергеева А.А. Анализ рынка препаратов на основе Горца птичьего и Горца перечного // Новое слово в науке и образовании: материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, Нефтекамск, 21 ноября 2023 года. – Нефтекамск: Научно-издательский центр «Мир науки» (ИП Востоцев Александр Ильич), 2023. – С. 251–256. EDN: RMTQJW
175. Deipenbrock M., Scotti F., Mo B., Heinrich M., Hensel A. Seven-day Oral Intake of *Orthosiphon stamineus* Leaves Infusion Exerts Antiadhesive Ex Vivo Activity Against Uropathogenic *E. coli* in Urine Samples // Planta Med. – 2023. – Vol. 89, No. 8. – P. 778–789. DOI: 10.1055/a-1585-6322
176. Olah N.K., Radu L., Mogoșan C., Hanganu D., Gocan S. Phytochemical and pharmacological studies on *Orthosiphon stamineus* Benth. (Lamiaceae) hydroalcoholic extracts // J Pharm Biomed Anal. – 2003. – Vol. 33, No. 1. – P. 117–123. DOI: 10.1016/s0731-7085, No. 03)00227-9
177. Ashraf K., Sultan S., Adam A. *Orthosiphon stamineus* Benth. is an Outstanding Food Medicine: Review of Phytochemical and Pharmacological Activities // J Pharm Bioallied Sci. – 2018. – Vol. 10, No. 3. – P. 109–118. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_253_17
178. Deipenbrock M., Hensel A. Polymethoxylated flavones from *Orthosiphon stamineus* leaves as antiadhesive compounds against uropathogenic *E. coli* // Fitoterapia. – 2019. – Vol. 139. – P. 104387. DOI: 10.1016/j.fitote.2019.104387
179. Amzad Hossain M., Mizanur Rahman S.M. Isolation and characterisation of flavonoids from the leaves of medicinal plant *Orthosiphon stamineus* // Arabian Journal of Chemistry. – 2015. – Vol. 8, No. 2. – P. 218–221. DOI: 10.1016/j.arabjc.2011.06.016
180. Abdul Aziz A.H., Putra N.R., Kong H. Supercritical carbon dioxide extraction of sinensetin, isosinensetin, and rosmarinic acid from *Orthosiphon stamineus* leaves: Optimization and Modeling // Arabian Journal for Science and Engineering. – 2020. – Vol. 45, No. 9. – P. 7467–7476. DOI: 10.1007/s13369-020-04584-6
181. Faramayuda F., Riyanti S., Suryani Sudijana J.A., Guntina R.K., Ismail N.K. The effect of different extraction method and validation of the HPLC method for sinensetin quantification in cat whiskers (*Orthosiphon aristatus* Blume Miq.) // Current Chemical Biology. – 2025. – Vol. 19, No. 3. – P. 220–234. DOI: 10.2174/0122127968385340250630183912
182. Kartini K., Putri R.E., Budiono R. Quantification of sinensetin in *Orthosiphon stamineus* from various phytogeographical zones in Indonesia // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2023. – Vol. 13, No. 3. – P. 183–191. DOI: 10.7324/JAPS.2023.80035
183. Sarshar S., Brandt S., Asadi Karam M.R., Habibi M., Bouzari S., Lechtenberg M., Dobrindt U., Qin X., Goycoolea F.M., Hensel A. Aqueous extract from *Orthosiphon stamineus* leaves prevents bladder and kidney infection in mice // Phytomedicine. – 2017. – Vol. 28. – P. 1–9. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.02.009
184. Abdullah N.R., Ismail Z., Ismail Z. Acute toxicity of *Orthosiphon stamineus* Benth standardized extract in Sprague Dawley rats // Phytomedicine. – 2009. – Vol. 16, No. 2–3. – P. 222–226. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.04.013
185. Pariyani R., Safinar Ismail I., Azam A.A., Abas F., Shaari K., Sulaiman M.R. Phytochemical screening and acute oral toxicity study of Java tea leaf extracts // BioMed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 742420. DOI: 10.1155/2015/742420
186. Yam M.F., Lim C.P., Fung Ang L., Por LY., Wong S.T., Asmawi M.Z., Basir R., Ahmad M. Antioxidant and toxicity studies of 50% methanolic extract of *Orthosiphon stamineus* Benth // Biomed Res Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 351602. DOI: 10.1155/2013/351602
187. Muhammad H., Omar M.H., Isa M.L., Thani N.S.I.A., Rasid E.N.I., Awang N. Male reproductive toxicity studies of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract in Sprague Dawley rats // Journal of Medicinal Plants Studies. – 2018. – Vol. 6, No. 5. – P. 7–14.
188. Arafat O.M., Tham S.Y., Sadikun A., Zhari I., Houghton P.J., Asmawi M.Z. Studies on diuretic and hypouricemic effects of *Orthosiphon stamineus* methanol extracts in rats // J Ethnopharmacol. – 2008. – Vol. 118, No. 3. – P. 354–360. DOI: 10.1016/j.jep.2008.04.015
189. Xu W.H., Wang H.T., Sun Y., Xue Z.C., Liang M.L., Su W.K. Antihyperuricemic and nephroprotective effects of extracts from *Orthosiphon stamineus* in hyperuricemic mice // J Pharm Pharmacol. – 2020. – Vol. 72, No. 4. – P. 551–560. DOI: 10.1111/jphp.13222
190. Adam Y., Somchit M.N., Sulaiman M.R., Nasaruddin A.A., Zuraini A., Bustamam A.A., Zakaria Z.A. Diuretic properties of *Orthosiphon stamineus* Benth. J Ethnopharmacol. – 2009. – Vol. 124, No. 1. – P. 154–158. DOI: 10.1016/j.jep.2009.04.014

191. Oktaviani R.M., Sari S.P., Harahap Y. Effect of 70% ethanol extract of *Orthosiphonis stamineus* benth leaves on the pharmacokinetic parameters of furosemide in male white rats // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 9. – P. 54–58. DOI: 10.22159/ijap.2017.v9s1.28_33
192. Marzuki W.N.A.S.W., Muhammad N., Sairi N.H., Rahim N.F.A., Talip B.A., Abdullah N., Bakar M.F.A. Phytochemical analysis and in-vitro antiurolithiatic properties of selected malaysian herbs // *Journal of Advanced Research in Fluid Mechanics and Thermal Sciences*. – 2019. – Vol. 64, No. 1. – P. 152–159.
193. Ambursa M.B., Rahman M.N.G., Sulaiman S.A., Zakaria A.D., Mohamed Daud M.A., Zakaria Z., Zahari Z., Wong M.P. An In vitro Study of *Orthosiphon stamineus* (Misai Kucing) Standardized Water Extract as a Chemolytic Agent in Urolithiasis // *J Pharm Bioallied Sci*. – 2021. – Vol. 13, No. 4. – P. 373–379. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_526_21
194. Юдакова Т.В., Шарахова Е.Ф. Препараты растительного происхождения как агенты метафилактики мочекаменной болезни: мнение фармацевтических специалистов и данные продаж // *Материалы X итоговой и I межрегиональной научно-практической конференции научного общества молодых ученых, инноваторов и студентов (НОМУИС) с международным участием, 21–23 мая 2025, АГМУ, г. Барнаул. Scientist (Russia)*. – 2025. – Т. 4, № 31. – С. 401–406.
195. Лабковская М.В., Шмыгарева А.А., Куркин В.А. Модификация методики количественного определения флавоноидов в траве хвоща полевого (*Equisetum arvense* L.) // *Традиционная медицина*. – 2024. – № 1(73). – С. 45–49. DOI: 10.54296/18186173_2024_1_45. EDN: STAEQQ
196. Абдугаппаров Ф.С. Идентификация флавоноидов и фенольных соединений в *Equisetum arvense* L. С использованием ВЭЖХ // *Universum: химия и биология*. – 2025. – № 6-2(132). – С. 11–13. EDN: TBYVXP
197. Ismail A.M., Al-Khasreji T.O., Maulood B.K. Flavonoids content in methanolic extract of *Equisetum arvense* L. (Horsetail) from Kurdistan region – Iraq // *Journal of Biotechnology Research Center*. – 2020. – Vol. 14, No. 1. – P. 47–51. DOI: 10.24126/jobrc.2020.14.1.588
198. Ataseven S., Misirli D., Uzar F., Türkan, N.N. Determination of phenolic compound composition of water and ethanol extracts of horsetail (*Equisetum arvense*) // *Bütünleyici Ve Anadolu Tibbi Dergisi*. – 2021. – Vol. 2, No. 2. – P. 3–9.
199. Боначева В.М., Дренин А.А., Ботиров Э.Х. Флавоноиды *Equisetum arvense* L. и *Lathyrus pratensis* L // *Химия растительного сырья*. – 2014. – № 3. – С. 195–199. EDN TGUFEF
200. Zia-Ur-Rehman, Gurgul A., Youn I., Maldonado A., Wahid F., Che C.T., Khan T. UHPLC-MS/MS-GNPS based phytochemical investigation of *Equisetum arvense* L. And evaluation of cytotoxicity against human melanoma and ovarian cancer cells // *Saudi J Biol Sci*. – 2022. – Vol. 29, No. 6. – P. 103271. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.03.021
201. Jeong S.Y., Yu H.S., Ra M.J., Jung S.M., Yu J.N., Kim J.C., Kim K.H. Phytochemical Investigation of *Equisetum arvense* and Evaluation of Their Anti-Inflammatory Potential in TNF α /INF γ -Stimulated Keratinocytes // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2023. – Vol. 16, No. 10. – P. 1478. DOI: 10.3390/ph16101478
202. Roumili I., Cheniti W., Baghiani A., Charef N., Arrar L. HPLC Analysis, acute toxicity and assessment of antioxidant and anti-inflammatory capacity of different extracts of *Equisetum arvense* // *South Asian Journal of Experimental Biology*. – 2022. – Vol. 12, No. 3. – P. 318–326. DOI: 10.38150/sajeb.12(3).p318-326
203. Kryvtsova A.P.M., Koščová J., Kohuch T., Savenko M. Antimicrobial, antibiofilm-forming properties of *Equisetum arvense* L. shoot extracts // *Current Perspectives on Medicinal and Aromatic Plants*. – 2021. – Vol. 4, No. 1. – P. 50–57. DOI: 10.38093/cupmap.953083
204. Eren A., İnci Ş., Kirbağ, S. The antimicrobial and antioxidant effects of *Equisetum arvense* extracts // *Turkish Journal of Science and Technology*. – 2024. – Vol. 19, No. 2. – P. 373–378. DOI: 10.55525/tjst.1444667
205. Carneiro D.M., Freire R.C., Honório T.C., Zoghaib I., Cardoso F.F., Tresvenzol L.M., de Paula J.R., Sousa A.L., Jardim P.C., da Cunha L.C. Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Assess the Acute Diuretic Effect of *Equisetum arvense* (Field Horsetail) in Healthy Volunteers // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 760683. DOI: 10.1155/2014/760683
206. Ботиров Э.Х., Боначева В.М., Коломиец Н.Э. Химический состав и биологическая активность метаболитов растений рода *Equisetum* L. // *Химия растительного сырья*. – 2021. – № 1. – С. 5–26. DOI: 10.14258/jcprm.2021017760. EDN: EWTHJH
207. Boeing T., Tafarelo Moreno K.G., Gasparotto Junior A., Mota da Silva L., de Souza P. Phytochemistry and Pharmacology of the Genus *Equisetum* (*Equisetaceae*): A Narrative Review of the Species with Therapeutic Potential for Kidney Diseases // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6658434. DOI: 10.1155/2021/6658434
208. Абдуллабекова В.Н., Абдуллабекова Н.А., Телман А.Б.М. Сухой экстракт из травы эрвы шерстистой // *Scientific Journal Of Medical Science And Biology*. – 2025. – Vol. 3. – P. 181–196.
209. Mandal B., Madan S., Ahmad S. In vitro inhibition of calcium oxalate nucleation by extract-based fractions of aerial parts and roots of *Aerva lanata* (Linn.) Juss. ex Schult // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 79, No. 6. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000313
210. Dr Venkatesh K. Bhovi, Karunsagar K.M., Melinmath Sulochana P. Exploring the phytochemical composition and Ethnomedicinal attributes of *Aerva Lanata*: A comprehensive study // *Int Res J Plant Sci*. – 2024. – Vol. 15. – P. 01. DOI: 10.14303/irjps.2024.01
211. Юлдашев А.А. Фитохимическое исследование травы эрвы шерстистой, произрастающей в Узбекистане // *Фармацевтическая наука та практика: проблемы, достижения, Ф 24 перспективы развития: материалы I наук.-практ. интернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24–25 березня 2016 р./ред. кол.: ОФ Пімінов та ін.-Х.: НФаУ*. – 2016. – С. 144–145.
212. Arthi I., Ravichandiran V., Sampath Kumar K.P., Subburaju T. Antiurolithiatic effect of *Aerva lanata* LINN extract on ethylene glycol induced urinary calculi model in rats // *Int J Pharm Sci Rev Res*. – 2012. – Vol. 17, No. 2. – P. 46–50.
213. Dinnimath BM, Jalalpure SS, Patil UK. Antiurolithiatic activity of natural constituents isolated from *Aerva lanata*. *J Ayurveda Integr Med*. – 2017. – Oct-Dec. – No. 8(4). – P. 226–232. DOI: 10.1016/j.jaim.2016.11.006
214. Mandal B, Madan S, Ahmad S, Sharma AK, Ansari MHR. Antiurolithic efficacy of a phenolic rich ethyl acetate fraction of the aerial parts of *Aerva lanata* (Linn) Juss. ex Schult. in ethylene glycol induced urolithic rats. *J Pharm Pharmacol*. – 2021. – Mar. – No. 8;73(4). P. 560–572. DOI: 10.1093/jpp/rgaa071
215. Sarma S.K., Kumar A.A., Vishnuvardhan S., Yamini C., Santhalahari C., Lahari C., Ejitha, M. Antiurolithiatic activity on *Aerva Lanata* // *Journal of Advanced Zoology*. – 2024. – Vol. 45, No. 3. – P. 48–57.

216. Sharma A., Swarnkar K., Singhal V., Singhal Monit., Sharma A. A study on preliminary phytochemical and diuretic activity of flowers of *Aerva lanata* // *Int J Pharmacol Bio Sci.* – 2011. – Vol. 5, No. 1. – P. 47–51.
217. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Кулаков А.В., Щербинина Я.Г. Фармакологические свойства фитопрепарата хрена обыкновенного // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* – 2008. – № 1(19). – С. 12–15. EDN: SBNMKF
218. Sundar N.S., Dhasarathan P., Narayanan K.R., Thenmozhi M. Screening of antidiuretic activity *Aerva lanata* extracts against furosemide exposed rodent models // *New Visions in Biological Science.* – 2022. – Vol. 8. – P. 160–164. DOI: 10.9734/bpi/nvbs/v8/1697A
219. Beg M.A., Ragib A. Phytochemical screening and antimicrobial activity of *Aerva lanata* (Gorakh ganja) // *Journal of Phytochemistry and Ayurvedic Heights.* – 2023. – Vol. 8. – P. 65–71. DOI: 10.51129/ujpah-2022-34-1(8)
220. Al-Ansari M., Al-Humaid L.A., Vijayaraghavan P., Ravindran B., Chang S.W., Agastian P., Rath M.A., Balamuralikrishnan B. Identification of phytochemical components from *Aerva lanata* (Linn.) medicinal plants and its in-vitro inhibitory activity against drug resistant microbial pathogens and antioxidant properties // *Saudi J Biol Sci.* – 2019. – Vol. 26, No. 6. – P. 1129–1133. DOI: 10.1016/j.sjbs.2019.02.010
221. Тохсырова З.М., Попов И.В., Попова О.И. Исследование фенольных соединений листьев и побегов розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.), интродуцированного в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института // *Химия растительного сырья.* – 2018. – № 3. – С. 199–207. DOI: 10.14258/jcrpm.2018033733. EDN: YABUXZ
222. Никитина А.С., Феськов С.А., Гарсия Е.Р., Шамилов А.А., Никитина Н.В. Изучение фенольных соединений листьев розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.) из коллекции Никитского ботанического сада // *Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада.* – 2018. – Т. 146. – С. 201–204. DOI: 10.25684/NBG.scbook.146.2018.32. EDN: XRCBNZ
223. Velamuri R., Sharma Y., Fagan J., Schaefer J. Application of UHPLC-ESI-QTOF-MS in phytochemical profiling of sage (*Salvia officinalis*) and rosemary (*Rosmarinus officinalis*) // *Planta Medica International Open.* – 2020. – Vol. 7, No. 04. – P. 133–144. DOI: 10.1055/a-1272-2903
224. Aamer H.A., Al-Askar A.A., Gaber M.A., El-Tanbouly R., Abdelkhalik A., Behiry S., Elsharkawy M.M., Kowalczewski P.L., El-Messeiry S. Extraction, phytochemical characterization, and antifungal activity of *Salvia rosmarinus* extract // *Open Chemistry.* – 2023. – Vol. 21, No. 1. – P. 20230124. DOI: 10.1515/chem-2023-0124
225. Стекольников Ю.С. Опыт выращивания субтропических растений семейства Lamiaceae в условиях Краснодарского края // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов, Пятигорск, 18–19 марта 2022 года. Том Выпуск 77.* – Пятигорск: ООО «Рекламно-информационное агентство на КМВ», 2022. – С. 74–75. EDN: YOGUAG
226. Ермаченков Р.Э., Марков А.Л., Агаев М.М., Алиев А.М., Повыдыш М.Н., Тернинко И.И. Исследование сезонных вариаций компонентного состава эфирного масла розмарина лекарственного дагестанского происхождения // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 124–136. DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-3-2122. EDN: AGMWUF
227. Tawfeeq A.A., Mahdi M.F., Abaas I.S., Alwan A.H. Phytochemical and antibacterial studies of leaves of *Rosmarinus officinalis* cultivated in Karbala, Iraq // *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2017. – Vol. 17, No. 2. – P. 86–94. DOI: 10.32947/ajps.v17i2.48
228. Белопухов С.Л., Хлыпенко Л.А., Шевчук О.М., Феськов С.А., Дмитриев Л.Б., Дмитриева В.Л. Динамика накопления и компонентного состава эфирного масла розмарина (*Rosmarinus officinalis* L.), произрастающего на южном берегу Крыма // *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии.* – 2017. – № 6. – С. 129–140. DOI: 10.26897/0021-342X-2017-6-129-140. EDN: YOKBOF
229. Saleh A., Al Kamaly O., Alanazi A.S., Noman O. Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. Growing in Saudi Arabia // *Experimental and Computational Approaches. Processes.* – 2022. – Vol. 10, No. 11. – P. 2422. DOI: 10.3390/pr10112422
230. Hendel N., Sarri D., Sarri M., Napoli E., Palumbo Piccionello A., Ruberto G. Phytochemical Analysis and Antioxidant and Antifungal Activities of Powders, Methanol Extracts, and Essential Oils from *Rosmarinus officinalis* L. and *Thymus ciliatus* Desf. Benth. // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, No. 14. – P. 7989. DOI: 10.3390/ijms25147989
231. Sinha M., Kumari D., Mishra U., Fatima B., Singh A. Phytochemical screening and antimicrobial study of *Rosmarinus officinalis* // *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.* – 2025. – Vol. 14, No. 1. – P. 144–151. DOI: 10.22271/phyto.2025.v14.i1b.15232
232. Husein N., Laban N.A., Owais D.T. Exploring the antimicrobial potential of *Rosmarinus officinalis* against urinary tract infection isolates in Amman, Jordan // *Iran J Microbiol.* – 2025. – Vol. 17, No. 3. – P. 460–469. DOI: 10.18502/ijm.v17i3.18829
233. Sahu S., Sharma A. Evaluation of effect of *Rosmarinus officinalis* L. on ethyleneglycol induced kidney stone in rats // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* – 2023. – Vol. 13, No. 11. – P. 81–90. DOI: 10.22270/jddt.v13i11.6288
234. Martínez M.S.M., Paz Naranjo J.D.L., Corral Salvadó A., Martínez Ruiz C. Actividad diurética y antipirética de un extracto fluido de *Rosmarinus officinalis* L. en ratas // *Revista Cubana de plantas medicinales.* – 2004. – Vol. 9, No. 1.
235. Saker H., Boussekine S., Gasmi S., Benkhedir A., Benali Y., Bensouici C. Protective effect of *Rosmarinus officinalis* extract on the nephrotoxicity caused by nickel chloride in wistar rats // *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences.* – 2023. – Vol. 12, No. 6. – P. e9764. DOI: 10.55251/jmbfs.9764
236. Şengül E., Çelebi F., Gelen V., Çınar A. The effects of *Rosmarinus officinalis* (Rosemary) aqueous extract on smooth muscle contractions in isolated rat urinary bladder // *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi.* – 2017. – Vol. 17, No. 2. – P. 130–136. DOI: 10.17094/ataunivbd.347962
237. Borges R.S., Ortiz B.L.S., Pereira A.C.M., Keita H., Carvalho J.C.T. *Rosmarinus officinalis* essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved // *Journal of ethnopharmacology.* – 2019. – Vol. 229. – P. 29–45. DOI: 10.1016/j.jep.2018.09.038
238. Сафонова Н.В., Трофимова Е.О. Обзор российского рынка растительных препаратов // *Ремедиум.* – 2021. – № 3. – С. 11–22. DOI: 10.21518/1561-5936-2021-3-11-22. EDN: SIKUYI
239. Попов А.И., Попова Т.А. Монотерапия хронической

- инфекции нижних мочевых путей у женщины постменопаузе препаратом «Канефрон Н» как альтернатива антибактериальной терапии // Медицинские новости. – 2017. – № 5. – С. 8–9.
240. Olennikov D.N. Coumarins of lovage roots (*Levisticum officinale* Koch): LC-MS profile, quantification, and stability during postharvest storage // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 3. DOI: 10.3390/metabo13010003
241. Esfahani H.M., Farimani M.M., Ebrahimi S.N., Jung, J.H., Aliahmadi A., Abbas-Mohammadi M., Miran M. Antibacterial components of *Levisticum officinale* Koch against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 26, No. 4. – P. 441–447. DOI:10.34172/PS.2020.38
242. Овчинникова С.Я., Губанова Л.Б., Орловская Т.В. Количественное определение кумаринов в корневищах и корнях любистока лекарственного // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 1. – С. 359. EDN: SBKXMP
243. Кубасова Е.Д., Корельская Г.В., Суханов А.Е., Крылов И.А., Кубасов Р.В. Обнаружение и количественное определение кумаринов в растительном сырье любистока лекарственного, произрастающего в Архангельской области // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2021. – № 10-1(112). – С. 145–148. DOI: 10.23670/IRJ.2021.112.10.024. EDN: BSTHKM
244. Raal A., Arak E., Orav A., Kailas T., Müürisepp M. Composition of the essential oil of *Levisticum officinale* W.D.J. Koch from some European countries // *Journal of Essential Oil Research*. – 2008. – Vol. 20, No. 4. – P. 318–322. DOI:10.1080/10412905.2008.9700022
245. Ciocarlan A., Dragalin I., Aricu A., Lupaşcu L., Ciocarlan N., Popescu V. Chemical composition and antimicrobial activity of the *Levisticum officinale* WDJ Koch essential oil // *Chemistry Journal of Moldova*. – 2018. – Vol. 13, No. 2. – P. 63–68. DOI: 10.19261/cjm.2018.514
246. Miran M., Monsef Esfahani H., Moridi Farimani M., Ahmadi A.A., Ebrahimi S.N. Essential oil composition and antibacterial activity of *Levisticum officinale* Koch at different developmental stages // *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. – 2018. – Vol. 21, No. 4. – P. 1051–1055. DOI: 10.1080/0972060X.2018.1507759
247. Gijbels M.J., Scheffer J.J., Baerheim Svendsen A. Phthalides in the essential oil from roots of *Levisticum officinale* // *Planta Med.* – 1982. – Vol. 44, No. 4. – P. 207–211. DOI: 10.1055/s-2007-971448
248. Miran M., Monsef Esfahani H., Jung J.H., Aliahmadi A., Skropeta D., Abbas-Mohammadi M., Nejad Ebrahimi S., Moridi Farimani M. Characterization and Antibacterial Activity of Phthalides from the Roots of the Medicinal Herb *Levisticum officinale* W.D.J. Koch. // *Iran J Pharm Res.* – 2020. – Vol. 19, No. 2. – P. 182–186. DOI: 10.22037/ijpr.2020.112583.13839
249. Średnicka-Tober D., Hallmann E., Kopczyńska K., Góralska-Walczak R., Barański M., Grycz A., Seidler-Łożykowska K., Rembiałkowska E., Kazimierzczak R. Profile of Selected Secondary Metabolites and Antioxidant Activity of Valerian and Lovage Grown in Organic and Low-Input Conventional System // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12, No. 9. – P. 835. DOI: 10.3390/metabo12090835
250. Овчинникова С.Я., Орловская Т.В. Количественное определение суммы фенольных соединений в корневищах и корнях любистока лекарственного // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2014. – № 5-1. – С. 148–149. EDN: SBZPCN
251. Sahlabgi A., Lupuliasa D., Stoicescu I., Vlaia L.L., Licu M., Popescu A., Scafa-Udrişte A., Ene R., Hîncu L., Lupu C.E., Mititelu M. Determination of the phytochemical profile and antioxidant activity of some alcoholic extracts of *Levisticum officinale* with pharmaceutical and cosmetic applications // *Separations*. – 2025. – Vol. 12, No. 4. – P. 79. DOI: 10.3390/separations12040079
252. Овчинникова С.Я., Орловская Т.В., Оганова М.А. Изучение диуретической активности экстракта корневищ и корней любистока лекарственного // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2012. – № 10(129). – С. 158–159. EDN: RBWMEN
253. Овчинникова С.Я., Орловская Т.В. Изучение спазмолитической активности экстракта корневищ и корней любистока лекарственного // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2012. – № 4-1(123). – С. 275–277. EDN: QJHDSL
254. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Неймарк Б.А. Комплексное лечение хронического цистита у женщин // *Урология*. – 2016. – № 4. – С. 24–28. EDN: XBKEVZ
255. Likhanov A., Oliinyk M., Pashkevych N., Churilov A., Kozyr M. The Role of Flavonoids in Invasion Strategy of *Solidago canadensis* L. // *Plants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, No. 8. – P. 1748. DOI: 10.3390/plants10081748
256. Kelly A.M., Oliveira T.B.D., Valverde S.S. Determination of the metabolic profile of *Solidago canadensis* using UFLC-PDA-ESI-TOF // *Rodriguésia*. – 2020. – Vol. 71. – P. e01062019. DOI: 10.1590/2175-7860202071046
257. Лужанин В.Г., Уэйли А.К., Понкратова А.О., Гришукова Е.А., Сулоев И.С., Смирнов С.Н., Серебряков Е.Б. Выделение индивидуальных соединений из надземной части стальника полевого (*Ononis arvensis* L.) и золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 83–89. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-83-89. EDN: TJXAIE
258. Suleymanova F., Nesterova O., Matyushin A. HPLC quantification of hydroxy-cinnamic and organic acids of Canadian goldenrod (*Solidago canadensis* L.) // *Pharmacog Journal Organic Acids*. – 2019. – Vol. 11, No. 2. – P. 400–404. DOI: 10.5530/pj.2019.11.62
259. El-Sherei M., Khaleel A., Motaal A.A., Abd-Elbaki P. Effect of seasonal variation on the composition of the essential oil of *Solidago canadensis* cultivated in Egypt // *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. – 2014. – Vol. 17, No. 5. – P. 891–898. DOI: 10.1080/0972060X.2014.901612
260. Elshafie H.S., Gruřová D., Baranová B., Caputo L., De Martino L., Sedlák V., Camele I., De Feo V. Antimicrobial Activity and Chemical Composition of Essential Oil Extracted from *Solidago canadensis* L. Growing Wild in Slovakia // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, No. 7. – P. 1206. DOI: 10.3390/molecules24071206
261. Marinas I.C., Oprea E., Buleandra M., Bleotu C., Badea I.A., Anastasiu P., Lazar V., Gardus I.D., Chifiriuc M.C. Chemical, antimicrobial, antioxidant and anti-proliferative features of the essential oil extracted from the invasive plant *Solidago Canadensis* L // *Revista De Chimie*. – 2020. – Vol. 71, No. 7. – P. 255–264. DOI: 10.37358/RC.20.7.8243
262. Abdel Baki P.M., El-Sherei M.M., Khaleel A.E., Abdel Motaal A.A., Ibrahim Abdallah H.M. Aquaretic Activity of *Solidago canadensis* L. Cultivated in Egypt and Determination of the Most Bioactive Fraction // *Iran J Pharm Res.* – 2019. – Vol. 18, No. 2. – P. 922–937. DOI: 10.22037/ijpr.2019.2390
263. Сулейманова Ф.Ш., Нестерова О.В., Матюшин А.А. Исторический опыт и перспективы использования травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.)

- в медицине // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 142–149. EDN: XUVKZ
264. Fejér J., Grulová, D., Eliašová A., Kron I., De Feo V. Influence of environmental factors on content and composition of essential oil from common juniper ripe berry cones (*Juniperus communis* L.) // Plant Biosystems – An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology. – 2018. – Vol. 152, No. 1. – P. 1–9. DOI: 10.1080/11263504.2018.1435577
265. Chatzopoulou P.S., Katsiotis S.T. Headspace analysis of the volatile constituents from *Juniperus communis* L. berries (cones) grown wild in Greece // Flavour and fragrance journal. – 2006. – Vol. 21, No. 3. – P. 492–496. DOI: 10.1002/ffj.1615
266. Gupta A., Wairokpam B., Dwivedy A.K., Rana T.S., Meena B. Phytochemical variability in essential oils of *Juniperus communis* var. *saxatilis* populations grow wild in western Himalaya, India // Journal of Essential Oil Bearing Plants. – 2024. – Vol. 27, No. 3. – P. 1–19. DOI: 10.1080/0972060X.2024.2423773
267. Falcao S., Bacem I., Igrejas G., Rodrigues P.J., Vilas-Boas M., Amaral J.S. Chemical composition and antimicrobial activity of hydrodistilled oil from juniper berries // Industrial Crops and Products. – 2018. – Vol. 124. – P. 878–884. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.08.069
268. Shahmir F., Ahmadi L., Mirza M., Korori S.A.A. Secretory elements of needles and berries of *Juniperus communis* L. ssp. *communis* and its volatile constituents // Flavour and Fragrance Journal. – 2003. – Vol. 18, No. 5. – P. 425–428. DOI: doi.org/10.1002/ffj.1243
269. Корниенко И.В., Новиков О.О., Писарев Д.И., Малютина А.Ю. Сравнительный химический анализ эфирного масла шишкоягод *Juniperus communis* L. из разных регионов российской федерации // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. – 2015. – Т. 1, № 3. – С. 80–88. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-80-88. EDN: VHYXEF.
270. Олейникова Т.А., Степанова Э.Ф., Новиков О.О., Корниенко И.В. Исследование эффективности экстракции терпеноидов при комплексной переработке плодов можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis* L.) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 22(219). – С. 154–157. EDN: VJGCQF
271. da Cruz P.D.S.C., de Oliveira Filho A.A., de Mendonça Soares A., de Oliveira S.B., Araújo J.B.V. Avaliação do efeito antibacteriano do óleo essencial de *Juniperus communis* associado à cefalotina e à ampicilina contra cepas de *Klebsiella pneumoniae* // Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro. – 2024. – Vol. 4, No. 1. – P. 1–16.
272. Gonçalves A.C., Flores-Félix J.D., Coutinho P., Alves G., Silva L.R. Zimbro (*Juniperus communis* L.) as a Promising Source of Bioactive Compounds and Biomedical Activities: A Review on Recent Trends // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, No. 6. – P. 3197. DOI: 10.3390/ijms23063197
273. Barzegarnejad A., Azadbakht M., Emadian O., Ahmadi M. Effect of some fractions of the extract of *Juniperus communis* fruit on solving kidney stones in vitro // Journal of Mazandaran University of Medical Sciences Sci. – 2014. – Vol. 23, No. 110. – P. 146–152.
274. Fernandez Canizalez A., Cock I. The therapeutic properties of *Juniperus communis* L.: antioxidant capacity, bacterial growth inhibition, anticancer activity and toxicity // Pharmacognosy Journal. – 2016. – Vol. 8, No. 3. – P. 273–280. DOI: 10.5530/pj.2016.3.17
275. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs // Infect Drug Resist. – 2019. – Vol. 12. – P. 3903–3910. DOI: 10.2147/IDR.S234610
276. Bader M.S., Loeb M., Leto D., Brooks A.A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents // Postgrad Med. – 2020. – Vol. 132, No. 3. – P. 234–250. DOI: 10.1080/00325481.2019.1680052
277. Глыбочко П.В., Григорян В.А., Руденко В.И. Особенности лечения рецидива уратного нефролитиаза // Терапия. – 2017. – № 4(14). – С. 93–101. EDN: ZBMMDV
278. Сысина Л.Ю., Горяйнова С.Ю., Курдюкова Е.А., Трапезникова А.С. Анализ ассортимента и спроса на растительные диуретические средства в аптечных организациях г. Курска // Фармакология разных стран: сборник научных трудов по материалам VI Международной научно-практической конференции, посвященной 89-летию Курского государственного медицинского университета и Году педагога и наставника, Курск, 25–26 октября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 301–303. EDN: LCJFOA
279. Сафонова Н.В., Трофимова Е.О. Анализ рынка средств на основе растительного сырья, применяемых в урологии // Ремедиум. – 2020. – № 7-8. – С. 34–41. DOI: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-34-41. EDN: UYKSFD
280. Саенко В.С., Песегов С.В., Вовденко С.В. Современный взгляд на механизмы образования мочевых камней и принципы общей метафилактики мочекаменной болезни // Справочник поликлинического врача. – 2018. – № 1. – С. 33–38. EDN: TSVDVO
281. Захарова И.Н., Касьянова А.Н. Возможности современных лекарственных фитопрепаратов в лечении заболеваний органов мочевой системы у детей (обзор литературы) // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 2. – С. 73–78. DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190448. EDN: FBSSMB
282. Nausch B., Pace S., Pein H., Koeberle A., Rossi A., Künstle G., Werz O. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis // Phytomedicine. – 2019. – Vol. 60. – P. 152987. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152987
283. Milosevic M., Magnutzki A., Braun T., Hussain S., Jakschitz T., Kragl M., Valovka T. Anti-inflammatory and cytoprotective polypharmacology of Canephron N reveals targeting of the IKK-NF-κB and p38-MK2-RIPK1 axes // Biomed Pharmacother. – 2025. – Vol. 182. – P. 117747. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117747
284. Дудар И.А., Шуляк А.В., Лобода Е.Н. Возможности фитотерапии в лечении патологии мочевыделительной системы на первичном этапе медицинской помощи // Family medicine. – 2016. – № 3. – С. 42–46.
285. Неймарк А.И., Сульдина А.П., Батанина И.А. Использование фитотерапии в комплексном лечении латентной стадии первичного хронического пиелонефрита // Урология. – 2015. – № 1. – С. 14–18. EDN: TWQFMZ
286. Wawrysiuk S., Rechberger T., Kubik-Komar A., Kolodynska A., Naber K., Miotla P. Postoperative prevention of urinary tract infections in patients after urogynecological surgeries—nonantibiotic herbal (Canephron) versus antibiotic prophylaxis (Fosfomicin Trometamol): A parallel-group, randomized, noninferiority experimental trial // Pathogens. – 2023. – Vol. 12, No. 1. – P. 27. DOI: 10.3390/pathogens12010027
287. Попов А.И., Попова Т.А. Роль препарата «Канефрон Н» в потенцировании антимикробных свойств нитрофуранов при лечении хронического

- рецидивирующего цистита у женщин в постменопаузе // Международные обзоры: клиническая картина и здоровье. – 2015. – № 6. – С. 88–92.
288. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Борисенко Д.В., Капсаргин Ф.П. Острый неосложненный цистит: следуем ли мы рекомендациям? // Урология. – 2018. – № 6. – С. 66–69. DOI: 10.18565/urology.2018.6.66-69 EDN: PNZTWF
289. Кульчавеня Е.В., Бреусов А., Брижатюк Е.В., Шевченко С.Ю. Острый цистит - всегда ли нужен антибиотик? // Урология. – 2016. – № 1. – С. 25–28. EDN: VTRFEN
290. Медведь В.И. Безопасность применения препарата Канефрон® Н в терапии инфекций мочеполовых путей в период I триместра беременности // Здоровье женщины. – 2016. – № 1(107). – С. 81–85. EDN: WLUTHZ
291. Сабадаш М., Шуляк А. Канефрон® Н при лечении рецидивирующего цистита у женщин детородного возраста: рандомизированное контролируемое исследование // Семейная медицина. – 2020. – № 3(89). – С. 24–28. DOI: 10.30841/2307-5112.3.2020.211389. EDN: GFGGUU
292. Локшин К.Л. Сравнительная эффективность стандартной антибиотикотерапии и терапии препаратом Канефрон Н бессимптомной бактериурии у беременных // Урология. – 2018. – № 3. – С. 54–57. DOI: 10.18565/urology.2018.3.54-57 EDN: XUKNFR
293. Иванова В.В. Роль препарата Канефрон в лечении больных с хроническим пиелонефритом // Поколение будущего: взгляд молодых ученых – 2021: сборник научных статей 10-й Международной молодежной научной конференции, Курск, 11–12 ноября 2021 года. Том 2. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2021. – С. 330–331. EDN: JBPQLQ
294. Давидов М.И., Бунова Н.Е. Сравнительная оценка монотерапии препаратами Канефрон Н и ципрофлоксацин острого неосложненного цистита у женщин // Здоровье мужчины. – 2019. – № 2(69). – С. 79–85. DOI: 10.30841/2307-5090.2.2019.179984 EDN: QHQDHN
295. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K.G. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial // Urol Int. – 2018. – Vol. 101, No. 3. – P. 327–336. DOI: 10.1159/000493368
296. Butler D.S.C., Wagenlehner F., Höller M., Abramov-Sommariva D., Steindl H., Naber K.G. Phytotherapy (BNO 1045) of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women Normalizes Local Host Responses // Urol Int. – 2023. – Vol. 107, No. 8. – P. 778–784. DOI: 10.1159/000531206
297. Давидов М.И., Войтко Д.А., Бунова Н.Е. Лечение острого неосложненного цистита у женщин с аллергией или непереносимостью антибиотиков // Урология. – 2019. – № 5. – С. 64–71. DOI: 10.18565/urology.2019.5.64-71 EDN: YFXMTZ
298. Саенко В.С., Капсаргин Ф.П., Песегов С.В., Трояков В.М. Опыт применения препарата Фитолизин в комплексной терапии инфекций мочевых путей и метафилактике нефролитиаза // Урология. – 2017. – № 3. – С. 16–21. DOI: 10.18565/urol.2017.3.16-21 EDN: ZAGTSV
299. Константинова О.В., Яненко Э.К., Присянников М.Ю., Катибов М.И. Опыт применения фитотерапии при мочевых камнях инфекционного генеза // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 170–173. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-170-173 EDN: XZOWSD
300. Александров И.В., Терентьев А.В., Климович О.А. Комплексная терапия острого и рецидивирующего цистита у женщин // Урология. – 2022. – № 4. – С. 68–70. DOI: 10.18565/urology.2022.4.68-70 EDN: SXSQTH
301. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фитолизин nefroCAPS в комплексном лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом // Урология. – 2018. – № 1. – С. 30–34. DOI: 10.18565/urology.2018.1.30-34 EDN: YRSGQH
302. Камалов А.А., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Комплексная терапия острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 18. – С. 32–36. EDN: UAYGLX
303. Иванова В.В. Клиническая эффективность препарата Уролесан в качестве предоперационной подготовки к дистанционной литотрипсии у больных с мочекаменной болезнью // Юность и знания – гарантия успеха-2021: Сборник научных трудов 8-й Международной молодежной научной конференции. В 3-х томах, Курск, 16–17 сентября 2021 года. Том 2. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2021. – С. 207–208. EDN: RRQTVZ
304. Кушниренко С.В., Мордонец Е.М., Тихоненко Н.А., Маркотенко О.О., Гороховская Т.А., Виноградова Т.Н. Опыт применения препарата Уролесан® у детей с хроническим осложненным пиелонефритом и вторичной гипероксалурией // Современная педиатрия. – 2016. – № 5(77). – С. 102–106. EDN: UPHBDW
305. Шевчук А.О., Кушниренко С.В., Возианов А.С., Кушниренко А.В. Влияние фитотерапии на метаболический статус и микробиоту мочи у пациентов с мочекаменной болезнью – оксалатно-кальциевым нефролитиазом после проведения ударно-волновой литотрипсии // Почки. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 146–151. DOI: 10.22141/2307-1257.8.3.2019.176452 EDN: SGZGCD
306. Шадеркина В.А., Шадеркин И.А. Терпены и их применение в клинической практике // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 1. – С. 77–81. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-77-80 EDN: AFNNJS
307. Kotov S., Nemenov A.A., Boeva I.D. Results of the application of the herbal complex Renotinx® in patients with urolithiasis in the early postoperative period // Experimental and Clinical Urology. – 2020. – Vol. 13, No. 4. – P. 35–41. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-35-40
308. Яровой С.К. Применение растительных терпенов в комплексном лечении и метафилактике мочекаменной болезни // Урологические ведомости. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 22–27. EDN: RVTEVN
309. Руденко В.И., Перекалина А.Н., Краев И.Г., Иноятв Ж.Ш. Роватинекс в комплексном лечении больных после дистанционной литотрипсии // Актуальные вопросы урологии: сборник научных трудов V конгресса урологов Сибири с международным участием, Красноярск, 13–14 мая 2016 года. – Красноярск: КАСС, 2016. – С. 209–211. EDN: WLTJHL
310. Руденко В.И., Демидко Ю.Л. Эффективность литокинетической терапии с применением растительных терпенов // Фармакология & Фармакотерапия. – 2021. – № 2. – С. 54–59. DOI: 10.46393/2713-2129-2021-2-54-58 EDN: VTXRQI
311. Руденко В.И., Рапопорт Л.М., Демидко Ю.Л., Демидко Л.С., Иноятв Ж.Ш., Алленов С.Н. Клиническое значение растительных терпенов после дистанционной литотрипсии // Урология. – 2019. – № 3. – С. 43–49. DOI: 10.18565/urology.2019.3.43-49. EDN: WHCNKB

312. Демидко Ю.Л., Руденко В.И., Алленов С.Н., Инояттов Ж.Ш., Ужегов Т.А. Клиническая эффективность Роватинекса в комплексном лечении калькулезного пиелонефрита в послеоперационном периоде // Фармакология & Фармакотерапия. – 2022. – № 1. – С. 38–40. DOI: 10.46393/27132129_2022_1_38. EDN: AUARUV
313. Romics I., Siller G., Kohnen R., Mavrogenis S., Varga J., Holman E. A special terpene combination (Rowatinex®) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: results of a placebo-controlled randomised controlled trial // Urol Int. – 2011. – Vol. 86, No. 1. – P. 102–109. DOI: 10.1159/000320999
314. Jaffal W.N. The effect of tamsulosin and combination of terpenes (Rowatinex) on the clearance of renal stone gravels after single session of extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) // Al-Anbar Medical Journal. – 2012. – Vol. 10, No. 2. – P. 26–33. DOI: 10.33091/AMJ.0401022012
315. Mohammed H.R., Arif I.S., Najim H.D., Abdulridha M.K. Role of rowatinex in the treatment of renal stone after extracorporeal shock wave lithotripsy // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 4, No. 11. – P. 1981–1987.
316. Azarfar A., Rafiee Z., Ravanshad Y., Saber Moghadam N., Bakhtiari E. Effect of herbal formulation Cystone® on urolithiasis // Jundishapur J Nat Pharm Prod. – 2020. – Vol. 15, No. 3. – P. e69246. DOI: 10.5812/jjnpp.69246
317. Khalid N., Sohail M., Malik M.B., Noor H., Saifullah M., Akram M. Efficacy of Herbal Preparation (Cystone) in Management of Urinary Stone Disease // Journal of Aziz Fatimah Medical & Dental College. – 2021. – Vol. 2, No. 2. – P. 58–61. DOI: 10.55279/jafmdc.v2i2.103
318. Singh O.I., Devi A.B. Comparison of antiurolithiatic property of *Orthosiphon spiralis*, *Hedychium marginatum*, *Thunbergia alata* and Cystone: A herbal drug // Int J Health Sci Res. – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 82–87.
319. Mehrabi S., Behnam P., Manzouri L., Mehrabi A. Comparison efficacy and side effects of combined cystone and hydrochlorothiazide with cystone monotherapy in treatment and passage of upper urinary stones; a randomized clinical trial // J Renal Inj Prev. – 2019. – Vol. 8, No. 3. – P. 211–215. DOI: 10.15171/jrip.2019.39
320. Рыбалко М.В., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Определение суммы антраценпроизводных в препарате «Марены красильной экстракт в таблетках» // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 3. – С. 81–86. EDN: KGCAAZ
321. Иванова В.В. Роль препарата Марелин в лечении мочекаменной болезни // Наука молодых — будущее России: сборник научных статей 6-й Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых, Курск, 09–10 декабря 2021 года. Том 3. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2021. – С. 279–280. EDN: CCSNWK
322. Привалова Е.Г. Препараты растительного происхождения для лечения заболеваний мочеполовой системы в ассортименте аптек Иркутской области // Инновационные технологии в фармации: Сборник научных трудов, Иркутск, 14–15 июня 2019 года / Под общей редакцией Е.Г. Приваловой. Том Выпуск 6. – Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2019. – С. 285–292. EDN: ZVQCEX
323. Сафонова Н.В., Трофимова Е.О. Обзор российского рынка растительных препаратов // Ремедиум. – 2021. – № 3. – С. 11–22. DOI: 10.21518/1561-5936-2021-3-11-22 EDN: SIKUYI
324. Дул В.Н., Даргаева Т.Д., Первова Л.И. Исследование по подбору условий анализа суммы флавоноидов в траве подмаренника настоящего (*Galium verum* L.) // Молодые ученые и фармация XXI века: сборник научных трудов третьей научно-практической конференции с международным участием, Москва, 15 декабря 2015 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 2015. – С. 434–438. EDN: WDDFRT
325. Marković M.S., Pljevljakušić D.S., Pančić A.S., Rakonjac L.B., Nikolić B.M., Stankov J.V.P. Ethnobotanical use of plants from the genus *Galium* in the Pirot District // Pirotski zbornik. – 2023. – Vol. 48. – P. 191–202. DOI: 10.5937/pirotzbor2348191M
326. Shynkovenko I.L., Ilyina T.V., Kovalyova A.M., Goryacha O.V., Golembiovska O.I., Koshovyi O.M. Saponins of the extracts of *Galium aparine* and *Galium verum* // News of Pharmacy. – 2018. – Vol. 4, No. 96. – P. 16–23. DOI: 10.24959/nphj.18.2225
327. Mitova M.I., Anchev M.E., Handjieva N.V., Popov S.S. Iridoid patterns in *Galium* L. and some phylogenetic considerations // Z Naturforsch C J Biosci. – 2002. – Vol. 57, No. 3-4. – P. 226–234. DOI: 10.1515/znc-2002-3-405
328. Kanso M.A., Hijazi M.A., El-Lakany A., Aboul-Ela M. Review on phytochemical constituents and pharmacological activities of genus *Galium* // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2024. – Vol. 14. – P. 046–056. DOI: 10.7324/JAPS.2024.195572
329. Bradic J., Petkovic A., Tomovic M. Phytochemical and pharmacological properties of some species of the Genus *Galium* L. *Galium verum* and *mollugo* // Serbian Journal Clinical Research. – 2017. – Vol. 22, No. 3. – P. 187–193. DOI: 10.1515/sjecr-2017-0057
330. Laanet P.R., Saar-Reismaa P., Jõul P., Bragina O., Vaher M. Phytochemical screening and antioxidant activity of selected Estonian *Galium* species // Molecules. – 2023. – Vol. 28, No. 6. – P. 2867. DOI: 10.3390/molecules28062867
331. Demirezer L.Ö., Gürbüz F., Güvenalp Z., Ströck K., Zeeck A. Iridoids, Flavonoids and monoterpene glycosides from *Galium verum* subsp. *Verum* // Turkish Journal of Chemistry. – 2006. – Vol. 30, No. 4. – P. 525–534.
332. Ciotlaus I., Fenesan M., Balea A. Analysis of volatile organic compounds from the Aerial parts of medicinal plant, *Galium verum* // Rev Chim. – 2020. – Vol. 71, No. 4. – P. 136–144. DOI: 10.37358/RC.20.4.8052
333. Antoniak K., Szymański M., Dudek-Makuc M., Bylka W. Analiza olejku eterycznego z *Galium verum*. Farm Pol. – 2021. – Vol. 77. – P. 608–614.
334. Орынбасарова К.К., Токсанбаева Ж.С., Омариалиев М.А., Даулбаева А.Н., Абилова А.А., Асан Б.М. Фармакогностическое изучение Подмаренника настоящего, произрастающего в Республике Казахстан // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 4. – С. 257–260. EDN ISWCMB
335. Умарова Г.Н., Лепехина И.Е. Качественная характеристика химического состава сырья Подмаренника настоящего // Научные известия. – 2022. – № 28. – С. 27–278. EDN: MYUQAE
336. Shynkovenko I.L., Ilyina T.V., Goryacha O.V., Golembiovska O.I., Komissarenko, A.M., Kovalyova A.M. Phenolic compounds of the liquid extract of Lady's bedstraw herb (*Galium verum* L.) // Sciences and Pharmacy Practice 2018: book of abstracts 9th International Conference dedicated to the 100-th anniversary of independent Lithuania's pharmacy, 2018. – P. 22.

337. Badea G.E., Stănaşel O.D., Bassyouni M., Toderaş M., Petrehele A.I.G., Ionaş C.D. An investigation of chemical analysis and green applications of extracts from the yellow bedstraw (*Galium verum*) aerial part // Results in Chemistry. – 2025. – Vol. 16. – P. 102378. DOI: 10.1016/j.rechem.2025.102378
338. Shinkovenko I.L., Ilyina T.V., Goryacha O.V., Kovalyova A.M. The phytochemical profile and antibacterial activity of fluid extracts of *Galium verum* L. herb // News of Pharmacy. – 2017. – No. 4(92). – P. 25–28. DOI: 10.24959/nphj.17.2189
339. Shinkovenko I.L., Kashpur N.V., Ilyina T.V., Kovalyova A.M., Goryacha O.V., Koshovyi O.M., Kryvoruchko O.V., Komissarenko A.M. The immunomodulatory activity of ethanolic extracts from *Galium verum* L. herb // Ceska Slov Farm. – 2018. – Vol. 67, No. 3. – P. 101–106.
340. Bradic J., Petrovic A., Kocovic A., Mitrovic S., Jakovljevic V., Lazarevic N., Bolevich S., Simanic I. Hypotensive and Cardioprotective Potential of Yellow Bedstraw Extract-Based Oral Liquid in Spontaneously Hypertensive Rats // Int J Mol Sci. 2024. – Vol. 25, No. 15. – P. 8346. DOI: 10.3390/ijms25158346
341. Горбачевич Г.И., Шадыро О.И. Антиоксидантная активность сухих экстрактов растений рода *Galium* // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 03 декабря 2020 года / Под редакцией А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. Том Часть 1. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2020. – С. 51–57. EDN: JUGBUA
342. Frišić M., Štibrčić Baglama M., Milović M., Hazler Pilepić K.I., Maleš Ž. Content of bioactive constituents and antioxidant potential of *Galium* L. species // Croatica Chemica Acta. – 2018. – Vol. 91, No. 3. – P. 411–417. DOI: 10.5562/cca3379
343. Ohindovschi A. The total content of polyphenols in species *Galium verum* L // Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova. – 2022. – Vol. 29, No. 3. – P. 479–479.
344. Кузнецова М.И., Кузнецов С.В., Зайчикова С.Г., Бондарь А.А. Изучение токсичности водного экстракта подмаренника настоящего // Фармация. – 2018. – Т. 67, № 6. – С. 52–60. DOI: 10.29296/25419218-2018-06-10. EDN: XYUWHR
345. Загайко А.Л., Брюханова Т.А. Сравнительное исследование диуретической активности различных экстрактов подмаренника настоящего (*Galium verum*) // Украинский биофармацевтический журнал. – 2018. – № 1(54). – С. 31–34. DOI: 10.24959/ubphj.18.158. EDN: UPSSYB
346. Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Жарикова Г.В., Кореновский Ю.В., Азарова О.В., Кальницкий А.С. Опыт применения настоя подмаренника настоящего травы для фармакологической коррекции экспериментального оксалатного нефролитиаза // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – № 1(17). – С. 17–23. EDN: JQJHJN
347. Ursan V., Ohindovschi A., Copoolovici L., Cojocaru-Toma M. Studiul chimic al substanţelor tanante din produse vegetale ale speciilor genului galium. Revista de ştiinţe ale sănătăţii din Moldova // Moldovan Journal of Health Sciences. – 2024. – Vol. 11, No. 2. – P. 711.
348. Layali I., Ebrahimzadeh M. A., Joulaei M. Antioxidant properties of *Galium verum* // International Journal of Life Science and Pharma Research. – 2016. – Vol. 6, No. 3. – P. 31–37.
349. Мазко О.Н., Макарова О.Г., Кирьякова О.В., Пашков А.П. Противовоспалительная активность настоя подмаренника настоящего травы // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 2(6). – С. 11–13. DOI: 10.31684/2541-8475.2017.2(6).11-13. EDN: ZWTPVH
350. Antoniak K., Studzińska-Sroka E., Szymański M., Dudek-Makuch M., Cielecka-Piontek J., Korybalska K. Antiangiogenic, Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Bidens tripartite Herb, *Galium verum* Herb and Rumex hydrolapathum Root // Molecules. – 2023. – Vol. 28, No. 13. – P. 4966. DOI: 10.3390/molecules28134966
351. Кашпур Н.В., Горячая О.В., Ильина Т.В., Ковалева А.М., Волянский А.Ю., Осолодченко Т.П. Противогрибковая активность липофильных фракций растений рода *Galium*. Сообщение 2 // Клиническая фармация. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 48–51. EDN: WTQTUX
352. Semenescu A.D., Moacă E.A., Iftode A., Dehelean C.A., Tchiakpe-Antal D.S., Vlase L., Vlase A.M., Muntean D., Chioibaş R. Phytochemical and Nutraceutical Screening of Ethanol and Ethyl Acetate Phases of Romanian *Galium verum* Herba (Rubiaceae). Molecules. 2023, – Nov 27; – No/ 28(23). P. 7804. DOI: 10.3390/molecules28237804
353. Ohindovschi A., Cojocaru-Toma M., Ciobanu N., Ciobanu C., Benea A., Guranda D., Lozan-Tîrşu C. The study of the antioxidant and antibacterial activity of extract from *Galium verum* L. // In Congresul Naţional de Farmacie. – 2023. – P. 120.
354. Кузнецова М.И., Соловьева Е.А. Влияние спиртового экстракта подмаренника настоящего на регенеративные процессы кожного покрова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии, биотехнологии и экспертизы сырья и продуктов животного происхождения: Сборник трудов 4-й Научно-практической конференции, Москва, 16 мая 2025 года. – Москва: Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К.И. Скрябина, 2025. – С. 215–216. EDN: PAWYHC
355. Кузнецова М.И., Соловьева Е.А., Кузнецов С.В. Изучение действия спиртового экстракта подмаренника настоящего на регенеративные процессы // Аграрная наука в обеспечении продовольственной безопасности и развитии сельских территорий: Сборник материалов VI Международной научно-практической конференции: Луганск, 21 января – 06 2025 года. – Луганск: Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный аграрный университет имени К.Е. Ворошилова», 2025. – С. 152. EDN: ZAQVPP
356. Дьякова Н.А. Разработка и валидация методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов из корней подсолнечника однолетнего // Химия растительного сырья. – 2022. – № 4. – С. 59–66. DOI: 10.14258/jcprg.20220410906 EDN: FAPQQC
357. Дьякова Н.А., Дронова А.В. *Helianthus annuus* L. применение и перспективы (обзор) // Химия растительного сырья. – 2022. – № 2. – С. 35–50. DOI: 10.14258/jcprg.20220210658 EDN: KSYRNE
358. Пшукова И.В., Коновалов Д.А., Карпенко В.А., Лигай Л.В., Кулешова С.А. Фитохимическое и фармакологическое изучение корней подсолнечника однолетнего // Химия растительного сырья. – 2014. – № 2. – С. 189–194. EDN: STGQQT
359. Карпенко В.А., Лигай Л.В., Пшукова И.В. Определение содержания инулина в корнях подсолнечника однолетнего // Разработка, исследование и

- маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. – Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2011. – С. 106–107. EDN: VUNSLV
360. Мелик-Гусейнов В.В., Герасименко С.В. Идентификация фенольных соединений в подземных органах подсолнечника однолетнего (Asteraceae) // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2013. – № 3. – С. 34–36. EDN: REIAMN
361. Мелик-Гусейнов В.В., Герасименко С.В., Тимченко Л.Д., Писков С.И. Изучение литолитической и диуретической активности экстрактов корня подсолнечника однолетнего (*Helianthus Annuus*) // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 517. EDN: STRSIJ
362. Матвиенко У.А., Балдина А.А., Дурнова Н.А. Фармакогностический анализ плодов *Rosa majalis* Herrm. (*R. cinnamomea* L.) и *Rosa rugosa* Thunb., произрастающих на территории Саратовской области // Гербарий. – 2024. – С. 40–46. DOI: 10.33380/3034-3925-2024-1-1-11
363. Реккандт С.А., Кулешова С.А., Мелик-Гусейнов В.В. Исследование мочегонного действия сухих 70% спиртовых экстрактов из корня шиповника и травы репейника // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск: Рекламно-информационное агентство на Кавминводах, 2020. – Вып. 75. – С. 88–91.
364. Реккандт С.А., Мелик-Гусейнов В.В., Кулешова С.А., Шериева Ф.К. Исследование диуретического действия крипооршков корня шиповника и травы репейника // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2016. – № 2. – С. 73–77. DOI: 10.18384/2310-7189-2016-2-73-77 EDN: WBWNHT
365. Вдовенко-Мартынова Н.Н., Кобыльченко Н.В., Блинова Т.И. Содержание биологически активных соединений в корнях шиповника (*Rosa canina* L.) флоры Северного Кавказа // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 2. – С. 51–52. EDN: NVYOLL
366. Магомедова З.М., Гасанова М.Г. Исследование фитохимического состава шиповника // Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 1: Естественные науки. – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 54–59. EDN: WVORIR
367. Macit M., Aras A., Çapanoğlu Güven E., Bakır S. Investigating the content and bioaccessibility of phenolic compounds in roots of *Rosa canina* L. and *Rosa pimpinellifolia* L // Yuzuncu Yil University Journal of Agricultural Sciences. – 2023. – Vol. 33, No. 2. – P. 163–173. DOI: 10.29133/yyutbd.1231881
368. Мелик-Гусейнов В.В., Реккандт С.А. Исследование диуретического действия микста сухих 70% спиртовых экстрактов из корня шиповника и травы репейника // Вестник научных конференций. – 2023. – № 9-3(97). – С. 82–84. EDN: WDIKKG
369. Bhat Z.A., Kumar Dinesh., Shah M.Y. *Angelica archangelica* Linn. is an angel on earth for the treatment of diseases // International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases. – 2011. – Vol. 1, No. 1. – P. 36–50. DOI: 10.4103/2231-0738.77531
370. Кудашкина Н.В., Баширова Р.М., Шакирова Ф.А., Галкин Е.Г., Мустафин А.Г. Биохимическое обоснование использования *Angelica archangelica* L. в монастырской практике // Традиционная медицина. – 2015. – № 2(41). – С. 41–43. EDN: UIWYDR
371. Орловская Т.В., Лозовицкий Д.А., Беляева И.А. Дудник обыкновенный (*Angelica archangelica* L.): химический состав, применение // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 724. EDN: SYZUQV.
372. Kaur A., Bhatti R. Understanding the phytochemistry and molecular insights to the pharmacology of *Angelica archangelica* L. (garden angelica) and its bioactive components // Phytother Res. – 2021. – Vol. 35, No. 11. – P. 5961–5979. DOI: 10.1002/ptr.7206
373. Korpinen R.I., Välimaa A.L., Liimatainen J., Kunnas S. Essential oils and supercritical CO₂ extracts of arctic *Angelica archangelica* L., marsh labrador tea (*Rhododendron tomentosum*) and common tansy (*Tanacetum vulgare*) – chemical compositions and antimicrobial activities // Molecules. – 2021. – Vol. 26, No. 23. – P. 7121. DOI: 10.3390/molecules26237121
374. Баширова Р.М., Шакирова Ф.А., Кудашкина Н.В., Галкин Е.Г., Мустафин А.Г. Состав эфирных масел из корней *Angelica archangelica* Уральского региона // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2014. – № 1. – С. 15–21. EDN: RXOUKZ
375. Aćimović M.G., Pavlović S.D., Varga A.O., Filipović V.M., Cvetković M.T., Stanković J.M., Čabarkapa I.S. Chemical Composition and Antibacterial Activity of *Angelica archangelica* Root Essential Oil // Nat Prod Commun. – 2017. – Vol. 12, No. 2. – P. 205–206. DOI: 10.1177/1934578X1701200216.
376. Chauhan R.S., Nautiyal M.C., Cecotti R., Mella M., Tava A. Variation in the essential oil composition of *Angelica archangelica* from three different altitudes in Western Himalaya, India // Industrial Crops and Products. – 2016. – Vol. 94. – P. 401–404. DOI: 10.1016/j.indcrop.2016.08.044
377. Forycka A., Buchwald W. Variability of composition of essential oil and coumarin compounds of *Angelica archangelica* L // Herba Polonica. – 2019. – Vol. 65, No. 4. – P. 62–75. DOI: 10.2478/hepo-2019-0027
378. Щипицына О.С., Ефремов А.А. Компонентный состав эфирного масла различных вегетативных частей дудника лекарственного Сибирского региона Химия растительного сырья. – 2010. – № 4. – С. 115–119. EDN: NCXHHH
379. Jovan L., Aćimović M., Durović-Pejčev R., Lončar B., Vukić V., Pezo L., Roljević-Nikolić S., Vrbničanin S., Božić D. Linking weed control techniques to anti-inflammatory potential: Comparative analysis of *Angelica archangelica* L. root essential oil profiles // Industrial Crops and Products. – 2024. – Vol. 216. – P. 118656. DOI: 10.1016/j.indcrop.2024.118656
380. Holm Y., Solberg S., Hiltunen R. Variation in *Angelica archangelica* root essential oils // Planta Medica. – 2009. – Vol. 75, No. 09. – P. 52–56. DOI: 10.1055/s-0029-1234418
381. Kerrola K., Galambosi B., Kallio H. Characterization of volatile composition and odor of angelica (*Angelica archangelica* subsp. *archangelica* L.) root extracts // J Agric Food Chem. – 1994. – Vol. 2, No. 9. – P. 1979–1988. DOI: 10.1021/jf00045a028
382. Nivinskienė O., Butkienė R., Mockutė D. The Chemical composition of the essential oil of *Angelica archangelica* L. roots growing wild in Lithuania // Journal of Essential Oil Research. – 2005. – Vol. 17, No. 4. – P. 373–377. DOI: 10.1080/10412905.2005.9698934
383. Щипицына О.С. Сравнительный анализ эфирного масла из корней сибирского и европейского подвидов *Angelica archangelica* // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 5. – С. 126–127. EDN: NQXMVT
384. Nivinskiene O., Butkiene R., Mockutė D. Changes in the chemical composition of essential oil of *Angelica archangelica* L. roots during storage // Chemija (Vilnius). – 2003. – Vol. 14, No. 1. – P. 52–56.

385. Орловская Т.В., Лозовицкий Д.А., Беляева И.А. Дудник обыкновенный (*Angelica archangelica* L.): химический состав, применение // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 724–724.
386. Muller M., Byres M., Jaspars M., Kumarasamy Y., Middleton M., Nahar L., Sarker S.D. 2D NMR spektroskopske analize arhangelicina iz sjemenki biljke *Angelica archangelica* // Acta Pharmaceutica. – 2004. – Vol. 54, No. 4. – P. 277–285.
387. Eeva M., Rauha J.P., Vuorela P., Vuorela H. Computer-assisted, high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection for the analysis of coumarins in *Peucedanum palustre* and *Angelica archangelica* // Phytochem Anal. – 2004. – Vol. 15, No. 3. – P. 167–174. DOI: 10.1002/pca.764
388. Sigurdsson S., Ogmundsdottir H.M., Gudbjarnason S. Antiproliferative effect of *Angelica archangelica* fruits // Z Naturforsch C J Biosci. – 200. – Vol. 59, No. 7–8. – P. 523–527. DOI: 10.1515/znc-2004-7-813
389. Баширова Р.М., Шакирова Ф.А., Кудашкина Н.В. Кумарины корней и листьев дягиля лекарственного *Angelica archangelica* L. Уральского региона // Вестник Башкирского университета. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 1078–1080.
390. Aćimović M., Rat M., Pezo L., Lončar B., Pezo M., Miljković A., Lazarević J. Biological and chemical diversity of *Angelica archangelica* L. – case study of essential oil and its biological activity // Agronomy. – 2022. – Vol. 12. – P. 1570. DOI: 10.3390/agronomy12071570
391. Alloush M., Mallion C., Sarker S.D., Rahman, M.M. Coumarins from the roots of *Angelica archangelica* and antibacterial activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* // Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2022. – Vol. 20, No. 3. – P. 275–281. DOI: 10.3329/dujps.v20i3.59793
392. Fraternali D., Flamini G., Ricci D. Essential oil composition of *Angelica archangelica* L. (*Apiaceae*) roots and its antifungal activity against plant pathogenic fungi // Plant Biosystems - An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology. – 2014. – Vol. 150, No. 3. – P. 558–563. DOI: 10.1080/11263504.2014.988190
393. Nemeth S., Paşca B., Teodorescu A., Coita I., Teaha D. Coumarins isolated from the dry roots of *Angelica archangelica* L. and their antibacterial activity // Analele Universităţii din Oradea, Fascicula: Ecotoxicologie, Zootehnie şi Tehnologii de Industrie Alimentară. – 2015. – Vol. XIV. – P. 355–362.
394. Григорян Э.Р., Орловская Т.В. Изучение влияния экстракта дудника обыкновенного на тонус гладкой мускулатуры кишечника // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 10(129). – С. 160–162. EDN: RBWMEХ
395. Kaur A., Singh N., Bhatti M.S., Bhatti R. Optimization of extraction conditions of *Angelica archangelica* extract and activity evaluation in experimental fibromyalgia // J Food Sci. – 2020. – Vol. 85, No. 11. – P. 3700–3710. DOI: 10.1111/1750-3841.15476
396. Li L., Cai W., Zhang H., Tang J., Yang Y., Huang Y., Xi Q., Zhang R. Bergapten Ameliorates Renal Fibrosis by Inhibiting Ferroptosis // Phytother Res. – 2025. – Vol. 39, No. 3. – P. 1355–1371. DOI: 10.1002/ptr.8425
397. Fraternali D., Teodori L., Rudov A., Prattichizzo F., Olivieri F., Guidarelli A., Albertini M.C. The *In Vitro* Activity of *Angelica archangelica* L. Essential Oil on Inflammation // J Med Food. – 2018. – Vol. 21, No. 12. – P. 1238–1243. DOI: 10.1089/jmf.2018.0017
398. Melough M.M., Cho E., Chun O.K. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks // Food Chem Toxicol. – 2018. – Vol. 113. – P. 99–107. DOI: 10.1016/j.fct.2018.01.030
399. Wang Y., Zhang H., Jiang J.M., Zheng D., Chen Y.Y., Wan S.J., Tan H.S., Tang L.M., Xu H.X. Hepatotoxicity induced by psoralen and isopsoralen from *Fructus Psoraleae*: Wistar rats are more vulnerable than ICR mice // Food Chem Toxicol. – 2019. – Vol. 125. – P. 133–140. DOI: 10.1016/j.fct.2018.12.047
400. Phucharoenrak P., Trachootham D. Bergapten, a Major Furocoumarin in Citrus: Pharmacological Properties and Toxicity // Molecules. – 2024. – Vol. 29, No. 3. – P. 713. DOI: 10.3390/molecules29030713
401. Irizar A., Boislève F., Gautier F., Nash J.F., Pfulher S., Ritacco G., Vey M., Wolf N., Cadby P.A. Phototoxicity and skin damage: A review of adverse effects of some furocoumarins found in natural extracts // Food Chem Toxicol. – 2025. – Vol. 200. – P. 115332. DOI: 10.1016/j.fct.2025.115332
402. Kreidl M., Rainer M., Jakschitz T., Bonn G.K. Determination of phototoxic furanocoumarins in natural cosmetics using SPE with LC-MS // Analytica chimica acta. – 2020. – Vol. 1101. – P. 211–221. DOI: 10.1016/j.aca.2019.12.015
403. Melough M.M., Chun O.K. Dietary furocoumarins and skin cancer: A review of current biological evidence // Food Chem Toxicol. – 2018. – Vol. 122. – P. 163–171. DOI: 10.1016/j.fct.2018.10.027
404. Mahendra C.K., Tan L.T.H., Lee W.L., Yap W.H., Pusparajah P., Low L.E., Tang S.Y., Chan K.G., Lee L.H., Goh B.H. Angelicin-A Furocoumarin Compound With Vast Biological Potential // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11:366. DOI: 10.3389/fphar.2020.00366
405. Wang Z., Zan K., Hu X.-W., Kang S., Li H.-L., Zuo T.T., Jin H.Y., Ma S.C. The simultaneous determination of nine furocoumarins in *Angelica dahurica* using UPLC combined with the QAMS approach and novel health risk assessment based on the toxic equivalency factor // Separations. – 2023. – Vol. 10, No. 9. – P. 508. DOI: 10.3390/separations10090508
406. Amin R., Thalluri C., Docea A.O., Sharifi-Rad, J., Calina D. Therapeutic potential of cranberry for kidney health and diseases // EFood. – 2022. – Vol. 3, No. 5. – P. e33. DOI: 10.1002/efd2.3
407. Жидкин Р.Р., Матвеева Т.В. Проблемы филогении рода *Vaccinium* L. и пути их решения // Экологическая генетика. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 151–164. DOI: 10.17816/ecogen109142. EDN: PMZCQM
408. Tundis R., Tenuta M.C., Loizzo M.R., Bonesi M., Finetti F., Trabalzini L., Deguin B. *Vaccinium* species (*Ericaceae*): from chemical composition to bio-functional activities // Applied Sciences. – 2021. – Vol. 11, No. 12. – P. 5655. DOI: 10.3390/app11125655
409. Смирнов А.Г., Бирюкова Н.В. Исторический опыт и перспективы использования сырья клюквы (*Oxycoccus*) в медицине и фармации // The Scientific Heritage. – 2021. – № 66-1(66). – С. 14–18. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-66-1-14-18. EDN: GHAYAD
410. Пашкова Т.В., Родионова А.П. Целебные свойства ягод в народной медицине карел (из опыта полевых исследований) // Финно-угорский мир. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 474–485. DOI: 10.15507/2076-2577.014.2022.04.474-485. EDN: OQZDDH
411. Česonienė L., Daubaras R. Phytochemical composition of the large cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and the small cranberry (*Vaccinium oxycoccos*) // Nutritional composition of fruit cultivars. – 2016. – P. 173–194. DOI: 10.1016/B978-0-12-408117-8.00008-8
412. Jurikova T., Skrovankova S., Mlcek J., Balla S., Snopek L.

- Bioactive Compounds, Antioxidant Activity, and Biological Effects of European Cranberry (*Vaccinium oxycoccos*) // *Molecules*. – 2018. – Vol. 24, No. 1. – P. 24. DOI: 10.3390/molecules24010024
413. Liaudanskas M., Šedbarė R., Janulis V. Determination of Biologically Active Compounds and Antioxidant Capacity In Vitro in Fruit of Small Cranberries (*Vaccinium oxycoccos* L.) Growing in Natural Habitats in Lithuania // *Antioxidants* (Basel). – 2024. – Vol. 13, No. 9. – P. 1045. DOI: 10.3390/antiox13091045
414. Šedbarė R., Sprainaitytė S., Baublys G., Viskelis J., Janulis V. Phytochemical composition of cranberry (*Vaccinium oxycoccos* L.) fruits growing in protected areas of Lithuania // *Plants*. – 2023. – Vol. 12, No. 10. – P. 1974. DOI: 10.3390/plants12101974
415. Šedbarė R., Siliņa D., Janulis V. Evaluation of the phytochemical composition of phenolic and triterpene compounds in fruit of large cranberries (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) grown in Latvia // *Plants*. – 2022. – Vol. 11. – P. 2725. DOI: 10.3390/plants11202725
416. Arvinte O., Amariei S. Chemical composition of peatland small cranberry (*Vaccinium oxycoccos*) for potential use as functional ingredient // *Ukrainian Food Journal*. – 2022. – Vol. 11. – P. 416–428. DOI: 10.24263/2304-974X-2022-11-3-7
417. Белова Е.А., Тритэк В.С., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е., Кривых Е.А., Коваленко Л.В., Дренин А.А., Ботиров Э.Х. Изучение фенольных соединений ягод трех видов растений рода *Vaccinium*, произрастающих в Ханты-Мансийском автономном округе // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 1. – С. 107–116. DOI: 10.14258/jcprgm.2020014534. EDN: NIDJFY
418. Ермакова В.Ю., Нестерова О.В., Кондрашев С.В., Матвеев В.Н. Разработка методов идентификации и количественного определения гидроксикоричных кислот в плодах *Vaccinium oxycoccos* L. и *Vaccinium macrocarpon* Ait. // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. – 2021. – Т. 62, № 1. – С. 49–53. EDN: ZBFPSV
419. Ермакова В.Ю., Лузин А.А., Доброхотов Д.А., Нестеров Г.В., Аверцева И.Н., Решетняк В.Ю. Сравнительный анализ состава и количественного содержания антоцианов в плодах клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.) и крупноплодной (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 131–138. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-3-131-138 EDN: KKZBDV
420. Nemzer B.V., Al-TaHER F., Yashin A., Revelsky I., Yashin Y. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health: Overview // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, No. 5. – P. 1503. DOI: 10.3390/molecules27051503
421. Селихова М.С., Бурова Н.А., Сьянова О.Ю. Постменопаузальные циститы и роль полифенолов клюквы в их профилактике // *PMЖ. Мать и дитя*. – 2025. – Т. 8, № 1. – С. 32–37. DOI: 10.32364/2618-8430-2025-8-1-5 EDN: YVQEN
422. Sánchez-Patán F., Barroso E., van de Wiele T., Jiménez-Girón A., Martín-Alvarez P.J., Moreno-Arribas M.V., Martínez-Cuesta M.C., Peláez C., Requena T., Bartolomé B. Comparative *in vitro* fermentations of cranberry and grape seed polyphenols with colonic microbiota // *Food Chem*. – 2015. – Vol. 183. – P. 273–282. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.03.061
423. Москвина З.В., Болдырева М.Н., Россоловская К.А., Спивак Л.Г. Роль D-маннозы и проантоцианидинов клюквы в профилактике рецидивов инфекции мочевыводящих путей // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 128–137. DOI: 10.29188/2222-8543-2024-17-1-128-136 EDN: CZCCPA
424. González de Llano D., Liu H., Khoo C., Moreno-Arribas M.V., Bartolomé B. Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria // *J Agric Food Chem*. – 2019. – Vol. 67, No. 8. – P. 2166–2174. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b05625
425. Urena-Saborio H., Udayan A.P.M., Alfaro-Viquez E., Madrigal-Carballo S., Reed J.D., Gunasekaran S. Cranberry Proanthocyanidins-PANI Nanocomposite for the Detection of Bacteria Associated with Urinary Tract Infections // *Biosensors* (Basel). – 2021. – Vol. 11, No. 6. – P. 199. DOI: 10.3390/bios11060199
426. Basharat S., Khalid, A. Sohail A. Therapeutic effect of cranberry active components on *E. coli* urinary tract adhesions: A review // *MOJ Food Process Technol*. – 2021. – Vol. 9, No. 2. – P. 88–92. DOI: 10.15406/mojfpt.2021.09.00264
427. Jangid H., Shidiki A., Kumar G. Cranberry-derived bioactives for the prevention and treatment of urinary tract infections: antimicrobial mechanisms and global research trends in nutraceutical applications // *Front Nutr*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1502720. DOI: 10.3389/fnut.2025.1502720
428. Iannuzzo F., Piccolo V., Novellino E., Schiano E., Salviati E., Summa V., Campiglia P., Tenore G.C., Maisto M. A Food-Grade Method for Enhancing the Levels of Low Molecular Weight Proanthocyanidins with Potentially High Intestinal Bioavailability // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, No. 21. – P. 13557. DOI: 10.3390/ijms232113557
429. Serra A., Macià A., Romero M.P., Valls J., Bladé C., Arola L., Motilva M.J. Bioavailability of procyanidin dimers and trimers and matrix food effects in *in vitro* and *in vivo* model // *Br J Nutr*. – 2010. – Vol. 103, No. 7. – P. 944–952. DOI: 10.1017/S0007114509992741
430. González de Llano D., Moreno-Arribas M.V., Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No. 15. – P. 3523. DOI: 10.3390/molecules25153523
431. Roussel C., Chabaud S., Lessard-Lord J., Cattero V., Pellerin F.A., Feutry P., Bochar V., Bolduc S., Desjardins Y. UPEC Colonic-Virulence and Urovirulence Are Blunted by Proanthocyanidins-Rich Cranberry Extract Microbial Metabolites in a Gut Model and a 3D Tissue-Engineered Urothelium // *Microbiol Spectr*. – 2022. – Vol. 10, No. 5. – P. e0243221. DOI: 10.1128/spectrum.02432-21
432. Feliciano R.P., Boeres A., Massaccesi L., Istaş G., Ventura M.R., Nunes Dos Santos C., Heiss C., Rodriguez-Mateos A. Identification and quantification of novel cranberry-derived plasma and urinary (poly)phenols // *Arch Biochem Biophys*. – 2016. – Vol. 599. – P. 31–41. DOI: 10.1016/j.abb.2016.01.014
433. Peron G., Pellizzaro A., Brun P., Schievano E., Mammi S., Sut S., Castagliuolo I., Dall'Acqua S. Antiadhesive Activity and Metabolomics Analysis of Rat Urine after Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) Administration // *J Agric Food Chem*. – 2017. – Vol. 65, No. 28. – P. 5657–5667. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b01856
434. Jabbar Al Kaabi H.K., Hmood B.A. Antimicrobial activity of cranberry juice (*Vaccinium macrocarpon* L.) ethanol extract against uropathogenic bacteria // *Open Vet J*. – 2025. – Vol. 15, No. 2. – P. 813–819. DOI: 10.5455/OVJ.2025.v15.i2.30

435. Xia J.Y., Yang C., Xu D.F., Xia H., Yang L.G., Sun G.J. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, No. 9. – P. e0256992. DOI: 10.1371/journal.pone.0256992
436. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Nutr*. – 2017. – Vol. 147, No. 12. – P. 2282–2288. DOI: 10.3945/jn.117.254961.
437. Singh I., Gautam L.K., Kaur I.R. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study // *Int Urol Nephrol*. – 2016. – Vol. 48, No. 9. – P. 1379–1386. DOI: 10.1007/s11255-016-1342-8
438. Liu H., Howell A.B., Zhang D.J., Khoo C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess bacterial anti-adhesive activity in human urine following consumption of a cranberry supplement // *Food Funct*. – 2019. – Vol. 10, No. 12. – P. 7645–7652. DOI: 10.1039/c9fo01198f
439. Howell A.B., Dreyfus J.F., Bosley S., Krueger C.G., Birmingham A., Reed J.D., Chughtai B. Differences in P-Type and Type 1 Uropathogenic *Escherichia coli* Urinary Anti-Adhesion Activity of Cranberry Fruit Juice Dry Extract Product and D-Mannose Dietary Supplement // *J Diet Suppl*. – 2024. – Vol. 21, No. 5. – P. 633–659. DOI: 10.1080/19390211.2024.2356592
440. Stonehouse W., Benassi-Evans B., Bednarz J., Vincent A.D. Whole cranberry fruit powder supplement reduces the incidence of culture-confirmed urinary tract infections in females with a history of recurrent urinary tract infection: A 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Clin Nutr*. – 2025. – Vol. 121, No. 4. – P. 932–941. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.01.022
441. Moro C., Phelps C., Veer V., Jones M., Glasziou P., Clark J., Tikkinen K.A.O., Scott A.M. Cranberry Juice, Cranberry Tablets, or Liquid Therapies for Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis // *Eur Urol Focus*. – 2024. – Vol. 10, No. 6. – P. 947–957. DOI: 10.1016/j.euf.2024.07.002
442. Foxman B., Cronewett A.E., Spino C., Berger M.B., Morgan D.M. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial // *Am J Obstet Gynecol*. – 2015. – Vol. 213, No. 2. – P. 194.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.04.003
443. Maki K.C., Kaspar K.L., Khoo C., Derrig L.H., Schild A.L., Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection // *Am J Clin Nutr*. – 2016. – Vol. 103, No. 6. – P. 1434–1442. DOI: 10.3945/ajcn.116.130542. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 106, No. 2. – P. 708. DOI: 10.3945/ajcn.117.161851
444. Colletti A., Sangiorgio L., Martelli A., Testai L., Cicero A.F.G., Cravotto G. Highly Active Cranberry's Polyphenolic Fraction: New Advances in Processing and Clinical Applications // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, No. 8. – P. 2546. DOI: 10.3390/nu13082546
445. Xiong Z., Gao Y., Yuan C., Jian Z., Wei X. Preventive effect of cranberries with high dose of proanthocyanidins on urinary tract infections: a meta-analysis and systematic review // *Front Nutr*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1422121. DOI: 10.3389/fnut.2024.1422121
446. Gbinigie O.A., Spencer E.A., Heneghan C.J., Lee J.J., Butler C.C. Cranberry Extract for Symptoms of Acute, Uncomplicated Urinary Tract Infection: A Systematic Review // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 12. DOI: 10.3390/antibiotics10010012

АВТОРЫ

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

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

Зилфикаров Ифрат Назимович — доктор фармацевтических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой медицинской и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет (МГТУ)», главный научный сотрудник отдела

химии и технологии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР)». ORCID ID: 0000-0002-8638-9963. E-mail: dagfarm@mail.ru

Авдеева Елена Владимировна — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3425-7157. E-mail: e.v.avdeeva@samsmu.ru

Куркин Владимир Александрович — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7513-9352. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

УДК 615.03



Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа

Е.А. Лукина¹, Р.В. Пономарев¹, С.В. Тришина², Е.С. Габитова², Н.Д. Вашакмадзе^{3,4},
Г.А. Каркашадзе⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{3,4,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, Россия, 295007, г. Симферополь, пр-кт Академика Вернадского, д. 4

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

⁴ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Россия, 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10

⁵ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, КНР, 518172, г. Шэньчжэнь, ул. Гоцзидасюэюань, д. 1

E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com

Получена 15.11.2025

После рецензирования 28.12.2025

Принята к печати 16.01.2026

В данной статье представлены промежуточные результаты первого этапа (введение препарата пациентам в возрасте ≥ 18 лет с мукополисахаридозом II типа) многоцентрового открытого мультикогортного исследования фазы II-III (IDB-MPS-II-III), целью которого являлась оценка безопасности, фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и эффективности веренафуспа альфа у пациентов с МПС II.

Материал и методы. В промежуточный анализ вошли данные 3 пациентов в возрасте от 18 лет, ранее получавших идурсульфазу (2/3) и идурсульфазу бета (1/3). Индивидуальное повышение дозы (1–2–3 мг/кг) выполняли через 2 недели с последующим введением в дозе 3 мг/кг длительностью до 52 недель (всего 52 еженедельные инфузии). Оценивались стандартные параметры ФК. Критерием ФД был уровень гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Параметры эффективности включали оценку динамики концентрации ГАГ в моче, крови и СМЖ, объема движений в суставах, объема печени и селезенки, изменение теста 6-минутной ходьбы (6МТ), массы миокарда левого желудочка, функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Параметры безопасности включали оценку частоты нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР), включая аллергические и инфузионные реакции, а также оценку частоты образования антилекарственных антител (АЛА) и их нейтрализующей активности.

Результаты. Исследуемый препарат продемонстрировал нелинейную ФК в крови и дозозависимое увеличение концентрации в СМЖ. У пациентов отмечалось снижение или стабильность уровня ГАГ в моче, снижение уровня

Для цитирования: Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, С.В. Тришина, Е.С. Габитова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова. Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):81-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96

© Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, С.В. Тришина, Е.С. Габитова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова, 2026

For citation: E.A. Lukina, R.V. Ponomarev, S.V. Trishina, E.S. Gabitova, N.D. Vashakmadze, G.A. Karkashadze, L.S. Namazova-Baranova. Interim results of the first stage of a multicenter open multi-cohort study of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of veranafusp alfa in adult patients with mucopolysaccharidosis type II. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):81-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96

гепарансульфата (ГС) в СМЖ у 2 (66,6%) из 3 пациентов, а также снижение уровня дерматансульфата (ДС) в СМЖ в диапазоне 17,19–80,96%. Отмечено среднее снижение объема печени на $42,500 \pm 218,496 \text{ см}^3$, объема селезенки на $24,350 \pm 9,405 \text{ см}^3$ и массы миокарда левого желудочка на $15,333 \pm 43,016 \text{ г}$ относительно исходного уровня. Средний показатель увеличения дистанции ходьбы по результатам 6МТ, после 1 года терапии составил $76,067 \pm 83,561 \text{ м}$. Средние показатели ФЖЕЛ и ОФВ1 статистически значимо не изменялись. Были зарегистрированы 9 НЯ у 3 пациентов (100,0%) легкой степени тяжести преимущественно со стороны печени и желчевыводящих путей и 3 НР, которые являлись инфузионными реакциями и регистрировались преимущественно в первые 4 месяца терапии. В анализируемый период образование антилекарственных антител (АЛА) на скрининге отмечалось у 2 пациентов, а на неделе 52 — у 3 пациентов, что свидетельствует о развитии *de novo* АЛА при лечении веренафуспом альфа у 1 пациента.

Заключение. Еженедельное внутривенное введение исследуемого препарата взрослым пациентам в дозе 3 мг/кг в течение 1 года обеспечило контроль уровня ГАГ в моче и стабилизацию и/или улучшение соматических симптомов по показателям спирометрии, эхокардиографии, 6МТ, диапазона движений в крупных суставах, размеров печени и селезенки, сравнимые с результатами эффективности лечения идурсульфазой у пациентов, ранее получавших ферментную заместительную терапию. Наблюдалась тенденция к снижению уровня ГС в спинномозговой жидкости, что может свидетельствовать о способности веренафуса альфа проникать через ГЭБ и доставлять идурсульфазу в ткани мозга, препятствуя накоплению патологического субстрата в ЦНС для предупреждения нейродегенеративных изменений.

Ключевые слова: мукополисахаридоз II типа; синдром Хантера; гликозаминогликаны; веренафусп альфа; клотилия; HIR-Fab-IDS; эффективность; безопасность

Список сокращений: МПС II — мукополисахаридоз II типа; ФК — фармакокинетика; ФД — фармакодинамика; ГАГ — гликозаминогликаны; СМЖ — спинномозговая жидкость; 6МТ — тест 6-минутной ходьбы; ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких; НЯ — нежелательные явления; НР — нежелательные реакции; СНР — серьезные нежелательные реакции; АЛА — антилекарственные антитела; ГС — гепарансульфат; ДС — дерматансульфат; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ЦНС — центральная нервная система; ФЗТ — ферментная заместительная терапия; НЭК — независимый этический комитет; НКМД — независимый комитет по мониторингу данных; МРТ — магнитно-резонансная томография; Эхо-КГ — эхокардиография; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; КИ — клинические исследования.

Interim results of the first stage of a multicenter open multi-cohort study of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of veranafusp alfa in adult patients with mucopolysaccharidosis type II

E.A. Lukina¹, R.V. Ponomarev¹, S.V. Trishina², E.S. Gabitova², N.D. Vashakmadze^{3,4}, G.A. Karkashadze⁴, L.S. Namazova-Baranova^{3,4,5}

¹ National Medical Research Center for Hematology,
4 Novy Zykovsky proezd, Moscow, Russia, 125167

² Vernadsky Crimean Federal University,
4 Vernadskogo Ave., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007

³ Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovityanov Str., bldg. 6, Moscow, Russia, 117513

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery,
10 Fotieva Str., Moscow, Russia, 119333

⁵ Shenzhen MSU-BIT University
1 Guojidaxueyuan Str., Shenzhen, China, 518172

E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com

Received 15 Nov 2025

After peer review 28 Dec 2025

Accepted 16 Jan 2026

This article presents the interim results of the first stage (administration of the drug to patients aged ≥ 18 years with mucopolysaccharidosis type II) of a multicenter open multi-cohort phase II-III study (IDB-MPS-II-III), **the aim** of which was to assess the safety, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and efficacy of veranafusp alfa in patients with MPS II.

Material and methods. The interim analysis included data from 3 patients aged 18 years and older who had previously received idursulfate (2/3) and idursulfate beta (1/3). An individual dose increase (1–2–3 mg/kg) was performed after 2 weeks, followed by administration at a dose of 3 mg/kg for up to 52 weeks (a total of 52 weekly infusions). Standard PK parameters were evaluated. The PD criterion was the level of glycosaminoglycans (GAGs) in urine, blood and cerebrospinal fluid (CSF). Efficacy parameters included assessment of the dynamics of GAGs concentration in urine, blood and CSF, range of motion in

joints, liver and spleen volume, change in the 6-minute walk test (6MWT, 6-minute test), left ventricular myocardial mass, forced vital capacity of the lungs (FVC). Safety parameters included assessment of the frequency of adverse events (AEs) and adverse reactions (ARs), including allergic and infusion reactions, as well as assessment of the frequency of formation of anti-drug antibodies (ADAs) and their neutralizing activity.

Results. The studied drug demonstrated non-linear PK in the blood and a dose-dependent increase in concentration in the CSF. Patients showed a decrease or stability in the level of GAG in the urine, a decrease in the level of heparan sulfate (HS) in the CSF in 2 (66.6%) of 3 patients, as well as a decrease in the level of dermatan sulfate (DS) in the CSF in the range of 17.19–80.96%. There was an average decrease in liver volume by $42.500 \pm 218.496 \text{ cm}^3$, spleen volume by $24.350 \pm 9.405 \text{ cm}^3$ and left ventricular myocardial mass by $15.333 \pm 43.016 \text{ g}$ relative to the baseline level. The average increase in walking distance according to the results of the 6MWT, after 1 year of therapy, was $76.067 \pm 83.561 \text{ m}$. The average values of FVC and FEV1 did not change statistically significantly. 9 AEs were registered in 3 patients (100.0%) of mild severity, mainly from the liver and biliary tract, and 3 ARs, which were infusion reactions and were registered mainly in the first 4 months of therapy. During the analyzed period, the frequency of formation of ADAs at screening was in 2 patients, and at week 52 — in 3 patients, which indicates the development of *de novo* ADAs during treatment with veranafusp alfa in 1 patient.

Conclusion. Weekly intravenous administration of the drug under study to adult patients at a dose of 3 mg/kg for 1 year provided control of the level of GAG in the urine and stabilization and/or improvement of somatic symptoms according to spirometry, echocardiography, 6MWT, range of motion in large joints, liver and spleen size, comparable to the results of the effectiveness of treatment with idursulfase in patients previously receiving enzyme replacement therapy. There was a tendency to decrease the level of HS in the cerebrospinal fluid, which may indicate the ability of veranafusp alfa to penetrate the BBB and deliver idursulfase to brain tissue, preventing the accumulation of pathological substrate in the CNS to prevent neurodegenerative changes.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II; Hunter syndrome; glycosaminoglycans; veranafusp alfa; Clotilia; HIR-Fab-IDS; efficacy; safety

Abbreviations: MPS II — type II mucopolysaccharidosis; FK — pharmacokinetics; PD — pharmacodynamics; GAG — glycosaminoglycans; CSF — cerebrospinal fluid; 6MT — 6-minute test; FVC — functional vital capacity of the lungs; AE — adverse events; AR — adverse reactions; SAR — serious adverse reactions; ADA — anti-drug antibodies; HS — heparan sulfate; DS — dermatan sulfate; VFE1 — volume of forced exhalation in the 1st second; BBB — blood-brain barrier; CNS — central nervous system; ERT — enzyme replacement therapy; IEC — independent ethics committee; IDMC — independent data monitoring committee; MRI — magnetic resonance imaging; Echo-CG — echocardiography; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate; RR — respiratory rate; CT — clinical trials.

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (МПС II), или синдром Хантера, — это лизосомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования. При МПС II мутации в гене *IDS* снижают активность лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S, Iduronate 2-sulfatase), что приводит к накоплению глюкозамингликанов (ГАГ), преимущественно фракций гепарансульфата (ГС) и дерматансульфата (ДС), в лизосомах клеток различных тканей и вызывает поражение паренхиматозных органов (гепато- и сплено-мегалия), опорно-двигательного аппарата, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Прогрессирующее поражение центральной нервной системы (ЦНС) приводит к снижению интеллекта, аномалиям поведения, судорогам, нарушениям двигательной функции и речи [1]. МПС II — наиболее распространенная форма среди всех типов мукополисахаридозов. Частота заболевания в популяции оценивается как 1:140000–156000 новорожденных [2]. В Международный регистр больных с синдромом Хантера HOS (Hunter Outcome Survey), включено более 1000 пациентов [3].

Пациенты с МПС II нуждаются в пожизненном проведении ферментной заместительной терапии (ФЗТ) препаратами рекомбинантной идурсульфазы (IDS, Idursulfase), которая обладает эффектом эндогенного фермента [4, 5]. В РФ используются

зарегистрированные препараты Элапраза® и Хантераза® [6].

Доступные для ФЗТ препараты идурсульфазы не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что ограничивает возможности влияния на течение нейродегенеративного процесса. В связи с этим, в клинической практике востребованы лекарственные средства, способные проникать через ГЭБ, для лечения нейропатической формы МПС II [7–9]. Акционерное общество (АО) «ГЕНЕРИУМ» ведет разработку препарата веренафусп альфа (Клотилия®, внутренний шифр GNR-055), действующим веществом которого является идурсульфаза, ковалентно связанная с C-концевой частью Fab-фрагмента (Fab, Fragment Antigen Binding) моноклонального антитела к инсулиновому рецептору человека (HIR, Human Insulin Receptor) (Рис. 1). Молекула создана по технологии «Троянского коня», где Fab-фрагмент выступает в роли «проводника», с высокой специфичностью связываясь со своей мишенью, инсулиновым рецептором (значение полумаксимальной концентрации для взаимодействия с инсулиновым рецептором составило $EC_{50}=109,7 \pm 13,4 \text{ nM}$) [10], на клетках ГЭБ. Далее запускается естественный процесс рецептор-опосредованного трансцитоза, который «проводит» всю терапевтическую молекулу HIR-Fab-IDS через ГЭБ, и фермент попадает в мозг.

Для веренафуса альфа прогнозируется высокая степень распределения и реализация эффекта IDS в ЦНС и периферических органах. Специфическое связывание с маннозо-6-фосфатными остатками на олигосахаридных цепях мембранных маннозо-6-фосфатных рецепторов и с самим инсулиновым рецептором, представленными в соматических тканях, ассоциировано с ожиданием улучшенной интернализации фермента и последующим катаболизмом ГАГ, накопленных в органах основных систем организма, по сравнению с зарегистрированными препаратами с аналогичным механизмом действия [8, 9].

Рецептор инсулина экспрессируется практически во всех тканях организма человека. Для периферических тканей он выступает в качестве дополнительного к маннозо-6-фосфат-зависимому пути интернализации, увеличивая биодоступность рекомбинантного фермента для чувствительных к инсулину тканей. В отношении мозга конструкция обеспечит единственно возможный путь трансцитоза через слой клеток капиллярного эндотелия ЦНС, формирующего ГЭБ. Сайт связывания на рецепторе находится в стороне от сайта связывания инсулина, вследствие чего антитело не нарушает его транспорт и связывание. Таким образом, гибридный белок фрагмента антитела (Fab-участка) с ферментом должен специфически взаимодействовать с инсулиновым рецептором человека и при этом проявлять активность неизмененного фермента I2S.

В доклинических исследованиях показано, что идурсульфазы в составе модифицированной молекулы веренафуса альфа сохраняет основные функциональные свойства свободного рекомбинантного фермента; значения ее специфической ферментативной активности ($2,16 \times 10^9$ Ед/моль) определялись в диапазоне, установленном для препарата Элапраза® ($2,73 \times 10^9$ Ед/моль) и, по-видимому, незначительно превосходили ее в эквимольном соотношении [10], что позволяет ожидать от препарата как минимум сопоставимой эффективности при проведении ФЗТ.

Результаты КИ I фазы (IDB-MPS-I и IDB-MPS-I02) показали хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности веренафуса альфа при однократном внутривенном (в/в) введении в диапазоне доз 0,3–12 мг/кг здоровым добровольцам [11].

ЦЕЛЬЮ исследования фазы II–III (IDB-MPS-II-III) является изучение безопасности, фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и эффективности веренафуса альфа у пациентов разных возрастных групп с МПС II.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый препарат

Действующим веществом веренафуса альфа (выпускается в концентрации 5 мг/мл для приготовления раствора для инфузий) является модифицированный рекомбинантный фермент IDS в составе гибридного белка HIR-FAB-IDS, полученный на линии клеток яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary; CHO), что обеспечивает идурсульфазе профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю эндогенного фермента (см. Рис. 1). Полученный белок очищается с помощью аффинной и ионообменной хроматографии с выполнением процессов специфической инактивации и удаления вирусов и рекомбинантной ДНК.

Дизайн исследования

Многоцентровое открытое мультикогортное исследование безопасности, ФК, ФД и эффективности веренафуса альфа (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) у пациентов с МПС II проведено на базе 9 клинических центров РФ и 2 центров Республики Казахстан (РК). Набор взрослых пациентов в когорту 1 проводился в 2 центрах: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Исследование фазы II-III (IDB-MPS-II-III) было инициировано после одобрения Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола № 273 от 20.04.2021 г.), Центральной комиссией по биоэтике Минздрава Республики Казахстан и получения разрешений Минздрава России (№ 499 от 03.09.2021 г.) и Минздрава Республики Казахстан. Этическая экспертиза проводилась Независимыми этическими комитетами (НЭК) исследовательских центров. Для оценки безопасности в исследовании были учреждены Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) и Комитет по мониторингу безопасности. Дизайн и программа исследования соответствовали этическим принципам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) в последней редакции (2024 г.), решению Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», стандартам Надлежащей клинической практики Международного Совета по гармонизации ICH GCP (E6) и действующим нормативным требованиям РФ и РК.

Исследование проводилось в три этапа с последовательным набором пациентов возрастные когорты с учетом назначенной дозировки. В первый этап (когорты 1) были включены 3 пациента ≥ 18 лет (Рис. 2). После анализа данных первого этапа и одобрения НКМД во второй этап (когорты 2–7)

проводилось включение 15 пациентов (на момент промежуточного отчета) в возрасте <18 лет (результаты готовятся к публикации). В представленный промежуточный анализ вошли результаты оценки безопасности, ФК, ФД и эффективности первого этапа у взрослых пациентов с индивидуальным повышением дозы 1–2–3 мг/кг, включая этапы скрининга (4 недели) и периода лечения (52 недели).

Пациенты

Критерии включения. На первом этапе согласно критериям включения, в исследование включались пациенты мужского пола в возрасте ≥ 18 лет, согласившиеся приостановить лечение стандартной ФЗТ (в еженедельной дозе 0,5 мг/кг согласно инструкции) за 7 дней до первого введения веренафуспа альфа. Участие в исследовании было добровольным и включало подписание информационного листка с формой информированного согласия.

Критерии невключения. Согласно критериям невключения в исследование не допускались лица с повышенной чувствительностью к идурсульфазе / любому другому компоненту препарата, при наличии нейтрализующих антител к препарату стандартной ФЗТ или состояний, потенцирующих риск терапевтического вмешательства. Ограничениями к участию в исследовании являлись противопоказания к проведению люмбальной пункции и магнитно-резонансной томографии (МРТ), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови / костного мозга в анамнезе, переливание крови / компонентов крови или вакцинация в течение 30 дней до скрининга. В исследование не включались лица с положительными результатами теста к вирусу иммунодефицита человека, с активным вирусным гепатитом В и / или С и с плохо контролируемым судорожным синдромом в анамнезе.

Критерии исключения. В соответствии с критериями исключения пациент мог прекратить участие в исследовании при его отказе от дальнейшего участия, наличии состояния, препятствующего выполнению процедур протокола или ставящего под угрозу его безопасность, низкой приверженности терапии или несоблюдении требований протокола, развитии нежелательной реакции (НР) или нейтрализующих антилекарственных антител (АЛА), влияющих на безопасность и эффективность терапии и препятствующих дальнейшему участию в исследовании, при потере контакта с ним или по решению исследователя.

Лечение

Дозирование и схема применения. Выполнялось внутривенное инфузионное еженедельное введение препарата в дозах

1–3 мг/кг. Индивидуальное повышение дозы (1–2–3 мг/кг) выполняли каждые 2 недели на один дозовый уровень 2 и 3 мг/кг с последующим введением в дозе 3 мг/кг длительностью до 52 недель (всего 52 еженедельные инфузии). Стартовая доза веренафуспа альфа в исследовании IDB-MPS-II-III была выбрана на основании анализа режимов дозирования в исследовании I фазы IDB-MPS-I с использованием подходов NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) — максимальная доза без наблюдаемого отрицательного эффекта и MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level); доза, оказывающая минимальное ожидаемое биологическое действие с учетом информации об эффективности и безопасности у пациента препаратов данного класса со схожими механизмами действия [10, 11]. Десятикратная максимальная введенная доза (3 мг/кг) составляет NOAEL, при этом рассчитанные на основании доклинических данных по безопасности диапазоны доз при многократном применении составили максимально 30 мг/кг для взрослых (терапевтический индекс 100)^{1,2} [11].

Длительность и скорость введения были выбраны, учитывая результаты исследования схожего по составу формуляции и типу действующего вещества (идуридаза с IgG доменом к рецептору инсулина) валанафуспа альфа [7]. Веренафусп альфа вводился еженедельно в/в, в течение 3-х часов (± 10 минут). Скорость введения препарата была выбрана с учетом рекомендаций по продолжительности инфузии препарата Элапраза® [6,12] и на основании общих свойств веренафуспа альфа. Курс терапии включал 52 инфузии.

Критерии оценки результатов исследования

Промежуточный анализ был проведен по окончании 52 недель терапии. Длительность наблюдения и сроки забора биологического материала (моча, кровь и СМЖ) для оценки ФК / ФД параметров были выбраны на основании результатов предыдущих исследований веренафуспа альфа, опубликованных данных препарата Элапраза® [6,12] и доступных данных разработки аналогичных препаратов, способных преодолевать ГЭБ: валанафуспа альфа, комплексной молекулы антитела к инсулиновому рецептору и идуридазы (AGT-181) и пабинафуспа альфа, комплексной молекулы антитела к

¹ European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in human and early clinical trials with investigational medicinal products», 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf

² FDA Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/72309/download>

трансферриновому рецептору и идурсульфазы (JR-141, IZCARGO®) [7-9].

Параметры ФК включали C_{\max} и C_{\min} (максимальная и минимальная концентрации), AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ (площадь под кривой «концентрация–время» от нулевого момента до последнего момента измерения или бесконечности), $T_{1/2}$ (период полувыведения) и CL (общий клиренс). Отбор образцов крови проводился до начала инфузии, через 3 часа /окончание инфузии и через 30 мин, 60 мин, 90 мин, 2 ч, 4 ч, 6 ч и 24 ч после ее завершения. Отбор образцов СМЖ для измерения концентрации препарата в ликворе проводился до первого введения препарата (День 1) и через 2 часа после окончания инфузии (Недели 10 и 52). Концентрации исследуемого препарата в сыворотке крови и СМЖ определяли валидированным методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с требованиями GLP.

Параметры ФД включали анализ динамики экскреции ГАГ (ГС и ДС) с мочой, а также их концентрацию в сыворотке крови и СМЖ после многократного введения веренафуса альфа по сравнению с исходным уровнем. Измерения выполняли методом ИФА анализа с использованием наборов «Human HS (Heparan Sulfate) ELISA Kit», кат. № E-EL-H2364 и «Human DS (Dermatan Sulfate) ELISA Kit», кат. № E-EL-H1725 (Elabscience®, США). Отбор образцов выполняли на скрининге до проведения последней инфузии идурсульфазы в рамках стандартной ФЗТ и в период лечения в День 1 (Н1), Н4, Н8, Н10, Н14, Н26, Н30, Н34, Н40, Н45 и Н52. Анализ мочи общий проводился на скрининге и в период лечения в День 1 (Н1), Н10, Н17, Н34, Н42 и Н52. Уровни ГАГ в моче рассчитывались с учетом уровня креатинина. Определение уровня ГАГ (ГС и ДС) в крови проводилось на скрининге до проведения последней инфузии идурсульфазы в рамках стандартной ФЗТ и в период лечения в День 1 (Н1), Н4, Н8, Н10, Н14, Н26, Н30, Н34, Н40, Н45 и Н52. Определение уровня ГАГ (ГС и ДС) в СМЖ проводилось в период лечения до первого введения препарата GNR-055 в День 1 (Н1) и через 2 часа после окончания инфузии в недели Н10 и Н52.

Параметры эффективности включали динамику изменений объема движений в крупных суставах, объема печени и селезенки по данным МРТ, результаты теста 6МТ, изменения массы миокарда левого желудочка по данным эхокардиографического исследования (Эхо-КГ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по данным спирометрии. Динамика экскреции ГАГ (ГС и ДС) с мочой и их уровня в сыворотке крови (Неделя 4, Неделя 8, Неделя 10, Неделя 26 и Неделя 52) и в СМЖ (Неделя 10

и Неделя 52 (Н52) оценивалась по сравнению с исходным уровнем. Динамика изменения объема движений в крупных суставах, объема печени и селезенки по данным МРТ, результатов 6МТ, массы миокарда левого желудочка по данным Эхо-КГ и изменения ФЖЕЛ по данным спирометрии оценивалась на 10, 26 и 52 неделях исследования по сравнению с исходным уровнем.

Полное физикальное обследование проводилось на скрининге и в период лечения День 1 (Н1), День 2 (Н1), Н2-Н4, Н7, Н10, Н16, Н21, Н26, Н30, Н35, Н39, Н43, Н47 и Н52.

Оценка показателей жизненно важных функций включала измерение температуры тела (аксиллярная температура), систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД) и проводилась на скрининге и в период лечения перед/после каждой инфузии веренафусп альфа, а также при развитии инфузионной реакции по решению исследователя и на каждом новом дозовом уровне (2 мг/кг и 3 мг/кг) во время проведения инфузии и через 1, 4, 6 и 24 часа после ее окончания: Н4 и Н7.

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась в 12 стандартных отведениях на скрининге и в период лечения: Н10, Н16, Н26, Н40 и Н52. Эхо-КГ, спирометрия, гониометрия, 6МТ и МРТ органов брюшной полости для контроля размеров печени и селезенки проводились на скрининге и в период лечения: Н10, Н26 и Н52.

Анализ крови клинический и биохимический проводились на День 1 (Н1), Н10, Н17, Н34, Н42 и Н52.

Параметры безопасности и иммуногенности включали оценку частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата. Проводился качественный и количественный анализ нежелательных реакций (НР), серьезных нежелательных реакций (СНР), частоты развития аллергических и инфузионных реакций, оценивалась частота образования антилекарственных антител (АЛА) и их нейтрализующая активность. Инфузионные НР отдельно учитывались и анализировались. Определение АЛА и их нейтрализующей активности к препарату веренафусп альфа проводилось в День 1 (Н1), Н4, Н10, Н26, Н40 и Н52 с использованием валидированного метода иммуноферментного анализа.

Статистический анализ

Популяции для оценки параметров ФК и ФД состояли из пациентов, для которых были получены данные, достаточные для оценки хотя бы одного параметра. В анализ безопасности и

иммуногенности SAF (Safety Analysis Set) были включены пациенты, получившие хотя бы одно введение препарата. Основной группой для описания исходных характеристик и анализа параметров эффективности являлась популяция FAS (Full Analyses Set). Пациенты, завершившие исследование без существенных отклонений от протокола, вошли в PP-популяцию (Per-Protocol Analysis Set).

Учитывая орфанный характер заболевания было запланировано включение до 4 пациентов в когорту 1 первого этапа исследования. Размер когорты 1 был определен с учетом изучаемых дозовых уровней исследуемого препарата, возможности оценки результатов НКМД для принятия решения о переходе ко 2 этапу исследования и доступности пациентов с МПС II для участия в исследовании, общее число которых в РФ составляет 140 человек [13]. Тестирования статистических гипотез запланировано не было. В связи с этим анализ носил описательный характер. Для количественных показателей рассчитывались: число наблюдений (N), минимальное и максимальное значения (Min, Max), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал для среднего, медиана (Me), межквартильный размах (IQR). Для фармакокинетических параметров дополнительно рассчитывались геометрическое среднее (gMean) и коэффициент вариации (CV%). Для качественных показателей определялись абсолютные значения и доли (%). Для оценки динамики количественных показателей между визитами применялся t-критерий (критерий Стьюдента) для зависимых выборок, либо тест Уилкоксона. Оценка динамики качественных показателей между визитами была проанализирована с помощью критерия Макнемара или критерия Кохрана.

Для анализа данных в исследовании использовались программы Stata 14 и PkSolver или R версии 4.4.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика пациентов

В рамках промежуточного анализа была проведена оценка данных 3 взрослых пациентов европеоидной расы мужского пола с установленным диагнозом МПС II (синдром Хантера) ненейропатической формы, подтвержденным на основании молекулярно-генетического анализа и показателя активности фермента I2S.

Средний возраст пациентов составил $32,67 \pm 13,32$ лет (диапазон от 18,0 до 44 лет), средняя масса тела — $62,93 \pm 11,29$ кг, средний рост — $158,33 \pm 8,96$ см. Отклонений показателей функции щитовидной железы от референсных значений выявлено не было. Все пациенты до включения в исследование получали стандартную

ФЗТ еженедельно в виде внутривенной инфузии идурсульфазы — 1 пациент, идурсульфазы бета — 2 пациента.

Анализ параметров фармакокинетики препарата веренафуспа альфа

Репрезентативные кривые средних концентраций веренафуспа альфа в сыворотке крови при введении в нарастающих дозах 1, 2 и 3 мг/кг на разных неделях исследования представлены на Рисунке 3.

После многократного в/в введения в течение 52 недель среднее значение C_{max} было достигнуто в конце введения препарата в точке 3 часа ± 10 минут / окончание инфузии ± 5 минут с последующим снижением до временной точки 24 часа ± 20 минут после окончания введения (табл. 1, Рис. 3). После многократного введения препарата в дозе 3 мг/кг средние значения концентраций веренафуспа альфа на 26 и 52 неделях увеличивались, составив $15085,63 \pm 4432,99$ нг/мл (Неделя 52).

На этапе 1 концентрация веренафуспа альфа в СМЖ возрастала с увеличением дозы, и у одного из трех пациентов после введения в дозе 3 мг/кг на неделе 10 достигала 272,57 пг/мл.

Анализ параметров фармакодинамики препарата веренафуспа альфа

Изменения уровня ГАГ в моче. Анализ уровня ГАГ указывает на стабилизацию/понижение данного показателя на фоне приема веренафуспа альфа (без достижения статистически значимого различия средних значений показателя). Основной анализ ГАГ в моче проводился по концентрации ГС в пересчете на креатинин в моче (табл. 2).

Через 1 год терапии исследуемым препаратом средний уровень ГС в моче имел тенденцию к снижению, а средний уровень ДС оставался стабильным. На Неделе 52 снижение уровня ГС в моче наблюдалось у 2 (66,6%) из 3 пациентов и составило у одного пациента 47,59%, у второго — 61,77% относительно исходного уровня; снижение уровня ДС было отмечено у 2 (66,6%) из 3 пациентов и составило у одного пациента 15,11%, у другого — 30,11% относительно исходного уровня.

Изменения уровня ГАГ в крови. Основным анализом ГАГ в крови проводился по концентрации ГС и ДС. Изменения уровня ГС и ДС не достигли порога статистической значимости. Снижение уровня ГС в сыворотке крови на Неделе 52 относительно исходного уровня наблюдалось у 1 (33,3%) из 3 пациентов и составило 37,04% относительно исходного уровня; снижение уровня ДС отмечено у 2 (66,6%) из 3 пациентов и составило у одного пациента 50,5%, у второго — 69,6% относительно исходного уровня.

Изменения уровня гликозаминогликанов в СМЖ. Основным анализом ГАГ в СМЖ проводился по концентрации ДС и ГС (Рис. 4 и 5).

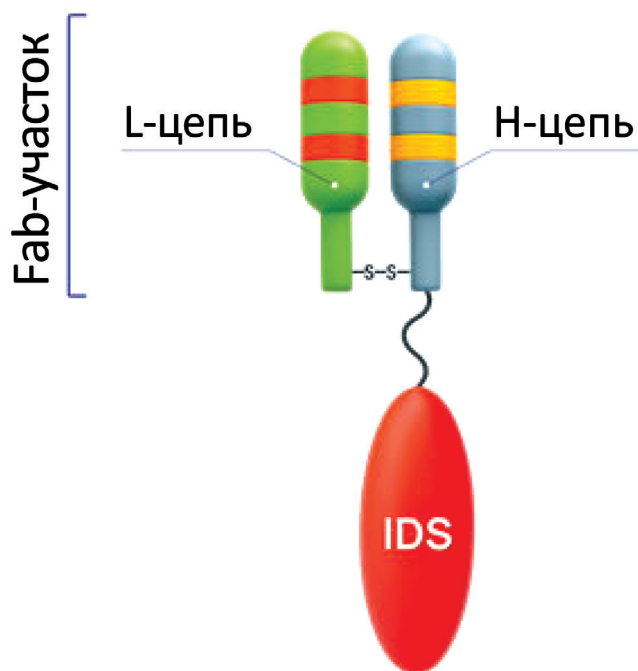


Рисунок 1 — Структура гибридного белка HIR-Fab-IDS.

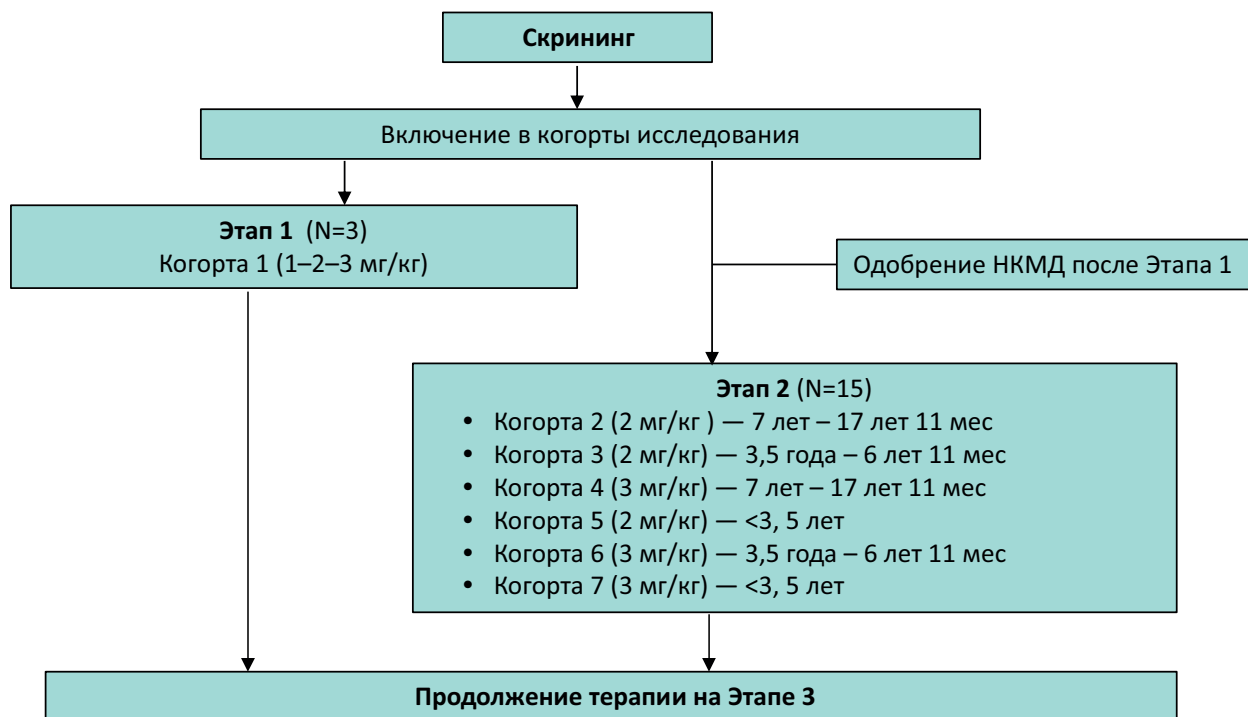


Рисунок 2 — Схема исследования.

Примечание: НКМД — независимый комитет по мониторингу данных.

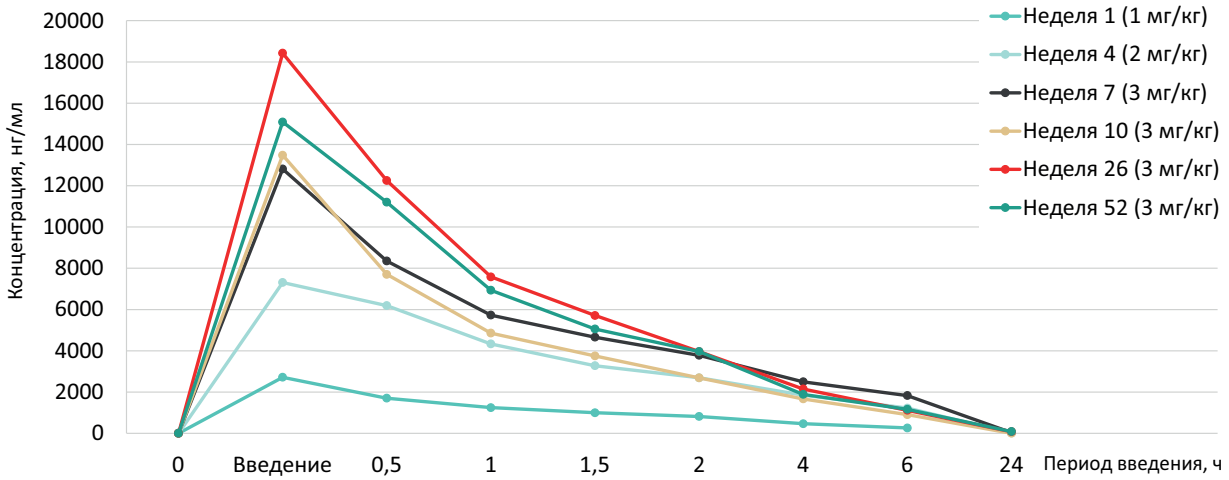


Рисунок 3 — Средняя концентрация веренафуспа альфа в сыворотке крови взрослых пациентов с МПС II через 0–24 часа после проведения инфузии в нарастающих дозах 1, 2 или 3 мг/кг.

Примечание: на неделе 1 — 1 мг/кг, на неделе 4 — 2 мг/кг, на неделях 7, 10, 26 и 52 — 3 мг/кг.

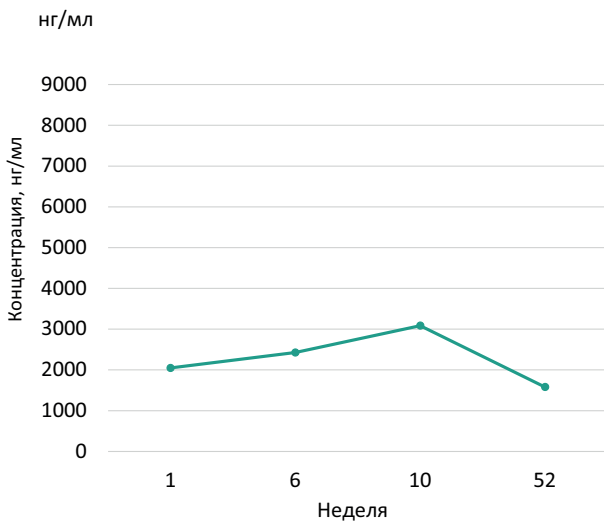


Рисунок 4 — Динамика изменения уровня дерматансульфата в спинномозговой жидкости (медиана) взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафусп альфа.

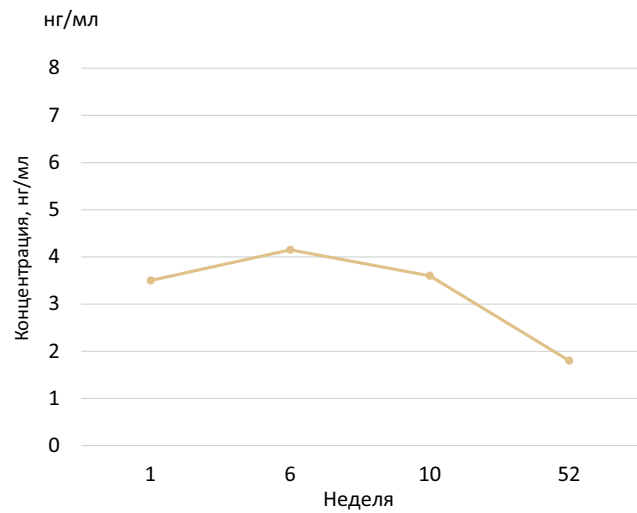


Рисунок 5 — Динамика изменения уровня гепарансульфата в спинномозговой жидкости (медиана) взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафусп альфа.

Таблица 1 — Фармакокинетические параметры в сыворотке крови взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафуспа альфа

Недели	Фармакокинетические параметры (Me [Q1; Q3])				
	AUC _{0-t} , нгхч/мл	C _{max} , нг/мл	AUC _{0-∞} , нгхч/мл	T _{1/2} , ч	CL, мл/ч
Н 10	19333,97 [15196,57; 22558,86]	11762,17 [10529,78; 15568,50]	24163,24 [18251,11; 26818,71]	2,22± [2,20; 2,56]	124,16 [112,97; 183,64]
Н 26	24189,42 [22632,87; 36005,87]	19563,13 [17489,35; 19925,37]	24940,8 [23343,37; 36575,70]	1,31 [1,29; 2,44]	120,29 [91,26; 129,12]
Н 52	39131,58 [24921,26; 41636,72]	15990,94 [13130,40; 17493,51]	39293,12 [25006,57; 42202,66]	3,25 [1,92; 3,97]	76,35 [71,43; 178,10]

Примечание: C_{max} — максимальная концентрация; C_{min} — минимальная концентрация; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» от нулевого момента до последнего момента измерения; AUC_{0-∞} — площадь под кривой «концентрация-время» от нулевого момента до бесконечности; T_{1/2} — период полувыведения; CL — общий клиренс.

Таблица 2 — Динамика изменения уровня глюкозамингликанов относительно исходного уровня у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафуспа альфа

ГАГ	Визит	Уровень ГАГ в моче, мг/ммоль креатинина		Уровень ГАГ в крови, нг/мл		Уровень ГАГ в СМЖ, нг/мл	
		Mean±SD	Δ*	Mean±SD	Δ*	Me	Q1; Q3
ГС	Скрининг	0,00815±0,00782	-0,00300	695,554±100,089	2,669	2090,41	1588,5; 2570,8
	Неделя 52	0,00515±0,00395	±0,00466	698,223±180,357	±256,752	1579,53	1574,88; 3012,88
ДС	Скрининг	0,00677±0,00659	0,00101	4,866±1,800	-0,360	3,5	3,1; 4,95
	Неделя 52	0,00778±0,00957	±0,00306	4,506±5,004	±4,504	1,8	1,15; 4,39

Примечание: * Δ — изменение относительно исходного уровня; ГАГ — глюкозамингликаны; ГС — гепарансульфат; ДС — дерматансульфат; СМЖ — спинномозговая жидкость.

Таблица 3 — Изменение объема движений в крупных суставах на Неделе 52 по сравнению с исходными значениями у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа, получавших 3 мг/кг веренафуспа альфа

Функция сустава	Левый сустав (Mean±SD)	Правый сустав (Mean±SD)
Плечевые суставы		
Сгибание	0,000±0,000°	1,000±3,606°
Разгибание	10,000±17,321°	11,667±12,583°
Отведение	6,667±11,547°	(-1,667±7,63°)
Тазобедренные суставы		
Сгибание	1,667±2,887°	(-1,667±7,638°)
Разгибание	1,667±2,887°	0,000±5,000°
Отведение	(-1,667±2,887°)	(-1,000±3,606°)
Локтевые суставы		
Сгибание	3,333±5,774°	3,333±5,774°
Разгибание	(-8,333±7,638°)	(-5,000±5,000°)
Коленные суставы		
Сгибание	3,333±5,774°	3,333±5,774°
Разгибание	0,000±0,000°	0,000±0,000°

Анализ уровня ГАГ показал, что через 1 год терапии исследуемым препаратом отмечалась тенденция к снижению уровня ГС и ДС в СМЖ после увеличения дозы до 3 мг/кг на неделю 6. На Неделе 52 снижение уровня ДС отмечено у 2 (66,6%) из 3 пациентов в диапазоне 17,19–80,96% (Рис. 4).

Снижение уровня ГС в СМЖ наблюдалось у 2 (66,6%) из 3 пациентов и составило у одного пациента 23,30%, у второго — 48,95% относительно исходного уровня (Неделя 1), начиная с 10 недели после достижения дозы 3 мг/кг. Концентрация

ГС у этих пациентов к концу периода лечения (Неделя 52) была сопоставима с данными субъектов без МПС II, у которых медиана концентрации ГС составила 1290,9 нг/мл (Рис. 5).

Анализ параметров эффективности препарата веренафуспа альфа

Динамика объема движений в крупных суставах характеризовалась стабилизацией и/или улучшением моторики. Поддержание стабильного состояния или тенденция увеличения объема

движений в крупных суставах через 52 недели терапии исследуемым препаратом наблюдалась по показателям гониометрии в плечевых, тазобедренных, локтевых и коленных суставах. Незначимая тенденция снижения объема движений через 52 недели терапии была зафиксирована при отведении правого плечевого сустава, при сгибании правого тазобедренного сустава и отведении левого и правого тазобедренных суставов, при разгибании левого локтевого сустава (табл. 3).

Динамика соматических проявлений МПС II характеризовалась тенденцией прироста дистанции ходьбы по результатам 6МТ на $76,067 \pm 83,561$ м ($p=0,25$) в исследуемой когорте пациентов на 52 неделе.

Через 52 недели терапии исследуемым препаратом отмечены тенденции к снижению объема печени на $42,500 \pm 218,496$ см³, объема селезенки на $24,350 \pm 9,405$ см³ и массы миокарда левого желудочка на $15,333 \pm 43,016$ г (~9%; $p=1,0$) относительно исходного уровня. Средние показатели ФЖЕЛ и ОФВ1 статистически значимо не менялись и составили 2,63 л и 1,5 л на неделе 52 соответственно.

Анализ параметров безопасности препарата веренафусп альфа

Общая характеристика параметров безопасности. Было зарегистрировано 9 эпизодов НЯ у 100% пациентов. НЯ были зарегистрированы в классах систем органов инфекции и инвазии (100%), нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (66,7%), нарушения со стороны сердца (33,3%) и желудочно-кишечные нарушения (33,3%); у всех пациентов НЯ имели степень тяжести 1 (легкая).

Явлений гипогликемии в период лечения в течение 52 недель при еженедельном внутривенном введении исследуемого препарата GNR-055 не выявлено. 77,8% зарегистрированных НЯ завершились выздоровлением, для большинства из которых (66,7%) не потребовалась лекарственная терапия.

Нежелательные реакции. Эпизоды НР отмечались у 1 (33,3%) пациента. Все три зарегистрированных НР относились к инфузионным реакциям и характеризовались возникновением 1 (33,3%) эпизода пароксизмальной тахикардии и 2 (66,7%) эпизодов тошноты. Все зарегистрированные в анализируемый период инфузионные реакции (100,0%) полностью разрешились без применения лекарственной терапии. Данные инфузионные реакции наблюдались в течение первых 2-х месяцев от начала терапии исследуемым препаратом и не требовали изменения режима его введения.

Анализ иммуногенности. АЛА к идурсульфазе на скрининге до введения исследуемого препарата выявлялись у 2 пациентов, а на неделе 52 —

у 3 пациентов, что свидетельствует о развитии *de novo* АЛА на фоне терапии веренафуспом альфа — у 1 пациента.

Профиль безопасности веренафуспа альфа соответствовал описанному для гибридных белков на основе идурсульфазы и включал преимущественно контролируемые НЯ легкой и умеренной степени тяжести, среди которых отмечалось только три НР в виде преходящих инфузионных реакций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ассимиляция научных знаний в сфере клеточно-молекулярных механизмов формирования МПС II и современных биотехнологических достижений привела к разработке рекомбинантных аналогов фермента I2S. Внедрение в клиническую практику идурсульфазы существенно улучшило прогноз у пациентов с МПС II [12], однако существенным ограничением используемой ФЗТ является неспособность проникать через ГЭБ и влиять на течение нейродегенеративного процесса, развивающегося у большей части пациентов. В настоящее время разрабатываются препараты для лечения нейропатической формы МПС II, действующие по принципу «Троянского коня» и использующие эндогенные рецепторы на клетках ГЭБ для доставки фермента в мозг (в Японии в 2021 году зарегистрирован препарат IZCARGO® на основе идурсульфазы и трансферринового рецептора) [14]. Исследуемый веренафусп альфа (Клотилия®, АО «ГЕНЕРИУМ») представляет собой лекарственное средство, содержащее фермент идурсульфазу, ковалентно связанную с Fab-фрагментом антитела к инсулиновому рецептору, для доставки ФЗТ в ткани ЦНС. Аналогично действующему веществу препарата Элапраза®, мембранные маннозо-6-фосфатные рецепторы используются для интернализации фермента в ткани, при этом ожидается улучшенное распределение веренафуспа альфа за счет благоприятного профиля распределения эндогенного инсулинового рецептора в тканях основных органов.

Доклинические исследования продемонстрировали эффективность веренафуспа альфа на животной модели МПС II. Препарат успешно проникал через ГЭБ приматов (0,56–1,09 нг эквивалентно нг вещества/на г ткани в различных отделах мозга), радиоактивно меченая идурсульфаза в большинстве отделов мозга не детектировалась [10].

Согласно представленным промежуточным результатам исследования IDB-MPS-II-III, фармакокинетический профиль веренафуспа альфа после многократного применения у взрослых пациентов с МПС II соответствует характеру распределения гибридных белков моноклональных антител с ферментом [7–9].

Результаты, полученные при проведении анализа первого этапа исследования IDB-MPS-II-III после 1 года терапии веренафуспом альфа, были сравнимы с данными, полученными при долгосрочном применении идурсульфазы в отношении уровня ГАГ в моче и сыворотке крови у пациентов с МПС II, ранее получавших стандартную ферментную заместительную терапию [15, 16].

Анализируя ФД биоаналогов идурсульфазы, ряд авторитетных источников опираются на снижение уровня ГАГ в моче пациентов с МПС II через год терапии [17–19]. Однако не у всех пациентов наблюдается снижение показателей ГАГ в моче в период первого года лечения идурсульфазой. Показано, что на протяжении первого года ФЗТ возможны колебания среднего изменения данного показателя от ~40 до 60% [20]. Более того, описано превышение верхней границы нормы для данного показателя у 31 (32,9%) из 94 пациентов через 3 года лечения идурсульфазой [16, 21], при этом уровень ГАГ в моче снижался от 362,0 мкг/мг креатинина на исходном уровне до 81,7 мкг/мг. Уменьшение эффективности ФЗТ по показателю ГАГ в моче может быть связано с выработкой антител к препарату, при этом влияние АЛА на клинические показатели эффективности и безопасности остается недоказанным [17, 22–24]. На выраженность динамики ГАГ также мог повлиять эффект применявшейся ранее ФЗТ у отдельных участников исследования. Продемонстрированная стабилизация почечной экскреции ГАГ на фоне применения веренафуспа альфа в исследовании IDB-MPS-II-III согласуется с данными литературы. Различия результатов в цитируемых исследованиях, вероятнее всего, обусловлены широким разбросом популяционных характеристик в статистически небольших выборках пациентов.

В нашем исследовании у одного пациента наблюдалось снижение уровня ГС в сыворотке крови на Неделе 52, составившее 37,04% от исходного уровня, снижение уровня ДС у двух пациентов составило 50,5% и 69,6% относительно исходного уровня.

Анализ уровня ГАГ в СМЖ показал, что через 1 год терапии исследуемым препаратом снижение уровня ГС и ДС отмечалось у 2 (66,6%) пациентов. На Неделе 52 снижение уровня ГС в СМЖ составило у одного пациента 23,30%, у второго — 48,95% относительно исходного уровня (неделя 1); снижение уровня ДС отмечалось у 2 (66,6%) из 3 пациентов в диапазоне 17,19–80,96%.

Предполагается, что накопление ГАГ, преимущественно фракции ГС, в паренхиме головного мозга приводит к развитию нейрокогнитивных нарушений при МПС II [25]. Установлено, что в СМЖ пациентов с МПС II

содержится более высокая концентрация ГС [16, 25, 26]. В исследовании С.J. Hendriksz и соавт. показано, что у здоровых добровольцев в зависимости от возраста средний уровень ГАГ в СМЖ ниже ~200 нг/мл и находится в диапазоне 50–70 нг/мл. Тогда как у больных с МПС II концентрация ГАГ в СМЖ повышена, в среднем $\geq 350,0$ нг/мл при отсутствии когнитивных нарушений, и $\geq 850,0$ нг/мл — у детей с нейропатической формой заболевания и наличием когнитивных расстройств [25]. В другом исследовании концентрация ГС в СМЖ составляла от 0,8 до 1,7 мкмоль/л у пациентов с МПС II без когнитивных нарушений и от 2,3 до 4,3 мкмоль/л у пациентов с МПС II и когнитивными нарушениями [26]. Следовательно, мониторинг уровня ГС в СМЖ дает информацию о степени поражения нервной системы у пациентов с МПС II и может служить объективным параметром оценки эффективности лечения [27].

Анализ уровня ГАГ в СМЖ продемонстрировал снижение ГС на 52 неделе у большинства пациентов первого этапа исследования IDB-MPS-II-III. При этом динамика средних значений ГС в СМЖ была статистически незначима, вероятно, в связи с малым объемом выборки и наличием ненейропатической формы заболевания, но медианный уровень ГС на неделе 52 был сопоставим с данными пациентов схожего возраста без МПС II.

Анализ результатов исследования IDB-MPS-II-III подтверждает способность веренафуспа альфа преодолевать ГЭБ. Наблюдавшаяся тенденция к снижению ГАГ в СМЖ указывает на способность препарата доставлять идурсульфазу в ткани головного мозга и подавлять накопление патологического субстрата в ЦНС. Таким образом, снижение ГАГ в СМЖ, наблюдавшееся в нашем исследовании, может отражать катаболическую активность веренафуспа альфа.

Другой зарегистрированный препарат ФЗТ, способный доставлять идурсульфазу в составе гибридного белка в ЦНС (IZCARGO®, JCR Pharmaceuticals), использует трансферриновый рецептор в качестве мишени на поверхности клеток ГЭБ. Минимальное присутствие рецептора в клетках мышечной ткани периферических органов предположительно могло стать причиной наблюдавшегося ограниченного терапевтического эффекта этого препарата на опорно-двигательный аппарат и сердечную функцию у пациентов МПС II [8]. Представленные промежуточные результаты изучения веренафуспа альфа, использующего в качестве мишени широко распространенный в ЦНС и периферических тканях инсулиновый рецептор, могут свидетельствовать о высокой эффективности препарата, в т.ч. при сравнении

с описанными в литературе результатами клинических исследований препаратов стандартной ФЗТ [28–30]. Так, согласно анализу НОС ($n=94$), годовой курс терапии препаратами идурсульфазы обеспечивает стабилизацию большинства соматических проявлений МПС II [16, 30]. Показано, что дистанция, пройденная по результатам 6МТ, увеличивается на 10,9% при введении идурсульфазы в дозе 0,5 мг/кг и на 27,9% при введении идурсульфазы в дозе 1,5 мг/кг в течение года [20]. В нашем исследовании еженедельное в/в введение веренафуса альфа взрослым пациентам ассоциировалось с тенденцией увеличения дистанции по результатам 6МТ на ~15% ($p=0,250$). Увеличение мобильности пациентов согласуется с зарегистрированным расширением (и / или стабилизацией) диапазона движений в крупных суставах после года терапии веренафусом альфа.

Согласно показателям спирометрии и Эхо-КГ, курс терапии веренафусом альфа обеспечил контроль функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. По данным литературы через год лечения препаратами на основе рекомбинантной идурсульфазы функциональные показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем стабилизируются или отмечается тенденция к улучшению [18, 20, 21].

Описанное в литературе влияние идурсульфазы на размеры печени и селезенки заключается в снижении показателей у взрослых пациентов в среднем на треть или стабилизации объема органов при отсутствии гепатомегалии на момент начала терапии [16, 18, 30]. В исследовании IDB-MPS-II-III во взрослой популяции зарегистрирована тенденция к уменьшению размеров органов, которая, однако, не достигла уровня статистической значимости, наиболее вероятно, в связи с малым объемом выборки. Следует отметить отсутствие органомегалии на начальном этапе исследования IDB-MPS-II-III, поскольку включались ранее леченные пациенты.

Таким образом, при еженедельном в/в введении веренафуса альфа в течение года у взрослых пациентов сохранялся контроль уровня ГАГ в моче и крови и отмечалась тенденция к снижению концентрации ГС и ДС в СМЖ, что может свидетельствовать о способности веренафуса альфа проникать в ЦНС и оказывать терапевтическое действие на симптомы неврологических проявлений заболевания.

Профиль безопасности веренафуса альфа в исследовании IDB-MPS-II-III соответствовал описанному для препаратов на основе рекомбинантной идурсульфазы [16, 31, 32]. Зарегистрированные в исследовании НЯ/НР имели легкую или среднюю степень тяжести, предсказуемый спектр и легко контролировались.

В исследовании IDB-MPS-II-III частота инфузионных реакций у взрослых пациентов, составила 33,3% и была сопоставимой с оценками НОС (31,7%) [32].

Лечение веренафусом альфа в течение года ассоциировалось с появлением *de novo* АЛА к идурсульфазе у 1 (33,3%) пациента, что сопоставимо с данными других исследователей. При этом у 2 (66,7%) других пациентов АЛА выявлялись еще на скрининге, вероятно, к препаратам предшествующей ФЗТ. Так, в опорном КИ фазы II/III по оценке идурсульфазы на протяжении 53 недель терапии АЛА к препарату вырабатывались у ~50% пациентов [21]. Анализ данных 15 КИ в рамках систематического обзора установил частоту развития нейтрализующих АЛА в диапазоне 15,9–53,6%, [22]. Исследователи придерживаются мнения, что продукция АЛА не зависит от возраста и продолжительности лечения, а, вероятно, является маркером генотипа. Считается, что присутствие антител не является фактором, определяющим клинические исходы [22]. Выявленные АЛА не влияли на эффективность проводимой терапии.

Таким образом, в анализируемый период исследования веренафус альфа продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

Ограничения исследования

Единообразие исходных характеристик участников исследования и малый размер выборки в связи с орфанным характером заболевания существенно повышают вероятность недооценки реального клинического эффекта при статистической интерпретации результатов. Результаты исследования IDB-MPS-II-III ограничены временным диапазоном в 52 недели. Продолжение данного клинического исследования, а также проведение дополнительных клинических и наблюдательных исследований с участием большего числа пациентов и увеличением продолжительности наблюдения повысит репрезентативность результатов применения веренафуса альфа у пациентов с МПС II.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты промежуточного анализа применения веренафуса альфа (Клотилия®, АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) у взрослых пациентов с МПС II на 1 этапе клинического исследования II–III фазы продемонстрировали характерные параметры ФК и способность обеспечивать фармакодинамический контроль метаболизма ГАГ, в том числе в ЦНС. Исследование подтвердило способность веренафуса альфа проникать через ГЭБ и уменьшать накопление ГАГ в ЦНС, что имеет важное значение для предупреждения развития нейродегенерации.

В анализируемый период веренафусп альфа продемонстрировал стабилизацию и/или улучшение соматических симптомов по показателям спирометрии, эхокардиографии, БМТ, диапазона движений в крупных суставах, размеров печени и селезенки, сопоставимые по эффективности с результатами лечения пациентов, ранее получавших ФЗТ идурсульфазой. Установлен

благоприятный профиль безопасности веренафуспа альфа.

Продолжение данного исследования и проведение новых исследований с включением большего числа пациентов позволят получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности веренафуспа альфа в разных возрастных группах пациентов с МПС II.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Статья опубликована по результатам исследования, проводившегося при поддержке АО «ГЕНЕРИУМ».

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают признательность сотрудникам АО «ГЕНЕРИУМ» Р.А. Хамитову, Р.Р. Шукурову, О.А. Марковой, С.Б. Коротковой и Е.В. Решетник за помощь в организации и проведении данной научно-исследовательской работы, а также консультативную помощь при подготовке статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, С.В. Тришина, Е.С. Габитова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.А. Каркашадзе — проведение исследования, обработка данных и интерпретация результатов; Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова — организация исследования, анализ данных, анализ и подбор литературных источников, написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Zanetti A., Tomanin R. Targeting Neurological Aspects of Mucopolysaccharidosis Type II: Enzyme Replacement Therapy and Beyond // *BioDrugs*. – 2024. – Vol. 38, No. 5. – P. 639–655. DOI: 10.1007/s40259-024-00675-0
- Scarpa M., Almássy Z., Beck M., Bodamer O., Bruce I.A., De Meirleir L., Guffon N., Guillén-Navarro E., Hensman P., Jones S., Kamin W., Kampmann C., Lampe C., Lavery C.A., Teles E.L., Link B., Lund A.M., Malm G., Pitz S., Rothera M., Stewart C., Tyłki-Szymańska A., van der Ploeg A., Walker R., Zeman J., Wraith J.E.; Hunter Syndrome Europea Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease // *Orphanet J Rare Dis*. – 2011. – Vol. 6. – P. 72. DOI: 10.1186/1750-1172-6-72
- Muenzer J., Jones S.A., Tyłki-Szymańska A., Harmatz P., Mendelsohn N.J., Guffon N., Giugliani R., Burton B.K., Scarpa M., Beck M., Jangelind Y., Hernberg-Stahl E., Larsen M.P., Pulles T., Whiteman D.A.H. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry // *Orphanet J Rare Dis*. – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 82. DOI: 10.1186/s13023-017-0635-z
- Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Семячкина А.Н., Вашакмадзе Н.Д., Гамзатова А.И., Михайлова С.В., Күцев С.И. Современные подходы к лечению синдрома Хантера // *Педиатрическая фармакология*. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 324–332. DOI: 10.15690/pf.v15i4.1947
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Ревуненков Г.В., Лобжанидзе Т.В., Бабайкина М.А. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии // *Вопросы современной педиатрии*. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 485–490. DOI: 10.15690/vsp.v18i6.2070
- Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные возможности выбора ферментной заместительной терапии синдрома Хантера» // *Педиатрическая фармакология*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 324–326. DOI: 10.15690/pf.v18i4.2247
- Giugliani R., Giugliani L., de Oliveira Poswar F., Donis K.C., Corte A.D., Schmidt M., Boado R.J., Nestrasil I., Nguyen C., Chen S., Pardridge W.M. Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis Type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-*iduronidase fusion protein (valanafusp alpha)*: an open label phase 1–2 trial. *Orphanet J Rare Dis*. – 2018. Vol. 5, No. 13(1). – P. 110. DOI: 10.1186/s13023-018-0849-8
- Okuyama T., Eto Y., Sakai N., Nakamura K., Yamamoto T., Yamaoka M., Ikeda T., So S., Tanizawa K., Sonoda H., Sato Y. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II // *Mol Ther*. – 2021. – Vol. 29, No. 2. – P. 671–679. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.09.039
- Okuyama T., Eto Y., Sakai N., Minami K., Yamamoto T., Sonoda H., Yamaoka M., Tachibana K., Hirato T., Sato Y. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial // *Mol Ther*. – 2019. – Vol. 27, No. 2. – P. 456–464. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.12.005
- Gusarova V.D., Smolov M.A., Lyagoskin I.V., Degterev M.B., Rechetnik E.V., Rodionov A.V. Pantyushenko M.S., Shukurov R.R. Characterization of a HIR-Fab-IDS, Novel

- Iduronate 2-Sulfatase Fusion Protein for the Treatment of Neuropathic Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome) // *BioDrugs*. – 2023. – Vol. 37, No. 3. – P. 375–395. DOI: 10.1007/s40259-023-00590-w
11. Смолярчук Е.А., Сологова С.С., Бушманова А.В., Асадова Г.З., Савостина И.Д., Хамитов Р.А., Шукуров Р.Р., Лягоскин И.В., Маркова О.А., Борозинец А.Ю. Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики веренафуспа альфа у здоровых добровольцев: результаты открытого мультикогортного исследования I фазы // *Терапевтический архив*. – 2025. – Т. 97, № 12. – С. 1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203550
 12. Muenzer J., Gucsavas-Calikoglu M., McCandless S.E., Schuetz T.J., Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Mol Genet Metab*. – 2007. – Vol. 90, No. 3. – P. 329–337. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001
 13. Buchinskaia N.V., Zakharova E.Y., Yulia S.K., Anastasia O.V., Skitchenko R.K., Aleksandr M.N., Kurilova V.I., Maximova Y.V., Aksyanova K.F., Bakulina E.G., Kononenko N.I., Osipova E.V., Kostik M.M., Kutsev S.I. Epidemiology of Mucopolysaccharidosis Type II According to the Register of the Russian Federation // *Turk Arch Pediatr*. – 2025. – Vol. 60, No. 1. – P. 41–47. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2025.24158
 14. Yamamoto R., Kawashima S. [Pharmacological property, mechanism of action and clinical study results of Pabinafusp Alfa (Genetical Recombination) (IZCARGO® I.V. Infusion 10 mg) as the therapeutic for Mucopolysaccharidosis type-II (Hunter syndrome)] // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. – 2022. – Vol. 157, No. 1. – P. 62–75. Japanese. DOI: 10.1254/fpj.21080
 15. Sohn Y.B., Yang A., Kim M.S., Kim J., Kim J.S., Oh Y., Jin D.K. Efficacy and safety of idursulfase beta in the treatment of mucopolysaccharidosis II: A phase-3, 2-part study compared with a historical placebo cohort // *Genet Med*. – 2025. – Vol. 27, No. 8. – P. 101460. DOI: 10.1016/j.gim.2025.101460
 16. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Giugliani R., Harmatz P., Martin R., Ramaswami U., Vellodi A., Wraith J.E., Cleary M., Gucsavas-Calikoglu M., Puga A.C., Shinawi M., Ulbrich B., Vijayaraghavan S., Wendt S., Conway A.M., Ross A., Whiteman D.A., Kimura A. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome // *Genet Med*. – 2011. – Vol. 13, No. 2. – P. 95–101. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181fea459 Erratum in: *Genet Med*. – 2013. – Vol. 15, No. 10. – P. 849.
 17. Broomfield A., Davison J., Roberts J., Stewart C., Hensman P., Beesley C., Tylee K., Rust S., Schwahn B., Jameson E., Vijay S., Santra S., Sreekantam S., Ramaswami U., Chakrapani A., Raiman J., Cleary M.A., Jones S.A. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England // *Mol Genet Metab*. – 2020. – No. 129(2). – P. 98–105. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.07.016
 18. Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y., Ida H., Tanaka T., Cox G.F., Eto Y., Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II) // *Mol Genet Metab*. – 2010. – Vol. 99, No. 1. – P. 18–25. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
 19. Tomanin R., Zanetti A., D'Avanzo F., Rampazzo A., Gasparotto N., Parini R., Pascarella A., Concolino D., Procopio E., Fiumara A., Borgo A., Frigo A.C., Scarpa M. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years // *Orphanet J Rare Dis*. – 2014. – Vol. 9. – P. 129. DOI: 10.1186/s13023-014-0129-1
 20. Barbier A.J., Bielefeld B., Whiteman D.A., Natarajan M., Pano A., Amato D.A. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase // *Mol Genet Metab*. 2013. – Vol. 110, No. 3. – P. 303–310. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.002
 21. Muenzer J., Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Harmatz P., Eng C.M., Vellodi A., Martin R., Ramaswami U., Gucsavas-Calikoglu M., Vijayaraghavan S., Wendt S., Puga A.C., Ulbrich B., Shinawi M., Cleary M., Piper D., Conway A.M., Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Genet Med*. – 2006. – Vol. 8, No. 8. – P. 465–473. DOI: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb Erratum in: *Genet Med*. – 2006. – Vol. 8, No. 9. – P. 599.
 22. Al-Hertani W., Pathak R.R., Evuarherhe O., Carter G., Schaeffer-Koziol C.R., Whiteman D.A.H., Wright E. Intravenous Idursulfase for the Treatment of Mucopolysaccharidosis Type II: A Systematic Literature Review // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25, No. 16. – P. 8573. DOI: 10.3390/ijms25168573
 23. Lampe C., Bosserhoff A.K., Burton B.K., Giugliani R., de Souza C.F., Bittar C., Muschol N., Olson R., Mendelsohn N.J. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series // *J Inher Metab Dis*. – 2014. – Vol. 37, No. 5. – P. 823–829. DOI: 10.1007/s10545-014-9686-7
 24. Ueda K., Hokugo J. Safety and efficacy of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome): a post-marketing study in Japan // *Expert Opin Drug Saf*. – 2020. – Vol. 19, No. 7. – P. 891–901. DOI: 10.1080/14740338.2020.1751120 Erratum in: *Expert Opin Drug Saf*. – 2020. – Vol. 19, No. 7. P. i-iii. DOI: 10.1080/14740338.2020.1785225
 25. Hendriks C.J., Muenzer J., Vanderver A., Davis J.M., Burton B.K., Mendelsohn N.J., Wang N., Pan L., Pano A., Barbier A.J. Levels of glycosaminoglycans in the cerebrospinal fluid of healthy young adults, surrogate-normal children, and Hunter syndrome patients with and without cognitive impairment // *Mol Genet Metab Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 103–106. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2015.11.001
 26. Hendriks C.J., Muenzer J., Burton B.K., Pan L., Wang N., Naimy H., Pano A., Barbier A.J. A Cerebrospinal Fluid Collection Study in Pediatric and Adult Patients With Hunter Syndrome // *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. – 2015. – Vol. 3. DOI: 10.1177/2326409815595821
 27. Giugliani R., de Siqueira A.C.M., Santos E.S., Leão E.K.E.A., Carvalho G.D.S., Santos M.L.S.F., Raskin S., Martins A.M. Heparan sulfate in cerebrospinal fluid as a biomarker to assess disease severity and for treatment monitoring in patients with Mucopolysaccharidosis Type II: a position statement // *Orphanet J Rare Dis*. – 2024. – Vol. 19, No. 1. – P. 436. DOI: 10.1186/s13023-024-03463-9
 28. Parini R., Rigoldi M., Tedesco L., Boffi L., Brambilla A.,

- Bertoletti S., Boncimino A., Del Longo A., De Lorenzo P., Gaini R., Gallone D., Gasperini S., Giussani C., Grimaldi M., Grioni D., Meregalli P., Messinesi G., Nichelli F., Romagnoli M., Russo P., Sganzerla E., Valsecchi G., Biondi A. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients // *Mol Genet Metab Rep.* – 2015. – Vol. 3. – P. 65–74. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2015.03.011
29. Whiteman D.A., Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future // *Drug Des Devel Ther.* – 2017. – Vol. 11. – P. 2467–2480. DOI: 10.2147/DDDT.S139601
30. Muenzer J., Giugliani R., Scarpa M., Tylki-Szymańska A., Jęgo V., Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS) // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 161. DOI: 10.1186/s13023-017-0712-3
31. Sohn Y.B., Cho S.Y., Park S.W., Kim S.J., Ko A.R., Kwon E.K., Han S.J., Jin D.K. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Orphanet J Rare Dis.* – 2013. – Vol. 8. – P. 42. DOI: 10.1186/1750-1172-8-42
32. Burton B.K., Whiteman D.A.; HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS) // *Mol Genet Metab.* – 2011. – Vol. 103, No. 2. – P. 113–120. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.02.018

АВТОРЫ

Лукина Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ Гематологии Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8774-850X. E-mail: elenalukina02@gmail.com

Пономарев Родион Викторович — кандидат медицинских наук, руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ Гематологии Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1218-0796. E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com

Тришина Светлана Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики педиатрии ФГАУ ВО ЗКФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского. ORCID ID: 0000-0003-3489-2759. E-mail: S_Tresha@mail.ru

Габитова Елена Сергеевна — специалист кафедры пропедевтики педиатрии ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского. ORCID ID: 0009-0009-8891-7713. E-mail: helen_gabi@mail.ru

Вашакмадзе Нато Джумберовна — доктор

медицинских наук, заведующий отделом орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8320-2027. E-mail: nato-nato@yandex.ru

Каркашадзе Георгий Арчилович — кандидат медицинских наук, руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID ID: 0000-0002-8540-3858. E-mail: karkga@mail.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель наук РФ заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ Педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID ID: 0000-0002-2209-7531. E-mail: leylya.s.namazova@gmail.com

УДК 575.21



Терапевтический потенциал HSP70 в коррекции когнитивного дефицита и его влияние на образование бета-амилоида при болезни Альцгеймера

Е.В. Кузубова, Ю.В. Степенко, А.И. Радченко, А.О. Румянцева, М.А. Ржевская, А.А. Апостол, Н.С. Жунусов, А.Ю. Адонина, Е.Б. Артюшкова, О.С. Гудырев, Л.В. Корокина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

E-mail: 1015artek1015@mail.ru

Получена 17.09.2025

После рецензирования 15.12.2025

Принята к печати 20.01.2026

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется прогрессирующим накоплением бета-амилоида и нарушением когнитивных функций. Существующие методы лечения недостаточно эффективны, что требует поиска новых терапевтических стратегий, направленных на ключевые патогенетические механизмы.

Цель. Исследовать терапевтический потенциал внутриклеточной и внеклеточной форм белка теплового шока HSP70 для коррекции когнитивного дефицита и снижения амилоидной нагрузки при БА.

Материалы и методы. Исследование выполняли на трансгенных мышах линии APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg, моделирующих БА, и созданных на их основе линиях, экспрессирующих внутриклеточную (Tg_h) или внеклеточную (Tg_h_mod) формы человеческого HSP70. Для оценки когнитивных функций применяли поведенческие тесты: Открытое поле, Распознавание нового объекта, У-лабиринт, Лабиринт Барнса. Амилоидную нагрузку оценивали гистологическим методом.

Результаты. Внеклеточная форма HSP70 (Tg_h_mod) значительно снижала амилоидную нагрузку на 37% ($p=0.0033$) и демонстрировала выраженное когнитивное улучшение — на 40–45% в тестах У-лабиринт и Лабиринт Барнса, тогда как внутриклеточная форма (Tg_h) уменьшала амилоидоз на 23,6% ($p=0,0273$), но не показывала значимого восстановления памяти. Полученные результаты указывают на то, что нейропротекторный эффект внеклеточного HSP70, вероятно, опосредован не только шаперонной активностью, но и дополнительными механизмами, критически важными для синаптической функции.

Заключение. Впервые проведено сравнительное исследование эффективности внутриклеточной и внеклеточной форм HSP70 в коррекции как молекулярных, так и поведенческих нарушений в модели БА. Установлено, что модифицированная форма HSP70 обладает терапевтическим потенциалом. HSP70, особенно его внеклеточная форма, является перспективной мишенью для разработки терапии БА, оказывая комплексное воздействие на патологию амилоида и когнитивные функции.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; HSP70; амилоидные бляшки; когнитивные функции; нейропротекция

Список сокращений: БА — Болезнь Альцгеймера; A β — бета-амилоида; APP/PS1 — APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg; Tg_h_mod — C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+mod; Tg_h — C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+; HSPA1A — человеческий белок HSP70; WT — беспородные мыши; ИП — индекс предпочтения; ИД — индекс дискриминации.

Для цитирования: Е.В. Кузубова, Ю.В. Степенко, А.И. Радченко, А.О. Румянцева, М.А. Ржевская, А.А. Апостол, Н.С. Жунусов, А.Ю. Адонина, Е.Б. Артюшкова, О.С. Гудырев, Л.В. Корокина. Терапевтический потенциал HSP70 в коррекции когнитивного дефицита и его влияние на образование бета-амилоида при болезни Альцгеймера. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):97-108. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-97-108

© Е.В. Кузубова, Ю.В. Степенко, А.И. Радченко, А.О. Румянцева, М.А. Ржевская, А.А. Апостол, Н.С. Жунусов, А.Ю. Адонина, Е.Б. Артюшкова, О.С. Гудырев, Л.В. Корокина, 2026

For citation: E.V. Kuzubova, Yu.V. Stepenko, A.I. Radchenko, A.O. Romyantseva, M.A. Rzhetskaya, A.A. Apostol, N.S. Zhunusov, A.Y. Adonina, E.B. Artyushkova, O.S. Gudyrev, L.V. Korokina. Therapeutic potential of HSP70 in correcting cognitive deficits and its effect on beta-amyloid formation in Alzheimer's Disease. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):97-108. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-97-108

Therapeutic potential of HSP70 in correcting cognitive deficits and its effect on beta-amyloid formation in Alzheimer's Disease

E.V. Kuzubova, Yu.V. Stepenko, A.I. Radchenko, A.O. Rumyantseva, M.A. Rzhetskaya, A.A. Apostol, N.S. Zhunusov, A.Y. Adonina, E.B. Artyushkova, O.S. Gudyrev, L.V. Korokina

Belgorod National Research University,
85 Pobedy Str., Belgorod, Russia, 308015

E-mail: 1015artek1015@mail.ru

Received 17 Sep 2025

After peer review 15 Dec 2025

Accepted 20 Jan 2026

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the progressive accumulation of beta-amyloid and impaired cognitive function. Existing treatments are not effective enough, it's necessary to search for new therapeutic strategies targeting key pathogenetic mechanisms.

The aim. To investigate the therapeutic potential of intracellular and extracellular forms of heat shock protein HSP70 for correcting cognitive deficits and reducing amyloid load in AD.

Materials and methods. The study was performed on APPswe/PS1dE9/Blg transgenic mice, modeling AD, and lines created on their basis expressing intracellular (Tg_h) or extracellular (Tg_h_mod) forms of human HSP70. Behavioral tests were used to assess cognitive functions: Open Field, Novel Object Recognition, Y-maze, Barnes Maze. Amyloid load was assessed by histological method.

Results. The extracellular form of HSP70 (Tg_h_mod) significantly reduced amyloid load by 37% ($p = 0.0033$) and demonstrated marked cognitive improvement — by 40–45% in the Y-maze and Barnes Maze tests, whereas the intracellular form (Tg_h) reduced amyloidosis by 23.6% ($p = 0.0273$) but did not show significant memory recovery. The results indicate that the neuroprotective effect of extracellular HSP70 is likely mediated not only by chaperone activity but also by additional mechanisms critical for synaptic function.

Conclusion. A comparative study of the effectiveness of intracellular and extracellular forms of HSP70 in correcting both molecular and behavioral disorders in an AD model was conducted for the first time. It was found that the modified form of HSP70 has therapeutic potential. HSP70, especially its extracellular form, is a promising target for the development of AD therapy, providing a comprehensive effect on amyloid pathology and cognitive functions.

Keywords: Alzheimer's disease; HSP70; amyloid plaques; cognitive functions; neuroprotection

Abbreviations: AD — Alzheimer's disease; A β — beta-amyloid; APP/PS1 — APPswe/PS1dE9/Blg; Tg_h_mod — C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+mod; Tg_h — C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+; HSPA1A — human protein HSP70; WT — wild-type mice; IP — preference index; ID — discrimination index.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) остаётся наиболее распространённой причиной деменции в мире, представляя собой серьёзную медико-социальную проблему. В основе ее патогенеза лежит накопление в головном мозге внеклеточных сенильных бляшек, состоящих из бета-амилоида (A β) и внутринейрональных нейрофибрилярных клубков из гиперфосфорилированного тау-белка. Эти процессы запускают каскад нейродегенеративных изменений, включая синаптическую дисфункцию, хроническое нейровоспаление и гибель нейронов, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему когнитивному дефициту [1].

Несмотря на прогресс в понимании молекулярных основ БА (амилоидная и тау-патология, нейровоспаление), большинство одобренных препаратов носят лишь симптоматический характер. Терапии, способной

существенно замедлить или остановить прогрессирование заболевания, на сегодняшний день не существует, что делает актуальным исследование подходов, направленных на ключевые звенья патогенеза, такие как нарушение протеостаза и накопление токсичных белковых агрегатов [2, 3].

В этой связи большое внимание уделяется поиску эндогенных нейропротекторных факторов, способных модулировать ключевые звенья заболевания. Одним из таких перспективных агентов является белок теплового шока 70 кДа — HSP70 [4, 5].

Белки теплового шока (HSP) участвуют в широком спектре процессов клеточного хозяйства, в том числе вновь синтезированный полипептид, рефолдинг метастабильных белков, сборка белковых комплексов, деградация неправильно свернутых белков и диссоциация белковых агрегатов. В нормальных условиях HSP составляют

5–10% от общего содержания клеточного белка и работают как интегрированная сеть для поддержания протеостаза [6]. В экстремальных условиях факторы транскрипции теплового шока активируются в ответ на стресс для смягчения, что приводит к транскрипции большого количества HSP. Основываясь на первичной функции молекулярного шаперона (они также участвуют во множестве процессов в эукариотических клетках), нарушение работы HSP связывают со многими заболеваниями [7, 8].

HSP90 / HSP70 играет важную роль в поддержании нормального физиологического состояния тау-белка, а также блокирует аномальное фосфорилирование и его накопление белка, участвует в патологическом процессе, связанном с белком тау и A β [9, 10].

При нейродегенеративных патологиях, таких как БА, болезнь Паркинсона и Хантингтона, HSP70 выступает основным защитным механизмом, корректируя сворачивание белков (включая α -синуклеин) и подавляя апоптоз, но в тоже время чрезмерная экспрессия может усугублять нейровоспаление через активацию TLR4 [11, 12]. Важно отметить, что HSP70 функционирует не только как внутриклеточный шаперон, но и как внеклеточный сигнальный медиатор, взаимодействуя с рецепторами (TLR2/4) и модулируя воспалительный ответ, что особенно значимо для долгоживущих нейронов, обеспечивая их устойчивость к стрессу и преждевременной гибели [13].

Часто HSP70 выделяется из клетки в условиях стресса и/или в трансформированных клетках. Согласно исследованиям, эндогенные HSP проявляют нейропротекторную активность на моделях болезни Хантингтона у грызунов [14].

ЦЕЛЬ. Определить воздействие внутриклеточного и внеклеточного HSP70 на накопление амилоидных бляшек в головном мозге и оценить влияние на когнитивные функции мышей с помощью комплекса поведенческих тестов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования и условия содержания животных выбирали согласно рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33. В работе использовали половозрелых мышей. Начиная с 17 недели был проведён поведенческий скрининг для выявления нарушений краткосрочной и долгосрочной памяти с помощью следующих тестов: Открытое поле, Распознавание нового объекта, У-образный лабиринт, тест «Барнса». После окончания испытаний был проведён гистологический анализ накопления амилоидных бляшек в головном мозге.

Условия и продолжительность исследования

Экспериментальные и контрольные животные содержались в условиях беспатогенного вивария ФГАОУ ВО «Белгородского государственного национального исследовательского университета» (НИУ «БелГУ») в условиях искусственно регулируемого светового дня (12/12 часов) при температуре +22–26°C; имели свободный доступ к корму и воде. Исследование проводилось с января по сентябрь 2025 года.

Животные

В работе использовались следующие линии: APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg — сверхэкспрессирует кДНК мутантных генов APP и PSEN1 человека, линия C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+mod — экспрессирует с молоком модифицированный белок HSP70 человека (HSPA1A), C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+ — экспрессирует в клетках модифицированный белок HSP70 человека (HSPA1A). В эксперименте использовались скрещенные между собой линия APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg с линиями C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+mod (Tg_h_mod) и C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+ (Tg_h) ($n=11$). В качестве контроля использовались выщепленные из скрещиваний беспородные мыши (WT, $n=11$).

Этическая экспертиза

Работы с животными проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» от 01.04.2016 г. № 199н. Проведение исследования одобрено комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИУ «БелГУ» (экспертное заключение № 01-01и/24 от 09.01.2024 г.).

Тест «Открытое поле»

Исследуемое животное помещали в установку «Открытое поле» (НПК Открытая Наука, Россия) и регистрировали передвижения животного. Установка представляет собой квадратную камеру с основанием 50×50 см, выполненную из непрозрачного оргстекла. Оценку поведения животного проводили по одному параметру, характеризующему поведение мышей — двигательная активность. Программное обеспечение EthoVision (Noldus Information Technology, Нидерланды) позволяет автоматически получать показатели выбранных для анализа параметров: пройденную дистанцию, активность, среднюю скорость всех передвижений в см/сек. Каждое животное тестировали в течение 5 мин при 40 люксах (домашнее освещение) [15].

Тест «Распознавание нового объекта»

Простой поведенческий тест, основанный на врожденном исследовательском поведении грызунов. Тест разделен на три фазы: привыкание,

обучение/адаптация и фаза тестирования. В первый день теста животное помещали на пустую арену 50×50 см для изучения арены на 5 мин при 40 люксах. Второй день теста — адаптация — когда животное помещается в ту же арену с двумя одинаковыми объектами. На третий день — тестирование — животное помещали на арену с одним из знакомых предметов из предыдущей фазы и с одним новым предметом [16]. Регистрируются следующие показатели: количество походов к новому и старому объекту и время, проведённое возле них; индекс предпочтения (ИП), рассчитанный по формуле 1; и индекс дискриминации (ИД), рассчитанный по формуле 2.

$$\text{ИП} = \left(\frac{T_n}{T_c} + T_c \right) \times 100, \quad (1)$$

$$\text{ИД} = \frac{T_n - T_c}{T_n + T_c}, \quad (2)$$

где ИП — индекс предпочтения; ИД — индекс дискриминации; T_n — время изучение нового объекта; T_c — время изучение старого объекта.

Тест «Лабиринт Барнса»

Данное тестирование используется для исследования пространственного обучения и памяти животного. Установка (НПК Открытая Наука, Россия) представляет собой поле диаметром 122 см, которое содержит 40 отверстий диаметром 5 см, одно из которых является выходом (убежище). Дистальные визуальные сигналы представляют из себя 4 черно-белые картинки с различными фигурами и узорами, которые расположены в разных частях света: север, юг, запад, восток. Видеофиксация производится в течении 5 минут. Проводят измерения общей дистанции животного, скорость передвижения, нахождение выхода за отведённый период.

Тренировочные дни (1–4 сут): животное знакомится в течение 3 мин с окружающей его обстановкой и запоминает место нахождение «убежища». При этом у каждой мыши есть 4 попытки в день с интервалом 15 мин.

Тестовый день (5 сут): зона «убежища» закрывается заслонкой. Животное находится на арене в течении 5 минут, во время которых фиксируется время нахождения выхода, количество подходов и время нахождения в этой зоне [17].

У-лабиринт

Рабочую память оценивали с помощью теста «У-лабиринт» (НПК Открытая Наука, Россия) с размерами плеч 32,5×8,5×15 см (Д×Ш×В). Тест проводился при домашнем освещении (40 люкс). Мышам разрешалось исследовать два рукава лабиринта в течение 5 мин, при этом третий рукав был заблокирован. После 30-минутного перерыва между испытаниями было

проведено второе испытание, в ходе которого животным было позволено исследовать все три рукава в течение 5 мин. Запись о том, что мышь попала в рукав, регистрировалась, когда более половины тела мыши пересекало границу между двумя рукавами. Регистрировалось количество переходов и время, проведённое в каждом рукаве. Анализ проводился по двум сценариям — все 5 минут теста, либо первые 2 минуты «активного исследования» [18].

Приготовление гистологических препаратов

Животных подвергали терминальной анестезии, диссектировали мозг и фиксировали в растворе Карнуа (6 частей 96% этилового спирта, 3 части хлороформа, 1 часть ледяной уксусной кислоты) в течение 12 часов. Дегидратировали ткань последовательным проведением по этиловым спиртам с увеличивающейся концентрацией: 75% — 1 час, 96% (I) — 5 минут, 96% (II) — 45 минут, 100% (I) — 5 минут, 100% (II) — 45 минут. Далее инкубировали 30 минут в смеси 100% этиловый спирт–хлороформ (1:1), 1 час хлороформ (I), оставляли на ночь в хлороформе (II), после чего ткани пропитывали парафином (3 смены по 1 часу) при 60°C. Парафиновые срезы толщиной 8 мкм монтировали на предметные стекла с полилизинным покрытием.

Депарафинизировали срезы 20 мин в ксилоле, регидратировали последовательной инкубацией в этиловом спирте: 10 минут в 100%, 5 минут 95%, 5 минут 50%, далее трижды промывали в деионизованной воде по 5 минут. Срезы окрашивали раствором красителя Конго красный (0,5% Конго красного в 50% этиловом спирте) в течение 5 минут и дифференцировали в растворе 0,2% гидроксида калия в 80% этиловом спирте 1 минуту, промывали трижды в деионизованной воде по 5 минут и заключали при помощи монтирующей среды Glasseal (ООО «Лабико», Россия) [19].

Микроскопия образцов проводилась с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ti, оснащённого моторизованной подставкой. Панорамная визуализация срезов мозга мыши в режиме флуоресценции TRITC проводилась с помощью 10-кратного объектива с использованием программного обеспечения NIS Elements AR (версия 4.6), с объединением кадров в одно изображение, 10%-ным перекрытием и автоматической последующей обработкой. Полученные изображения были загружены в программное обеспечение QuPath (версия 0.5.1) для обнаружения и анализа агрегатов. Определение объекта проводилось на основе порогового значения яркости пятен амилоидной флуоресценции по отношению к базовой яркости

пятен в интактной ткани головного мозга. Морфометрические данные выражались в % площади бляшек/мм² коры головного мозга. После автоматического обнаружения объекта была проведена ручная проверка, чтобы исключить ложную идентификацию. С целью подтверждения воспроизводимости результатов два независимых исследователя также проводили ручные подсчёты [20].

Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили с помощью программы GraphPad Prism Software 8.0 («GraphPad Software Inc.», США). Данные представлены в формате $M \pm SD$. В зависимости от типа распределения признаков и равенства дисперсий значимость полученных результатов оценивали с применением параметрического (ANOVA, тест Тьюки) или непараметрического (U-критерия Манна-Уитни) критерия. Для выявления различий при межгрупповых сравнениях использовали непарный *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние HSP70 на локомоторную активность

Для оценки общей локомоторной активности использовали тест «Открытое поле». Как видно из рисунка 1 статистически значимых отличий между контрольной группой животных и экспериментальными не наблюдалось, что говорит об отсутствии нарушений локомоторной функции у животных, и даёт нам право сравнивать показатели дальнейших тестов без каких-либо поправок [21].

Так же в данном тесте мы можем проанализировать тревожные состояния животных — по показателям нахождения в центре, либо на периферии поля, — так как эти два показателя являются взаимно заменяемыми. Нами рассмотрены показатели времени нахождения на периферии и количество переходов в данную зону. Статистически значимых различий в количестве переходов между двумя секторами нет, но имеются различия между контрольной группой и группой APP/PS1 ($F(3, 35)=3,860; p=0,0391$).

Влияние HSP70 на формирование краткосрочной памяти

Для оценки долгосрочной памяти был проведён тест «Распознавание нового объекта». За распознавание объекта и запоминание нахождения его в пространстве отвечает периренальная кора, нарушения в её структуре или функция выражается в отсутствии интереса к новому объекту [22]. Так мы видим, что количество подходов к «новой» игрушке увеличивается при её замене через 24 ч после первого ознакомления с

игрушками практически у всех линий мышей кроме положительного контроля и двойных трансгенных животных Tg_h. Процент заинтересованности в новом объекте статистически достоверно снижался между группой WT и группами APP/PS1 и Tg_h ($F(7, 70)=1,782; p=0,0108$ и $p=0,0319$). Можно наблюдать достоверное отличие в ИП, который указывает на степень предпочтения незнакомого объекта. У групп отрицательного контроля и Tg_h mod он выше 50%, у группы APP/PS1 и Tg_h значимо отличается на 23 и 22% соответственно ($F(3, 34)=4,526; p=0,0204$ и $p=0,0209$) от контрольной группы. Схожая картина наблюдается и для ИД ($F(3, 42)=3,874; p=0,0368$ и $p=0,0435$), что говорит нам о снижении функций долгосрочной памяти и физиологических изменениях в периренальной коре.

Для еще одного подтверждения нарушений в гиппокампе был проведён тест на анализ патологий в формировании краткосрочной памяти «У-лабиринт».

На рисунке 3 представлены данные по предпочтению нового рукава для исследования. Исследовательская активность обусловлена врождённым любопытством грызунов, которые стремятся изучить не посещённые места. Мышь с неповреждённой рабочей памятью и, следовательно, неповреждёнными функциями префронтальной коры будет помнить ранее посещённые рукава и будет стремиться войти в менее посещаемый рукав. Память о пространственных ориентирах, которая определяется гиппокампом, также задействована в данном тесте путем открытия нового рукава через полчаса после изучения двух рукавов. Как видно из процентного соотношения времени, затраченного животными на исследование нового рукава, отрицательный контроль показывает типичную картину для здоровых мышей с преобладанием времени, затраченного на исследование нового (35%), по сравнению со старым рукавом (29%). Положительный контроль также показывает нам типичную картину для мышей с БА, когда суммарное время изучения нового рукава не превышает 20%. Экспериментальная линия Tg_h mod имеют схожую картину с отрицательным контролем, а Tg_h, хоть и имеет выраженное различие посещения нового рукава и старого, но отличается более смазанной картиной изучения как «старого», так и «нового» рукава и различается лишь по времени пребывания в рукаве «посадки» от времени нахождения в «новом» рукаве. Процент захода в новый рукав снижается у положительного контроля на 14% ($p=0,0398$) по сравнению с отрицательным контролем, а группа Tg_h снижается на 28% ($p=0,0099$). Показатели группы Tg_h mod статистически достоверно повысились по сравнению с группой Tg_h на 40% ($p=0,0156$).

Влияние HSP70 на формирование долговременной памяти

Тест Барнса измеряет показатели пространственного обучения и памяти. Тест основан на отвращении грызунов к открытым пространствам, что мотивирует испытуемого искать убежище. Первые 4 дня являются обучающими: для постановки правильной траектории у мышей в поиске «убежища» и уменьшение процента ошибок спрятаться в ложных укрытиях, для выработки данной траектории мыши используют визуальные подсказки. Латентное время нахождения платформы указывает на скорость обучаемости мышей. Как видно из рисунка 4 прогресс в обучении положительного контроля наблюдается только на третий день, далее наблюдали практически идентичные показатели, что указывает на отсутствие прогресса в запоминание нахождения платформы. Такая же картина наблюдалась и у группы Tg_h — как видно из графика, процесс обучения у обеих групп происходит практически идентично. Отрицательный контроль имеет типичную картину для здоровых мышей, где есть тенденция к обучаемости каждый последующий день. Тенденция уменьшения латентного времени нахождения платформы у группы Tg_h_mod схожа с отрицательным контролем, но имеются не статистически значимые отличия на третий и четвертый день. Скорость отрицательного контроля увеличивается с каждым днем обучения, а дистанция уменьшается, что полностью коррелирует с тенденциями уменьшения затраченного времени на нахождение платформы. У положительного контроля имеется обратная тенденция с увеличением скорости и дистанции в тесте и увеличении времени нахождения платформы, что говорит об отсутствии процесса обучаемости у данной линии мышей. У группы Tg_h следует отметить снижение общей дистанции и уменьшение скорости в тесте за счёт чего латентное время нахождения убежища практически не изменяется, но в совокупности полученных данных можно сделать вывод, что процесс обучения у данной линии животных выражен слабо. Линия Tg_h_mod имеет скачкообразное изменение скорости и общей дистанции во второй день и практически неизменное значение данных показателей в 3 и 4 дни обучения, при этом мы видим уменьшение латентного времени нахождения платформы. В совокупности всех данных можно сказать о наличии высокой обучаемости в ходе теста.

В пятый день теста мы исследовали также обучаемость и пространственную память. Латентный период у обеих экспериментальных групп имеет промежуточный результат и статистически не отличается от контроля. Количество заходов в зону убежища у

положительного и отрицательного контроля имеют статистическое отличие ($p=0,0409$). Показатель общего времени, проведенного в зоне «убежища» у группы положительного контроля, статистически значимо отличался от группы Tg_h_mod ($p=0,0184$) и от группы отрицательного контроля ($p=0,0020$). Относительно группы WT данный показатель практически не отличается у группы Tg_h, и увеличивается у группы Tg_h_mod на 45%.

Влияние HSP70 на образование амилоидных бляшек

Для подтверждения теории о замедлении развития БА, кроме исследования краткосрочной и долговременной памяти, проведён гистологический анализ в возрасте 5 месяцев амилоидных бляшек в коре и гиппокампе головного мозга мышей. Амилоидные скопления являются одним из ярких маркёров наличия данного заболевания, а их количество и площадь указывают на степень прогрессирования болезни. Обе исследуемые формы белка HSP70 достоверно снижали амилоидную нагрузку по сравнению с контрольной группой APP/PS1 в коре головного мозга (Рис. 5А). При этом внеклеточная форма HSP70 показала более выраженный эффект: разница средних рангов с контролем составила 10,00 ($p=0,0033$), тогда как для внутриклеточной формы этот показатель был равен 8,00 ($p=0,0273$). Критически важно, что прямое сравнение двух экспериментальных групп между собой не выявило статистически значимых различий (разница средних рангов -2,00, $p>0,9999$). Это указывает на то, что, хотя обе формы эффективны в уменьшении количества бляшек, их противодействие амилоидогенезу, вероятно, опирается на сходные или перекрывающиеся молекулярные механизмы.

Анализ распределения амилоидных отложений по размеру выявил избирательное и регион-специфичное действие HSP70. В коре головного мозга достоверное снижение под действием обеих форм белка наблюдалось исключительно в пуле мелких бляшек диаметром менее 100 мкм ($p=0,0104$ для внеклеточной и $p=0,0015$ для внутриклеточной формы). При этом между экспериментальными группами разница была незначима ($p=0,7061$). Количество бляшек среднего (100–500 мкм) и крупного (>500 мкм) размеров в коре статистически не отличалось ни от контроля, ни между собой. В гиппокампе картина была иной: внеклеточный HSP70 (Tg_h_mod) продемонстрировал наиболее выраженный эффект, значимо снизив количество как мелких бляшек (<100 мкм, $p=0,0013$), так и крупных конгломератов (>500 мкм, $p=0,028$). Внутриклеточная форма (Tg_h) в гиппокампе показала тенденцию к уменьшению мелких

отложенный ($p=0,0884$). Эти данные указывают, что нейропротекторный механизм, особенно для внеклеточного HSP70, может быть связан не только с общим снижением амилоидной нагрузки, но и с избирательным ингибированием ранних стадий агрегации (мелкие бляшки) в ключевой для памяти структуре — гиппокампе, что согласуется с лучшими когнитивными показателями именно в этой экспериментальной группе.

Оба варианта HSP70 (внеклеточный и внутриклеточный) значительно снижают амилоидную нагрузку по сравнению с контрольной группой APP/PS1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование демонстрирует комплексное нейропротекторное действие белка теплового шока HSP70 в контексте трансгенной модели БА. Полученные данные не только подтверждают ключевую роль HSP70 в поддержании протеостаза, но и выявляют принципиально важное различие в функциональных последствиях экспрессии его внутриклеточной и внеклеточной форм. Это различие ставит HSP70 в

ряд перспективных агентов с мультимодальным механизмом действия, что критически важно для разработки терапии сложных нейродегенеративных заболеваний.

Наиболее интригующим результатом работы является диссоциация между эффектом на нейропатологический маркер (амилоидные бляшки) и на когнитивный фенотип. Обе исследуемые формы HSP70 показали статистически значимое и сопоставимое снижение общей амилоидной нагрузки в коре головного мозга. Этот результат находится в полном согласии с канонической шапероновой функцией HSP70, заключающейся в предотвращении агрегации A β -пептида и стимуляции его клиренса, что также описано в литературе [23]. Однако детальный анализ распределения бляшек по размерам выявил важные нюансы: эффективное снижение наблюдалось преимущественно в пуле мелких бляшек (<100 мкм), что может указывать на ингибирование HSP70 ранних стадий агрегации A β или усиленный клиренс именно мелких, потенциально более токсичных олигомеров.

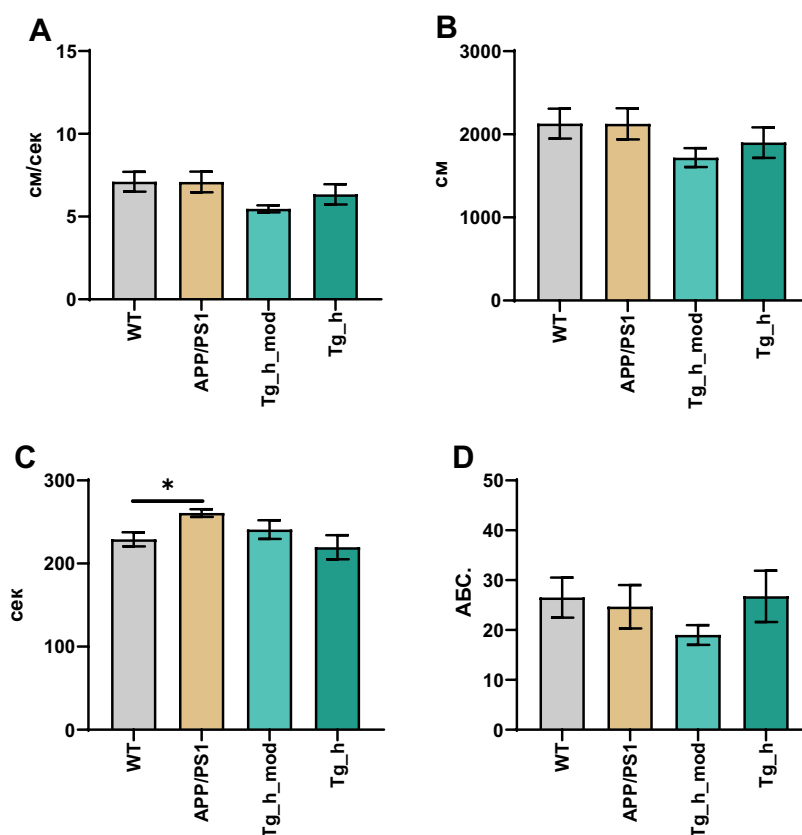


Рисунок 1 – Показатели в тесте «Открытое поле».

Примечание: А — скорость передвижения; В — пройденное расстояние за 5 минут; С — время, проведённое на периферии; D — количество переходов между секторами. * — $p < 0,05$ (тест Тьюки).

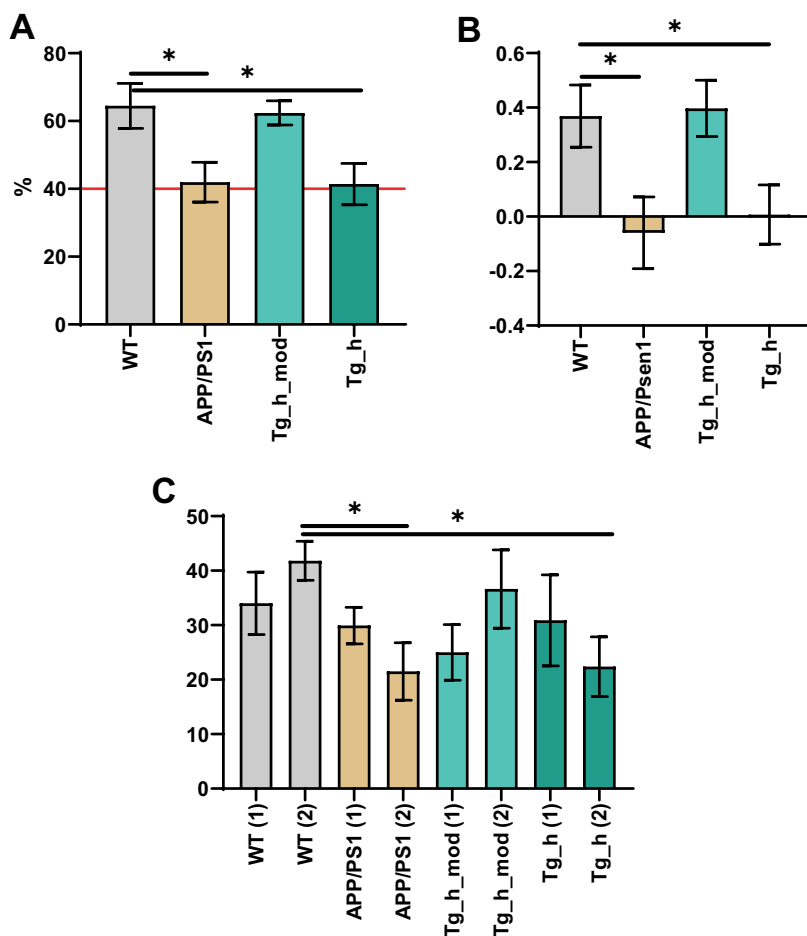


Рисунок 2 – Показатели активности в тесте «Распознавание нового объекта».

Примечание: А — индекс предпочтения; В — индекс дискриминации; С — количество подходов к новой игрушке (1-й день обучения, 2-й тестовый день). * — $p < 0,05$ (тест Тьюки).

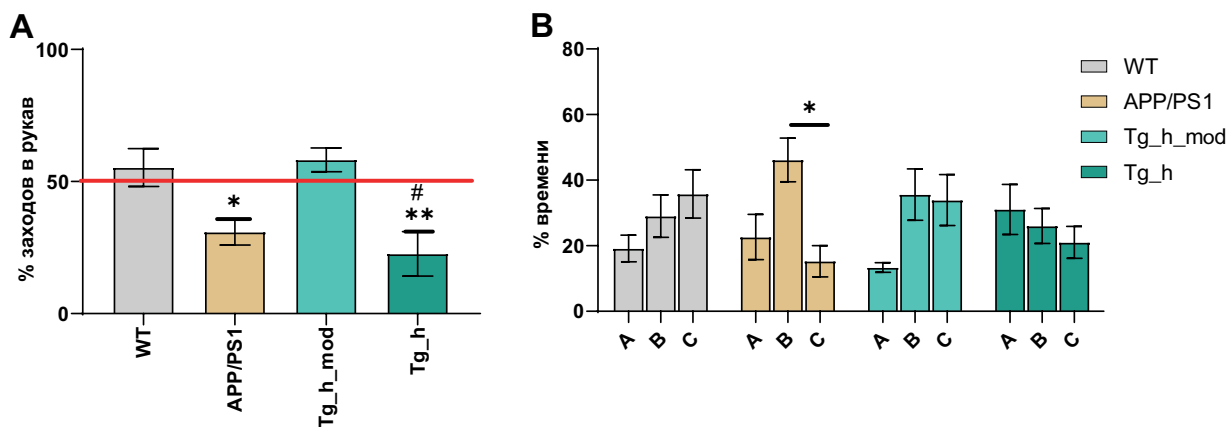


Рисунок 4 – Показатели теста «Барнса».

Примечание: А — количество заходов в зону убежища на 5 день; В — время нахождения в зоне убежища на 5 день; В — латентный период нахождения зоны убежища с 1 по 4 день обучения; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (тест Крускала-Уоллиса).

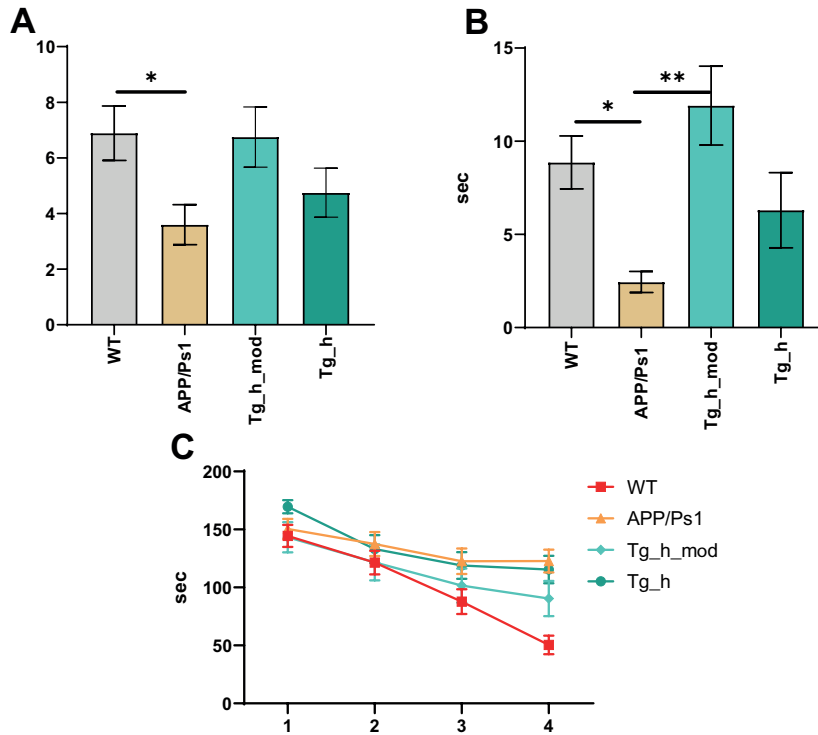


Рисунок 3 – Показатели предпочтения «нового» рукава в тесте «У-лабиринт».

Примечание: А — количество заходов в «новый» рукав; В — распределение времени нахождения в рукавах (С — новый рукав); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (тест Крускала-Уоллиса, сравнение с WT), # — $p < 0,05$ (тест Крускала-Уоллиса, сравнение с Tg_h_mod).

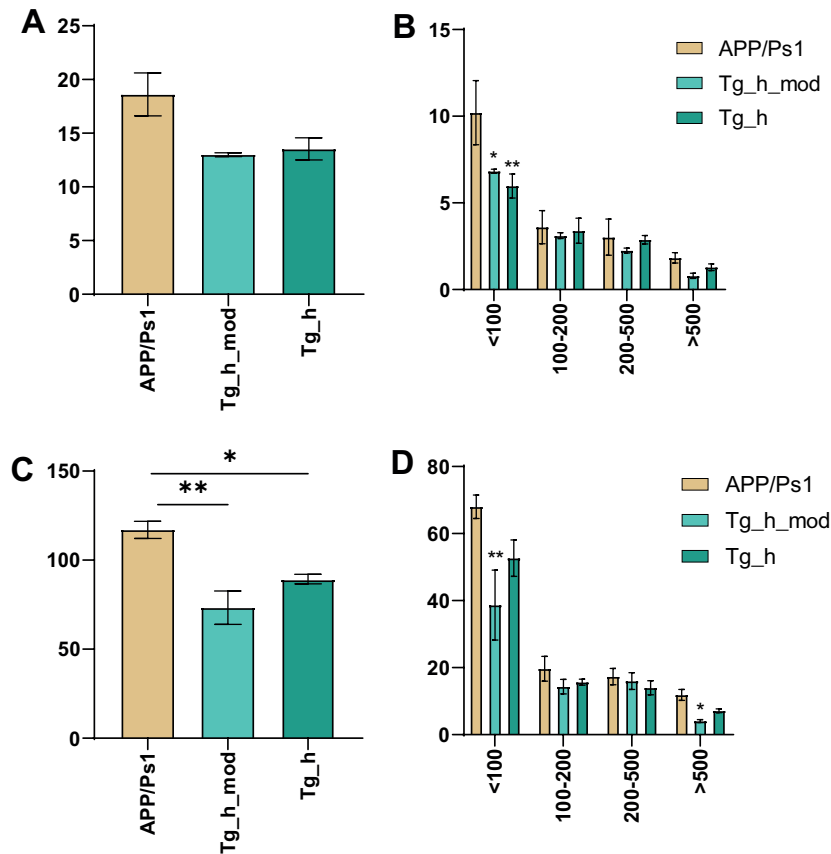


Рисунок 5 – Данные гистологического анализа.

Примечание: на рисунке отражено общее количество амилоидных бляшек в гиппокампе (А) и коре головного мозга (С); распределение отложений амилоида по размеру в гиппокампе (В) и коре головного мозга (D). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (тест Крускала-Уоллиса).

Несмотря на схожую антиамилоидную эффективность, внеклеточная форма HSP70 (Tg_h_mod) продемонстрировала несопоставимо более выраженное положительное влияние на когнитивные функции во всех поведенческих тестах вплоть до показателей, близких к группе дикого типа (WT). В то же время мыши линии Tg_h, экспрессирующие внутриклеточный HSP70, хоть и имели меньшую амилоидную нагрузку, показывали лишь незначительное или частичное улучшение памяти и обучения. Это наблюдение имеет ключевое значение — только лишь уменьшения количества амилоидных бляшек недостаточно для восстановления синаптической передачи и функций нейронных сетей. Внеклеточный HSP70, вероятно, опосредует дополнительные защитные механизмы, критически важные для когнитивной функции. Внутриклеточный HSP70 может непосредственно препятствовать образованию олигомеров Аβ, в то время как секретированная форма, как показано в работах других авторов, способна модулировать нейровоспаление через взаимодействие с микроглией, стимулируя фагоцитоз и клиренс амилоида [24].

Особый интерес представляют данные теста «Лабиринт Барнса». Тот факт, что линия Tg_h_mod показала динамику обучения, сопоставимую с группой дикого типа (WT), свидетельствует о том, что HSP70 поддерживает функциональные резервы нейронных сетей, ответственных за навигацию и формирование пространственной памяти. Известно, что индукция HSP70 может ослаблять синаптические дефекты и улучшать передачу сигналов, зависящих от NMDA-рецепторов в гиппокампе, что является ключевым механизмом пространственного обучения [25].

В рамках проведённого исследования полученные статистические данные убедительно подтверждают основные выводы. В поведенческих тестах внеклеточная форма HSP70 (Tg_h_mod) показала статистически значимое преимущество в восстановлении когнитивных функций. В тесте «Распознавание нового объекта» ИП у данной группы был достоверно выше, чем у APP/PS1 и Tg_h — ($F(3, 34)=4,526$; $p=0,0204$ в сравнении с APP/PS1). В У-лабиринте группа Tg_h_mod не только значимо отличалась от положительного контроля ($p=0,0398$), но и демонстрировала на 40% лучший результат по проценту заходов в новый рукав в сравнении с группой Tg_h ($p=0,0156$, тест Крускала-Уоллиса). В тесте Барнса время нахождения в зоне убежища у Tg_h_mod было на 45% больше, чем у WT, и статистически значимо отличалось от APP/PS1 ($p=0,0184$). В то же время внутриклеточная форма (Tg_h) не показала значимых улучшений в большинстве тестов по сравнению с APP/PS1, за исключением тенденции к улучшению. Гистологические данные выявили иную картину: обе формы HSP70 значимо и примерно одинаково

снижали общую амилоидную нагрузку в коре по сравнению с контролем APP/PS1 ($p=0,0033$ для внеклеточной и $p=0,0273$ для внутриклеточной формы), при этом прямое сравнение их эффективности между собой не выявило различий ($p > 0,9999$). Однако анализ по размеру бляшек показал, что в гиппокампе только внеклеточный HSP70 значимо снижал количество как мелких (<100 мкм, $p=0,0013$), так и крупных бляшек (>500 мкм, $p=0,028$).

Примечательно, что во всех когнитивных тестах линия Tg_h_mod демонстрировала более выраженный положительный эффект по сравнению с линией Tg_h [26]. Это может быть связано с особенностями экспрессии или посттрансляционными модификациями белка в данной модели, которые повышают его стабильность, шаперонную активность или способность к секреции. Данное наблюдение имеет важное практическое значение, указывая на то, что терапевтическая эффективность HSP70 может быть оптимизирована за счет его целенаправленной модификации, что является перспективным направлением для разработки лекарственных средств [27, 28].

Ограничения исследования

Выводы сделаны на основе конкретной трансгенной линии мышей, которая моделирует преимущественно амилоидный путь патогенеза. Перенос результатов на спорадические формы БА у человека требует дополнительной проверки. Также в исследовании участвовала именно линия трансгенных животных, экспрессируемая с молоком модифицированный белок HSP70 человека, что является ограничивающим фактором для проецирования данного эффекта на экзогенный белок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из поведенческих тестов при скрещивании линии мышей с нейродегенеративным заболеванием с мышами, продуцирующими белок теплового шока, не происходит изменений в локомоторной функции, а также не происходит изменений в психологическом состоянии животных. Но как видно из тестов «Распознавание нового объекта», «У-лабиринт» и теста «Барнса» видны положительные изменения в процессе обучения, краткосрочной и долгосрочной памяти. Экспрессия внеклеточного белка HSP70 проявляет больший эффект на восстановление как краткосрочной, так и долгосрочной памяти, также происходит улучшение функций пространственной памяти. Экспрессия внутриклеточного белка HSP70 влияет на данные процессы в меньшей степени. Хотя по данным гистологического анализа оба белка практически в равном количестве влияют на замедление формирования амилоидных бляшек.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-558).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Кузубова, А.И. Радченко — руководство и проведение исследования; Ю.В. Степенко, А.О. Румянцева, Н.С. Жунусов — анализ данных, написание черновика рукописи; М.А. Ржевская, А.А. Апостол — проведение исследования; Е.Б. Артюшкова, А.Ю. Адонина — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; О.С. Гудырев — визуализация; Л.В. Корокина — определение концепции, руководство исследованием. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Pokrovsky V.M., Deikin A.V., Zhang T., Verlov N.A., Konevega A.L., Korokin M.V. The influence of exogenous recombinant HSP 70 on the alteration of membrane stiffness in hippocampal neurons following the modeling of neonatal hypoxic-ischemic injury in mice // *Research Results in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 10, No. 4. – P. 87–97. DOI: 10.18413/rrpharmacology.10.547
- Kim J.Y., Barua S., Huang M.Y., Park J., Yenari M.A., Lee J.E. Heat Shock Protein 70 (HSP70) Induction: Chaperonotherapy for Neuroprotection after Brain Injury // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, No. 9. – P. 2020. DOI: 10.3390/cells9092020
- Richter K., Haslbeck M., Buchner J. The heat shock response: life on the verge of death // *Mol Cell*. – 2010. – Vol. 40, No. 2. – P. 253–266. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.10.006
- Rane M.J., Pan Y., Singh S., Powell D.W., Wu R., Cummins T., Chen Q., McLeish K.R., Klein J.B. Heat shock protein 27 controls apoptosis by regulating Akt activation // *J Biol Chem*. – 2003. – Vol. 278, No. 30. – P. 27828–27835. DOI: 10.1074/jbc.M303417200
- Rosenzweig R., Nillegoda N.B., Mayer M.P., Bukau B. The Hsp70 chaperone network // *Nat Rev Mol Cell Biol*. – 2019. – Vol. 20, No. 11. – P. 665–680. DOI: 10.1038/s41580-019-0133-3
- Hu C., Yang J., Qi Z., Wu H., Wang B., Zou F., Mei H., Liu J., Wang W., Liu Q. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities // *MedComm* (2020). – 2022. – Vol. 3, No. 3. – P. e161. DOI: 10.1002/mco2.161
- Avdeeva N.V. Novel mGluR4 agonist Rapitalam ameliorates motor dysfunction in mice with tau-associated neurodegeneration // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6, No. 2. – P. 9–17. DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.52098
- Bakthisaran R., Tangirala R., Rao Ch.M. Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – Vol. 1854, No. 4. – P. 291–319. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.12.019
- Fernández-Fernández M.R., Gragera M., Ochoa-Ibarrola L., Quintana-Gallardo L., Valpuesta J.M. Hsp70 – a master regulator in protein degradation // *FEBS Lett*. – 2017. – Vol. 591, No. 17. – P. 2648–2660. DOI: 10.1002/1873-3468.12751
- Mahat D.B., Salamanca H.H., Duarte F.M., Danko C.G., Lis J.T. Mammalian Heat Shock Response and Mechanisms Underlying Its Genome-wide Transcriptional Regulation // *Mol Cell*. – 2016. – Vol. 62, No. 1. – P. 63–78. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.025
- Weiss C., Jebara F., Nisemblat S., Azem A. Dynamic Complexes in the Chaperonin-Mediated Protein Folding Cycle // *Front Mol Biosci*. – 2016. – Vol. 3. – P. 80. DOI: 10.3389/fmolb.2016.00080
- Bobkova N., Guzhova I., Margulis B., Nesterova I., Medvinskaya N., Samokhin A., Alexandrova I., Garbuz D., Nudler E., Evgen'ev M. Dynamics of endogenous Hsp70 synthesis in the brain of olfactory bulbectomized mice // *Cell Stress Chaperones*. – 2013. – Vol. 18, No. 1. – P. 109–118. DOI: 10.1007/s12192-012-0359-x
- Panza F., Lozupone M., Logroscino G., Imbimbo B.P. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease // *Nat Rev Neurol*. – 2019. – Vol. 15, No. 2. – P. 73–88. DOI: 10.1038/s41582-018-0116-6
- Almohmadi N.H., Al-Kuraishy H.M., Albuhadily A.K., Al-Gareeb A.I., Abdelaziz A.M., Alexiou A., Papadakis M., El-Saber Batiha G. Alzheimer disease: Amyloid peptide controversies and challenges of anti-A β immunotherapy // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2025. – Vol. 392, No. 8. – P. 103639. DOI: 10.1016/j.jpvet.2025.103639
- Polikarpova A.V., Egorova T.V., Bardina M.V. Genetically modified animal models of hereditary diseases for testing of gene-directed therapy // *Research Results in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 8, No. 2. – P. 11–26. DOI: 10.3897/rrpharmacology.8.82618
- Lysikova E.A., Kuzubova E.V., Radchenko A.I., Patrakhanov E.A., Chaprov K.D., Korokin M.V., Deykin A.V., Gudyrev O.S., Pokrovskii M.V. [APPswe/PS1dE9/Blg Transgenic Mouse Line for Modeling Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Alzheimer's Disease] // *Mol Biol (Mosk)*. – 2023. – Vol. 57, No. 1. – P. 85–94. Russian. DOI: 10.31857/S0026898423010081
- Kuzubova E., Radchenko A., Pokrovskii M., Shcheblykina O., Chaprov K., Nesterov A., Avtina T., Pokrovskii V., Korokin M. Sex-Dependent Phenotypic and Histomorphometric Biomarkers in the APPswe/PS1dE9/Blg Mouse Model of Alzheimer's Disease // *Brain Sciences*. – 2025. – Vol. 15, No. 11. – P. 1237. DOI: 10.3390/brainsci15111237
- Nikitina I.L., Gaisina G.G., Klen E.E., Tkachenko L.A. Assessment of the 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative antidepressant effect using rat model of depression induced by reserpine // *Research Results in Pharmacology*. – 2025. – Vol. 11, No. 1. – P. 13–26. DOI: 10.18413/rrpharmacology.11.542
- Shmigerova V.S., Stepenko Y.V., Kurbatova A.A.,

- Zhunusov N.S., Lyapkalov N.S., Sviridova M.S., Avtina T.V., Nesterov A.V., Popov A.A., Nesterova N.I., Goltsova M.I., Pokrovskaya T.G. Investigation of the pharmacological activity of the tetrapeptide HAEE, zinc, and human serum albumin in a transgenic mouse model with tau protein overexpression (P301S) // *Research Results in Pharmacology*. – 2025. – Vol. 11, No. 1. – P. 49–57. DOI: 10.18413/rrpharmacology.11.493
20. de Munter J.P.J.M., Tsoy A., Sitdikova K., Wolters E.C., Chaprov K., Yenkyan K.B., Torosyan H., Askarova S., Anthony D.C., Strekalova T. Therapeutic Effects of Neuro-Cells on Amyloid Pathology, BDNF Levels, and Insulin Signalling in APPswe/PSd1E9 Mice // *Cells*. – 2025. – Vol. 14, No. 16. – P. 1293. DOI: 10.3390/cells14161293
 21. Evans C.G., Wisén S., Gestwicki J.E. Heat shock proteins 70 and 90 inhibit early stages of amyloid beta-(1-42) aggregation *in vitro* // *J Biol Chem*. – 2006. – Vol. 281, No. 44. – P. 33182–33191. DOI: 10.1074/jbc.M606192200
 22. Hoshino T., Murao N., Namba T., Takehara M., Adachi H., Katsuno M., Sobue G., Matsushima T., Suzuki T., Mizushima T. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice // *J Neurosci*. – 2011. – Vol. 31, No. 14. – P. 5225–5234. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5478-10.2011
 23. Kakimura J., Kitamura Y., Takata K., Umeki M., Suzuki S., Shibagaki K., Taniguchi T., Nomura Y., Gebicke-Haerter P.J., Smith M.A., Perry G., Shimohama S. Microglial activation and amyloid-beta clearance induced by exogenous heat-shock proteins // *FASEB J*. – 2002. – Vol. 16, No. 6. – P. 601–603. DOI: 10.1096/fj.01-0530fje
 24. Hachani K., Ghanem M., Pockley A.G., Wollenberg B., Bashiri Dezfouli A., Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70) as a target for advancing immunotherapy in solid tumors // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2025. – Vol. 86. – P. 83–95. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2025.09.002
 25. Bobkova N.V., Garbuz D.G., Nesterova I., Medvinskaya N., Samokhin A., Alexandrova I., Yashin V., Karpov V., Kukharsky M.S., Ninkina N.N., Smirnov A.A., Nudler E., Evgen'ev M. Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2014. – Vol. 38, No. 2. – P. 425–435. DOI: 10.3233/JAD-130779
 26. Lu R.C., Tan M.S., Wang H., Xie A.M., Yu J.T., Tan L. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 435203. DOI: 10.1155/2014/435203
 27. Valle-Medina A., Calzada-Mendoza C.C., Ocharan-Hernández M.E., Jiménez-Zamarrípa C.A., Juárez-Cedillo T. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease and other dementias: A possible alternative therapeutic // *J Alzheimers Dis Rep*. – 2025. – Vol. 9. – P. 25424823241307021. DOI: 10.1177/25424823241307021
 28. Turturici G., Sconzo G., Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases // *Biochem Res Int*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 618127. DOI: 10.1155/2011/618127

АВТОРЫ

Кузубова Елена Валерьевна — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-2425-5027. E-mail: 1015artek1015@mail.ru

Степенко Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-7414-7326. E-mail: julia.v.stepenko@gmail.com

Радченко Александра Игоревна — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-4554-2116. E-mail: sandrinkaradchenko@gmail.com

Румянцева Амина Олеговна — лаборант-исследователь НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0009-0004-7592-0570. E-mail: aminarum36@gmail.com

Ржевская Марина Александровна — лаборант-исследователь НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0009-0005-5390-9618. E-mail: m4bondarenko@yandex.ru

Апостол Алина Александровна — лаборант-исследователь лаборатории генетических технологий и геномного редактирования для

биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-3290-2917. E-mail: alinakum835@gmail.com

Жунусов Никита Сергеевич — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000 0002-1969-3615. E-mail: nzhunu@mail.ru

Адолина Анастасия Юрьевна — студент 6 курса медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0009-0009-9127-6662. E-mail: astarte.ad2024@gmail.com

Артушкова Елена Борисовна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-3777-6622. E-mail: eartyushkova@mail.ru

Гудырев Олег Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-0097-000X. E-mail: gudyrev@mail.ru

Корокина Лилия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-4115-1564. E-mail: korokina@bsuedu.ru

УДК 616.5-089-74



Сравнительное исследование эффективности и безопасности лекарственных препаратов тирзепатида при метаболическом синдроме

А.А. Андреев-Андриевский^{1,2}, В.С. Щербакова³, С.В. Другова¹, М.А. Машкин¹,
А.А. Нарижняк⁴, К.Н. Корянова^{4,5}, Е.С. Мищенко⁴, Л.И. Щербакова⁴, И.Н. Дьякова⁴,
П.А. Подлесная⁶, Ю.Г. Казаишвили³, П.А. Белый⁷, К.Я. Заславская⁸

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – медико-биологических проблем» Российской академии наук, Россия, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

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

⁴ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

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

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Получена 18.10.2025

После рецензирования 20.12.2025

Принята к печати 30.01.2026

В последнее десятилетие в развитых странах отмечается устойчивое увеличение распространённости метаболических нарушений. Среди них наиболее значимыми являются ожирение и сахарный диабет 2 типа. Тирзепатид — это инновационный лекарственный препарат (ЛП), представляющий собой первый в своем классе двойной агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Тирзепатид объединяет и действие двух ключевых инкретиновых гормонов, что обеспечивает более комплексное и эффективное регулирование гликемии и метаболизма по сравнению с традиционными моноагонистами ГПП-1. Долгое время тирзепатид был недоступен в России, однако в 2025 году появился первый препарат тирзепатида отечественного производства — Тирзетта® (ООО «ПРОМОМЕД РУС»).

Для цитирования: А.А. Андреев-Андриевский, В.С. Щербакова, С.В. Другова, М.А. Машкин, А.А. Нарижняк, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, П.А. Подлесная, Ю.Г. Казаишвили, П.А. Белый, К.Я. Заславская. Сравнительное исследование эффективности и безопасности лекарственных препаратов тирзепатида при метаболическом синдроме. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):109-132. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-109-132

© А.А. Андреев-Андриевский, В.С. Щербакова, С.В. Другова, М.А. Машкин, А.А. Нарижняк, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, П.А. Подлесная, Ю.Г. Казаишвили, П.А. Белый, К.Я. Заславская, 2026

For citation: A.A. Andreev-Andrievsky, V.S. Shcherbakova, S.V. Drugova, M.A. Mashkin, A.A. Narizhnyak, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, L.I. Shcherbakova, I.N. Dyakova, P.A. Podlesnaya, Yu.G. Kazaishevili, P.A. Belyy, K.Ya. Zaslavskaya. Comparative study of the efficacy and safety of tirzepatide drugs in metabolic syndrome. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):109-132. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-109-132

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности воспроизведённого препарат Тирзетта® (МНН: Тирзепатид, производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС») и референтного препарата Мунджаро® (МНН: Тирзепатид, производитель «Эли Лилли») на модели мышей с индуцированным метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. В исследовании использовали самцов мышей линии C57BL/6. Для проведения исследования у животных был индуцирован метаболический синдром (МС) при помощи диеты с высоким содержанием жира и углеводов. Далее исследовали эффективность ЛП тирзепатида, используя три серии препарата Тирзетта® и одну серию Мунджаро®. Исследовали три серии препарата Тирзетта® и одну серию Мунджаро®. Препараты вводили в дозировке 150 мкг/кг подкожно один раз в три дня в течение 15 дней. В ходе эксперимента проводили тесты на переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину. Тип метаболизма определяли по данным непрямой калориметрии. Мышей подвергали эвтаназии на 25 день по соображениям гуманности при достижении любого из перечисленных ниже критериев: снижение массы тела более, чем на 15% за неделю; серьёзные травмы (переломы, ампутации и т.п.); появление незаживающих ран; судороги; бессознательное состояние. Проводили общий анализ крови и определяли следующие показатели: глюкоза, триглицериды, холестерин, АСТ, АЛТ. Некропсию проводили после эвтаназии. В ходе некропсии осматривали органы грудной и брюшной полости животных, иссекали и взвешивали их.

Результаты. У животных группы МС масса тела увеличилась до 39,5±0,6 г по сравнению с контрольной группой (31,9±0,6 г), что составляет прирост в 24%. В группе МС до лечения была зарегистрирована значительная гипергликемия с концентрацией глюкозы 14,9±2,7 ммоль/л против 6,1±0,4 ммоль/л в контроле, а также выраженное снижение переносимости глюкозы в нагрузочном тесте. Исследуемые препараты тирзепатида продемонстрировали выраженное гипопофагическое действие со снижением массы тела на 26–28%, нормализацию гликемии с уменьшением концентрации глюкозы на 48–53 %, улучшение толерантности к глюкозе и инсулиновой чувствительности. По данным непрямой калориметрии на фоне приёма ЛП тирзепатида отмечено снижение дыхательного коэффициента, свидетельствующих об активации липолиза. Выявлено значительное снижение содержания триглицеридов в сыворотке крови и печени. Установлена биоэквивалентность исследуемых препаратов Тирзетта® и Мунджаро® в экспериментальной модели МС у мышей по комплексу показателей терапевтической эффективности и безопасности.

Заключение. Исследования на экспериментальной модели мышей с индуцированным МС показали эквивалентную эффективность ЛП Тирзетта® (МНН: Тирзепатид, производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) и Мунджаро® (МНН: Тирзепатид, производитель «Эли Лилли», США).

Ключевые слова: тирзепатид; биоэквивалентность; метаболический синдром; мыши; непрямая калориметрия; глюкозотолерантный тест; гипопофагическое действие; липолиз; гликемия; инсулиновая чувствительность; доклиническое исследование

Список сокращений: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ГИП — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; ГТТ — глюкозотолерантный тест; СД2 — сахарный диабет 2 типа; МС — метаболический синдром; ИМТ — индекс массы тела; ЕМА — Европейское агентство по лекарственным средствам; ЛП — лекарственный препарат; МНН — международное непатентованное наименование; ЕАЭС — Евразийский экономический союз; ИЧ — чувствительность к инсулину; МС — метаболический синдром; МТ — масса тела; СОП — стандартная операционная процедура; ТГ — триглицериды; ФР — физиологический раствор; VCO₂ — скорость продукции углекислого газа; VO₂ — скорость потребления кислорода; ПС — препарат сравнения; СПФ — свободные от патогенной флоры.

Comparative study of the efficacy and safety of tirzepatide drugs in metabolic syndrome

A.A. Andreev-Andrievsky^{1,2}, V.S. Shcherbakova³, S.V. Drugova¹, M.A. Mashkin¹,
A.A. Narizhnyak⁴, K.N. Koryanova^{4,5}, E.S. Mishchenko⁴, L.I. Shcherbakova⁴, I.N. Dyakova⁴,
P.A. Podlesnaya⁶, Yu.G. Kazaisvili³, P.A. Belyy⁷, K.Ya. Zaslavskaya⁸

¹Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences,
76A Khoroshevskoe Hwy, Moscow, Russia, 123007

²Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

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

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

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., bldg 1, Moscow, Russia, 125993

⁶N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
23 Kashirskoe Hwy., Moscow, Russia, 115522

⁷Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

⁸National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Received 18 Oct 2025

After peer review 20 Dec 2025

Accepted 30 Jan 2026

In the last decade, developed countries have seen a steady increase in the prevalence of metabolic disorders. The most significant among them are obesity and type 2 diabetes mellitus. Tirzepatide is an innovative drug, representing the first-in-class dual agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptors. Tirzepatide combines the action of two key incretin hormones, providing more comprehensive and effective regulation of glycemia and metabolism compared to traditional GLP-1 monoagonists. Tirzepatide was unavailable in Russia for a long time. However, in 2025, the first domestically produced tirzepatide drug, Tirezetta® (LLC "PROMMOMED RUS"), appeared.

The aim. To conduct a comparative evaluation of the efficacy and safety of the reproduced drug Tirezetta® (INN: Tirzepatide, manufacturer LLC "PROMMOMED RUS") and the reference drug Mounjaro® (INN: Tirzepatide, manufacturer "Eli Lilly") in a mouse model with induced metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. The study was conducted on male mice of the C57BL/6 line. To metabolic syndrome (MS) was induced in animals with a diet high in fat and carbohydrates. Three batches of Tirezetta® and one series of Mounjaro® were investigated. The drugs were administered at a dosage of 150 µg/kg subcutaneously once every three days for 15 days. During the experiment, glucose tolerance and insulin sensitivity tests were performed. The type of metabolism was determined by indirect calorimetry data. Mice were euthanized on 25th day for humane reasons upon reaching any of the following criteria: body weight loss of more than 15% in a week; serious injuries (fractures, amputations, etc.), appearance of non-healing wounds; seizures; unconscious state. A complete blood count was performed, and the following parameters were determined: glucose, triglycerides, cholesterol, AST, ALT. Necropsy was performed after euthanasia. During necropsy, the thoracic and abdominal organs of the animals were examined, and organs were dissected and weighed.

Results. In the MS group animals, body weight increased to 39.5 ± 0.6 g compared to the control group (31.9 ± 0.6 g), representing a 24% increase. Significant hyperglycemia was recorded with a glucose concentration of 14.9 ± 2.7 mmol/L versus 6.1 ± 0.4 mmol/L in the control, as well as a pronounced decrease in glucose tolerance in the loading test. The investigated tirzepatide drugs demonstrated a pronounced hypophagic effect with a 26–28% reduction in body weight, normalization of glycemia with a 48–53% decrease in glucose concentration, and improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity. Indirect calorimetry data indicated a decrease in the respiratory exchange ratio, suggesting lipolysis activation. A significant reduction in triglyceride content in blood serum and liver was revealed. The bioequivalence of the investigated drugs Tirezetta® and Mounjaro® was established in the experimental MS model in mice based on a set of therapeutic efficacy and safety indicators.

Conclusion. Studies on an experimental model of induced MS in mice showed equivalent efficacy of Tirezetta® (INN: Tirzepatide, manufacturer LLC "PROMMOMED RUS", Russia) and Mounjaro® (INN: Tirzepatide, manufacturer "Eli Lilly", USA).

Keywords: tirzepatide; bioequivalence; metabolic syndrome; mice; indirect calorimetry; glucose tolerance test; hypophagic effect; lipolysis; glycemia; insulin sensitivity; preclinical study

Abbreviations: GLP-1 — glucagon-like peptide-1; GIP — glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GTT — glucose tolerance test; T2DM — type 2 diabetes mellitus; MS — metabolic syndrome; BMI — body mass index; EMA — European Medicines Agency; INN — international nonproprietary name; EAEU — Eurasian Economic Union; IS — insulin sensitivity; MS — metabolic syndrome; BW — body weight; SOP — standard operating procedure; TG — triglycerides; FS — physiological saline; VCO₂ — carbon dioxide production rate; VO₂ — oxygen consumption rate; CS — comparator product; SPF — specific pathogen free.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹, в 2022 году в мире насчитывалось более 2,5 млрд лиц старше 18 лет с избыточной массой тела (ИМТ=25–29 кг/м²) и более 890 млн человек, страдающих ожирением (ИМТ >30 кг/м²). По состоянию на 2021 год распространённость ожирения в США составляет 56%, в Великобритании — 52%, в Израиле — около 50% женщин и 60% мужчин имеют ИМТ или ожирение. Россия по этому показателю существенно не отличается от вышеперечисленных стран: более 60% взрослого населения России имеет избыточный вес, около 26% — ожирение².

Важно отметить, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением значительно чаще диагностируются сахарный диабет (5–20%), гипертензия (34–64%), заболевания желчного пузыря (35–45%) и остеоартрит (5–17%). Установлено, что эпидемиологические связи между

ИМТ и сахарным диабетом второго типа 2 (СД2) очень прочные: свыше 75% случаев заболевания ассоциируется с ИМТ и ожирением. Более чем 2/3 пациентов с СД 2 имеют ИМТ >27 кг/м², а более 50% — ИМТ >30 кг/м² [1, 2].

Тирзепатид — это полипептид, обладающий сродством к двум рецепторам инкретиновой оси — глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду (ГИП) и рецептору глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Нативные ГИП и ГПП-1 являются ключевыми инкретиновыми гормонами, которые секретируют клетки кишечника в ответ на приём пищи. Они усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина из β-клеток поджелудочной железы, подавляют постпрандиальный подъём глюкозы и глюкагона из α-клеток. Вместе с тем ГИП и ГПП-1 регулируют моторику желудка и кишечника, аппетит и, главным образом, липолиз. Однако ГИП и ГПП-1 имеют короткий период полураспада, в связи с чем разработка экзогенных агонистов инкретиновых рецепторов представляют большую перспективу для лечения ожирения, избыточной массы тела и ассоциированных с ними заболеваний [3–5].

Тирзепатид представляет собой линейный пептид из 39 аминокислот, конъюгированный с C20 жирной кислотой на N-конце. Такая

¹ WHO. Obesity and overweight. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

² Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Т. I: учебное пособие / А.С. Аметов [и др.]. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 384 с.

конъюгация повышает стабильность соединения за счет эффективного связывания с альбумином плазмы крови, что значительно повышает период полувыведения лекарственного препарата и позволяет использовать режим дозирования 1 раз в неделю. Белковая последовательность тирзепатида основана на последовательности эндогенного ГИП, но с ключевыми заменами, которые повышают аффинность к ГПП-1 рецепторам и опосредуют фармакологическое действие, сопоставимое с эндогенным ГПП-1 [6].

Как лекарственный препарат тирзепатид был одобрен FDA 13 мая 2022 года под торговой маркой Мунджаро³ (Эти Лилли, США) для лечения взрослых с СД 2 типа, что сделало его первым и единственным агонистом рецепторов ГИП и ГПП-1 для этого показания. Позднее, 8 ноября 2023 года, тирзепатид был одобрен в качестве ЛП для контроля веса у взрослых с ожирением или избыточной массой тела с отягощённым анамнезом под торговой маркой Зепбаунд⁴ (Эти Лилли, США). Ранее 15 сентября 2022 года тирзепатид был также одобрен Европейской комиссией⁵.

В РФ тирзепатид впервые был зарегистрирован 23 января 2025 года под торговой маркой Тирзетта^{®6} (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Данный препарат эффективен сразу по нескольким показаниям: ожирение, избыточная масса тела, преддиабет и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест система

В исследовании использовали 80 самцов мышей линии C57BL/6 возрастом 8–10 недель. Животные были получены из питомника ФИЦ ИЦИГ СО РАН (Новосибирск, Россия). Согласно предоставленному производителем сертификату здоровья мыши были свободны от видоспецифичных патогенов (SPF) согласно списку FELASA–2014. Длительность адаптации после получения животных составила 10 суток.

Животных содержали группами ($n=10$) в индивидуально-вентилируемых клетках GM500 (Tecniplast, Италия) с площадью пола 500 см². В качестве подстилки использовали деревянную щепу (фракция 3, ИП Филонич, Россия). На протяжении всего исследования, за исключением периодов перед тестированием чувствительности к глюкозе

³ FDA. Drug Trials Snapshots: MOUNJARO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-mounjaro>

⁴ FDA. FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>

⁵ EMA. Mounjaro. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>

⁶ Тирзетта[®]. Государственный реестр лекарственных средств РФ. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f72153a0-29eb-4756-9a93-0b5455cf8423

и некропии, животные имели неограниченный доступ к корму и очищенной воде. Для кормления мышей контрольной группы использовали полнорационный комбикорм Р22 (БиоПро, Россия).

Для обогащения среды обитания мышам выдавали гнездовой материал (бумажные салфетки) и укрытия (домики из красного пластика). Поступающие к животным материалы стерилизовали автоклавированием. Рутинный уход за животными осуществляли согласно действующим правилам GLP.

Температура в помещениях содержания животных составляла от 20 до 26°C, относительная влажность — от 30 до 70%, световой день — 12-часовой, освещённость ≈400 Лк на уровне 1 м от пола. Животные находились под регулярным наблюдением ветеринарного врача.

Дизайн эксперимента

Для решения задач исследования на первом этапе была наработана популяция мышей с МС общим числом 54 (особи мужского пола). Животные были разделены на 6 экспериментальных групп по 10–12 особей в каждой. Контрольная группа мышей (К) состояла из особей без МС, остальные группы — из мышей с индуцированным МС. Мышам контрольной группы К и одной из групп с МС вводили плацебо. Другие четыре группы мышей с МС получали тирзепатид: в составе препарата сравнения Мунджаро[®] (ПС), или в составе ЛП Тирзетта[®] одной из трех серий (Т1, Т2, Т3) (Рис. 1, табл. 1).

Распределение животных на экспериментальные группы проводили методом рандомизации с использованием программного обеспечения GraphPad. Все мыши были индивидуально маркированы ушными бирками (модель 1005, National band and tag company, США; масса 0,25 г).

Индукция метаболического синдрома

МС индуцировали у всех мышей, кроме животных группы К, при помощи модифицированного рациона, состоящего из корма с высоким содержанием жиров и углеводов и фруктозного сиропа для питья [1, 2].

Жирный корм готовили в лаборатории со следующим составом (по массе): комбикорм полнорационный — 35%; жир говяжий топленый — 30%; цельное сгущенное молоко с сахаром 8,5–35%.

Для приготовления корма в чаше миксера к негранулированному (порошкообразному) комбикорму добавляли растопленный говяжий жир из расчёта 300 г на 350 г комбикорма и перемешивали в течение 2–3 мин до впитывания жира в корм. Затем к смеси добавляли 350 г сгущённого молока и перемешивали еще 3–5 мин до однородности. Готовую смесь распределяли по силиконовым формам, замораживали и хранили

при температуре не выше -18°C до использования, но не дольше 1 мес.

Фактическая питательная ценность корма составила (по массе): сырой протеин — $10,9 \pm 0,5\%$; жиры — $33,7 \pm 0,8\%$; углеводы — $45,5\%$; влага — $7,4 \pm 0,4\%$; общая зола — $2,5 \pm 0,3\%$; энергетическая ценность — 5315 ккал/кг,

Фруктозный сироп 30% готовили в лаборатории, для чего известную навеску фруктозы помещали в мерный стакан, доводили объем до 2 л водой очищенной и перемешивали до растворения. Готовый сироп разливали по стерильным бутылкам и хранили при температуре не выше 8°C до использования, но не дольше 2 нед.

«Жирный» корм выдавали в решетку кормушки без ограничений так же, как стандартный комбикорм и сменяли на свежий не реже одного раза в неделю. В качестве питья животным предоставляли фруктозный сироп. Поилки сменяли не реже, чем один раз в 3 дня. В период тестирования в Феномастере корм и сироп выдавали в кормушки/поилки Феномастера.

Метаболический статус всех мышей оценивали ежемесячно, начиная со 2 месяца от начала индукции МС, но не дольше 6 месяцев. Животных пускали в работу при достижении следующих критериев: средняя масса тела (для всех мышей, получающих модифицированную диету) не менее 40 г, снижение толерантности глюкозы по сравнению с мышами контрольной группы, или после 6 месяцев скармливания модифицированной диеты.

Массу тела мышей измеряли еженедельно. Взвешивание проводили с точностью до $\pm 0,1$ г с использованием весов Vibra CJ-2200CE (Vibra, Япония).

Исследуемые образцы

В целях формирования репрезентативного профиля качества и получения достоверных данных по сопоставимости в исследованиях использовали три серии воспроизведённого лекарственного препарата Тирзетта®. Информация об исследуемых сериях представлена в таблице 2.

В качестве носителя для исследуемых препаратов использовали «плацебо», который представлял собой раствор, содержащий (на 0,5 мл): натрия хлорид (4,1 мг), динатрия гидрофосфат гептагидрат (0,7 мг); 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлороводородной кислоты (до pH 6,5–7,5), вода для инъекций (до 0,5 мл). Все образцы хранили при температуре от 2 до 8°C на протяжении указанного производителем срока годности.

Рабочие растворы тирзепатида для введения животным готовили путем смешивания исследуемых ЛП с концентрацией 5 мг/мл и плацебо до получения раствора с концентрацией 0,15 мг/мл. Рабочие растворы

готовили непосредственно перед применением и использовали в течение 2 ч с момента приготовления.

Режим дозирования

Для приучения мышей к манипуляции подкожного введения веществ с целью минимизации влияния связанного с ней стресса на результаты исследования в период с 1 по 7 день ($d1...d7$, =7 введений) эксперименту мышам вводили физиологический раствор. Исследуемые вещества вводили с 8 по 23 дни эксперимента.

T1, T2, T3, ПС и плацебо вводили подкожно, один раз в три дня (см. табл. 1). Введение осуществляли в область холки инъекционными шприцами объемом 0,5 мл с иглами G 29 (5 мл/кг). Введение проводили во второй половине дня (с 18:00 до 21:00), перед вечерним пиком потребления корма. Исследуемые ЛП вводили в дозе 150 мкг/кг подкожно, каждый третий день — с 8 по 23 дни эксперимента. Доза тирзепатида была выбрана на основании литературных данных [7].

Наблюдение

В ходе исследования определяли потребление корма и воды, пищевое поведение и физиологические показатели в установке Феномастер, определяли концентрацию глюкозы в крови. Потребление корма и воды оценивали индивидуально. В указанной установке регистрация массы кормушки осуществляется с высокой детализацией по времени, что позволяет анализировать пищевое поведение животных: количество съеденного/выпитого за один эпизод еды/питья, число актов пищевого и питьевого поведения и длительность интервалов времени между ними.

Концентрацию глюкозы в крови животных не натощак измеряли на 6, 9, 12, 15 и 18 дни эксперимента при помощи портативного глюкометра OneTouch Verio Reflect (ЛайфСкан, Швейцария) и тест полосок к нему согласно инструкции производителя. Кровь для измерения объемом 3–5 мкл получали пункцией их кончика хвоста. Измерение проводили в вечерние часы, до пика потребления пищи, перед введением препаратов.

Мониторинг физиологических показателей в системе Феномастер проводили с 6 по 15 дни эксперимента включительно (за 2 суток до и 8 суток после начала введения веществ).

В ходе мониторинга регистрировали следующие показатели из таблицы 1. Настройку, калибровку, запуск и контроль за работой системы осуществляли согласно инструкции производителя.

Нагрузочные тесты

В ходе эксперимента проводили тесты на переносимость глюкозы и чувствительность

к инсулину. Тесты проводили натощак после 9-часового голодания и через 15–18 ч после последнего введения препаратов. Тест на переносимость глюкозы проводили однократно на 21 день эксперимента. Чувствительность к инсулину тестировали однократно на 24 день эксперимента.

Вечером накануне тестирования (21:30 ч \pm 30 мин) у животных отбирали корм, потребляющим фруктозный сироп мышам выдавали вместо сиропа воду. Тестирование проводили на следующий день в первой половине дня (11:30 ч \pm 40 мин).

Тестирование на переносимость глюкозы состояло в измерении концентрации глюкозы в крови мышей за 15 минут и непосредственно перед (0 минут) внутривенным введением 2 г/кг глюкозы (объем введения 5 мл/кг) и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут после введения глюкозы. При анализе данных сравнивали кривые концентрации глюкозы в крови и площади под кривыми.

Тестирование на чувствительность к инсулину состояло в измерении концентрации глюкозы в крови мышей непосредственно перед (0 мин) внутривенным введением 4 Ед/кг инсулина (объем введения 5 мл/кг) и через 15, 30, 60 минут, 2, 3, 4 и 6 ч после введения инсулина. При анализе данных сравнивали собственно кривые концентрации глюкозы в крови и время восстановления концентрации.

Оценка метаболизма

Тип метаболизма определяли по данным непрямой калориметрии. Для этого измеряли потребление кислорода и продукцию углекислого газа животными в установке Феномастер в течение 2 сут до начала введения веществ и спустя 8 сут после начала дозирования. На основании этих данных рассчитывали дыхательный коэффициент RER (respiratory exchange ratio, дыхательный обменный коэффициент), по которому определяли спектр утилизируемых субстратов. RER вычисляли как отношение объема выделенного углекислого газа к объему потребленного кислорода.

Оценку теплопродукции (энергетического расхода) определяли при помощи эквивалента кислорода ЭЭ, величина которого зависит от величины RER:

$$M = V_{O_2} \times ЭЭ(RER),$$

где M — теплопродукция (энергезатраты, ккал/кг/ч); V_{O_2} — потребление O_2 (мл/кг/ч); ЭЭ(RER) — энергетический эквивалент кислорода, ккал/л O_2 .

Эвтаназия и сбор образцов крови

Мышей подвергали эвтаназии на 25 день по соображениям гуманности при достижении любого из перечисленных ниже критериев:

- снижение массы тела более, чем на 15% за неделю;

- серьезные травмы (переломы, ампутации и т.п.), появление незаживающих ран;
- судороги;
- бессознательное состояние.

Эвтаназию, совмещенную со сбором образцов крови, осуществляли путем ингаляции 2% изофлурана в затравочной камере. Вечером накануне эвтаназии у животных отбирали корм, а потребляющим фруктозный сироп мышам выдавали вместо него воду.

Исследования крови

Собранную кровь разделяли на 2 образца: для общего анализа крови (ОАК), для получения сыворотки. Кровь для ОАК стабилизировали ЭДТА и сохраняли при комнатной температуре до анализа, но не дольше 2 ч.

Для получения сыворотки кровь вносили в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем. После свертывания, но не позднее 1 ч после взятия, сыворотку отделяли центрифугированием (Центрифуга Neuation iFuge UC02R, Neuation, Китай) при 2500 г и комнатной температуре в течение 15 мин. Сыворотку переносили в маркированные микропробирки, замораживали и хранили при температуре не выше -18°C до биохимического анализа, но не дольше 3 мес.

ОАК проводили на приборе Balio-560 (Balio Diagnostics, Франция) с использованием реактивов Diluent, Lyc-1, Lyc-2 (Dymind, Китай) и контрольных материалов «Ветеринарный Гемконтроль 5D» (МБС-Технология, Россия).

Биохимический анализ сыворотки проводили на анализаторе A25 (Biosystems, Испания) с использованием наборов реагентов и контрольных материалов Hospitex Diagnostics (Италия) согласно инструкциям производителя реагентов и оборудования. Определяли следующие показатели: глюкоза, триглицериды, холестерин, АСТ, АЛТ.

Некропсия

Некропсию проводили после эвтаназии. В ходе некропсии осматривали органы грудной и брюшной полости животных, иссекали и взвешивали следующие органы: головной мозг, сердце, легкие, почка, слюнные железы, поджелудочная железа, печень, тимус, селезенка, семенники, эпидидимисы, придаточный аппарат, трехглавая мышца голени, камбаловидная мышца, висцеральный жир, надпочечники.

В ходе исследования производили визуальную оценку следующих жировых депо:

1. Подкожные:
 - межлопаточное;
 - переднее подкожное (правое и левое);
 - плечевое (правое и левое);
 - паховое (правое и левое);
 - подколенное (правое и левое).

2. Висцеральные:

- перикардиальное;
- окологочечное (правое и левое);
- брыжеечное;
- онадальное (правое и левое).

Оценку производили с использованием следующей балльной шкалы: не выражено (жировая ткань практически отсутствует); слабо выражено (жировой ткани мало); умеренно выражено (жировая ткань присутствует); сильно выражено (жировой ткани много).

Суммарный балл для животного рассчитывали, как сумму баллов для всех жировых депо.

Измерение содержания триглицеридов и холестерина в печени

Для определения содержания триглицеридов иссекали фрагмент правой латеральной доли печени массой около 100 мг и взвешивали его (± 1 мг, Vibra ALE323R). Образец гомогенизировали в 20 объемах смеси хлороформа с метанолом (в объемном соотношении 2:1), после чего в течение 20 мин образец перемешивали на автоматической мешалке. Затем отделяли осадок центрифугированием при 20 000 г в течение 10 мин. Супернатант отбирали и смешивали с 400 мкл физиологического раствора и тщательно перемешивали на «вортексе». Для разделения фаз образец центрифугировали при 20 000 г в течение 10 мин. Нижнюю фазу, содержащую липиды, собирали и хранили при температуре не выше минус 18°C до анализа концентрации липидов и холестерина, но не дольше 3 месяцев.

Количественное определение триглицеридов и холестерина в экстрактах печени проводили с использованием наборов реактивов и контрольных материалов Hospitex Diagnostics (Италия) согласно инструкциям производителя. Оптическую плотность образцов измеряли на планшетном спектрофотометре Plate Screen (Hospitex Diagnostics, Италия).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комиссией ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации – институт медико-биологических проблем РАН» по биомедицинской этике (№ 681 от 17.03.2025).

Анализ данных

Анализировали разницу эффективности препарата сравнения (Мунджаро®) и трех серий исследуемого препарата (Тирзетта®).

Для первичного анализа данные табулировали и рассчитывали параметры описательной статистики: среднее (M), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку (SEM).

Для сравнения групп использовали методы дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими

парными сравнениями групп по Шидаку или Тьюки, а также множественной линейной регрессии. Порог статистической значимости составлял $p \leq 0,05$.

Суммарное сравнение эффектов лекарственных препаратов осуществляли с помощью определения d Коэна по всем 53 исследованным показателям. На основе d Коэна определяли метрики RE (относительная эффективность), SS (оценка безопасности), Sel (селективность) и CS (композитный балл):

$$RE = \frac{|d \text{ Препарат vs MC}|}{|d \text{ ПС vs MC}|} + 0,01,$$

RE=1,0 означает эквивалентность ПС; RE >1,0 указывает на превосходство над ПС (более сильное восстановление); RE <1,0 означает более слабый эффект.

$$SS = \frac{1}{1 + e^{(-6 \times \ln(SS))}},$$

Коэффициент 6 выбран эмпирически для оптимальной дифференциации. Результат находится в диапазоне от 0 до 1, где 0,5 ≈ эквивалентность ПС, >0,5 указывает на лучшую безопасность, <0,5 — на худшую.

$$Sel = \frac{|d \text{ Препарат vs MC}|}{|d \text{ Препарат vs Кон}|} + 0,1,$$

С последующей нормализацией:

$$Sel = \min\left(1,0 \times \frac{\ln(1 + Selectivity)}{2,5}\right),$$

Высокая селективность (близко к 1) означает, что действие препарата против MC более выражено, чем против Кон.

Композитный балл объединяет все три метрики в единый показатель для ранжирования препаратов:

$$CS = 0,70 \times RE + 0,20 \times SS + 0,1 \times Sel$$

Для определения статистической значимости различий в композитных баллах между препаратами использовали Бутстреп-анализ (10 000 итераций). Нормальность остатков проверяли при помощи теста Шапиро-Уилка. Гомогенность дисперсий подтверждали тестом Левена. Межгрупповой анализ проводили методом дисперсионного анализа (ANOVA).

Если ANOVA показывала значимость ($p < 0,05$), выполняли постериорные тесты Тьюки HSD для всех парных сравнений. Особое внимание уделяли контрастам каждого препарата с ПС. Если контраст с ПС не значим, препарат считали статистически эквивалентным ПС по данному показателю.

Методом многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) проверяли, различаются ли препараты одновременно по двум зависимым переменным: эффективности (d_vs_MS) и безопасности (d_vs_Con). Использовали тестовую

статистика Пиллаи (Pillai's Trace), основанную на собственных значениях матрицы. При значимом результате MANOVA выполняли ANOVA для каждой переменной отдельно для того, чтобы определить какой именно из показателей обусловил различие. Для всех попарных сравнений применяли коррекцию Холма на множественность.

Для количественного сравнения структуры биологических эффектов между препаратами использовали три взаимодополняющие метрики:

- индекс Рэнда (ARI) — измеряет долю пар параметров, которые находятся в одном кластере как у препарата сравнения, так и у исследуемого препарата (или в разных кластерах в обоих случаях).
- нормированная взаимная информация (NMI) — основана на взаимной информации между двумя кластеризациями.
- индекс Жаккара (Jaccard) — доля согласованности в классификации пар параметров.

Статистическую значимость сходства оценивали перестановочным тестом: кластеры препарата случайно перемешивали, метрики пересчитывали и собирали распределение при нулевой гипотезе. P-value рассчитывали как долю перестановок, где $ARI/NMI/Jaccard \geq$ наблюдаемого значения. Если $p < 0,05$, сходство статистически значимо.

Дополнительно к кластеризации проводили прямое сравнение профилей всех 53 параметров: вычисляли интегрированный индекс сходства, как взвешенную сумму трех индексов: Евклидово расстояние, Косинусное сходство, Корреляцию Пирсона. На основании этих индексов вычисляли интегрированный индекс сходства, как взвешенную сумму этих трех индексов. Веса: 40% Евклидово (абсолютные различия величин), 40% Косинусное (паттерн и направление эффектов), 20% Пирсон (синхронность). Результат преобразовывали в процент сходства (умножение на 100).

Сравнительный анализ величин эффектов был реализован на языке R. Основные пакеты:

- tidyverse — манипуляция данных (filter, mutate, summarize)
- stats — ANOVA, MANOVA, k-means
- car — тесты Levene, Type III ANOVA
- mclust — Adjusted Rand Index
- пользовательские функции для NMI, Jaccard Index и перестановочный тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Индукция метаболического синдрома

У мышей, получавших «жирный» корм, масса тела постепенно возрастала и с 8 недели раскорма значимо превышала массу контрольных мышей (Рис. 2). После трех месяцев раскорма МТ мышей на «жирной» диете составляла $39,5 \pm 0,6$ г, что на 24% выше, чем у мышей на стандартном комбикорме ($31,9 \pm 0,6$ г).

Внутрижелудочное введение 2 г/кг глюкозы приводило к более выраженному повышению концентрации глюкозы в крови мышей на «жирном» корме и фруктозном сиропе, чем у потреблявших стандартный комбикорм особей (Рис. 3А). Так у мышей на модифицированной диете максимальная концентрация глюкозы в крови составляла $20,3 \pm 3,7$ ммоль/л, на контрольном корме — $14,9 \pm 2,7$ ммоль/л (Рис. 3Б); прирост площади под кривой концентрации глюкозы в крови — $19,8 \pm 3,2$ и $28,0 \pm 6,2$ ммоль/лхч у мышей на стандартной и модифицированной диете соответственно (Рис. 3В). Время полувосстановления концентрации глюкозы в крови у мышей на стандартном комбикорме и воде составляло 30 мин, а у мышей на «жирном» корме и фруктозном сиропе — 56 мин ($F(1, 470) = 6,01$, $p = 0,0146$).

Таким образом, на момент использования в экспериментах у получавших модифицированную диету мышей, МТ была на 25% больше, чем у особей на стандартной диете, а переносимость глюкозы была существенно ниже.

Таким образом, можно заключить, что экспериментальная модель МС была успешно воспроизведена.

Влияние препаратов тирзепатида на массу тела

МТ мышей, получавших тирзепатид (ПС, Т1, Т2 и Т3), была значимо ниже, чем у мышей с нелеченым МС и контрольных особей. Значимые различия МТ сохранялись на протяжении всего эксперимента (Рис. 4А). Для оценки интегральных изменений МТ мышей за время эксперимента были рассчитаны площади под кривой изменения МТ относительно фоновых (до начала введения веществ) значений для интервала с 1 по 18 дни эксперимента (Рис. 4Б).

К 18 дню эксперимента МТ мышей контрольной группы, получавших стандартный комбикорм, практически не изменилась ($-0,5 \pm 1,0\%$). Мыши с нелеченым МС потеряли $8,5 \pm 1,5\%$, предположительно вследствие многочисленных экспериментальных стрессовых манипуляций (мониторинг в Феномастере, измерение глюкозы крови и т.д.). У получавших тирзепатид мышей снижение МТ составило $25,9 \pm 1,1\%$ для ПС, и $28,2 \pm 1,1$, $27,4 \pm 1,2$ и $26,8 \pm 1,6\%$ для исследуемых препаратов тирзепатида Т1, Т2 и Т3, соответственно.

Таким образом, можно заключить, что введение 150 мкг/кг тирзепатида приводило к выраженному снижению МТ мышей с МС, причем МТ мышей была ниже значений контрольных групп, без признаков МС. Снижение МТ при введении исследуемых препаратов тирзепатида и препарата сравнения было в одинаковой степени выражено и происходило с неразличимой динамикой. Ни по одному из проанализированных характеристик МТ мышей препараты Т1, Т2 и Т3 не отличались от препарата сравнения или между собой.

Таблица 1 — Схема эксперимента по оценке влияния тирзепатида на мышей с индуцированным метаболическим синдромом

Группа	Число особей, n	Вводимое вещество, режим введения	Регистрируемые показатели(график регистрации)
К	12	Плацебо, 5 мл/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	1. МТ (ежедневно — $\partial_{1...25}$); 2. Потребление корма и воды/сиропа в клетках содержания (ежедневно — $\partial_{1...25}$); 3. Мониторинг физиологических показателей в Феномастере [PhenoMaster] ($\partial_{\partial...25}$): • потребление корма, мин ⁻¹ ; • потребление воды, мин ⁻¹ ; • двигательная активность, мин ⁻¹ ; • потребление O ₂ , ч ⁻¹ ; • продукция CO ₂ , ч ⁻¹ . 4. Глюкоза крови не натощак, глюкометр (еженедельно — $\partial_{\partial} \partial_{\partial} \partial_{12'} \partial_{15'} \partial_{18}$); 5. Нагрузочный тест с глюкозой (однократно — ∂_{20}); 6. Нагрузочный тест с инсулином (однократно — ∂_{24}); 7. Масса внутренних органов (терминально — ∂_{25}); 8. Визуальная оценка жировых депо (терминально — ∂_{25}); 9. ОАК (терминально — ∂_{25}); 10. Биохимия крови (терминально — ∂_{25}); 11. Триглицериды печени (терминально — ∂_{25}).
МС	12	Плацебо, 5 мл/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	
ПС	10	Мунджаро, 150 мкг/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	
T1	10	Тирзепатид (серия 1), 150 мкг/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	
T2	10	Тирзепатид (серия 2), 150 мкг/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	
T3	10	Тирзепатид (серия 3), 150 мкг/кг п/к, каждый третий день, $\partial_{\partial} \partial_{11'} \partial_{14'} \partial_{17'} \partial_{20'} \partial_{23}$	

Примечания: * — головной мозг, сердце, легкие, почка, слюнные железы, поджелудочная железа, печень, тимус, селезенка, надпочечники, семенники, эпидидимисы, придаточный аппарат, трехглавая мышца голени, висцеральный жир; ** — глюкоза, триглицериды, холестерин, АСТ, АЛТ. К — группа контроля; МС — метаболический синдром; ПС — препарат сравнения; T1, T2, T3 — серия препарата Тирзетта®; МТ — масса тела; ОАК — общий анализ крови.

Таблица 2 – Характеристика исследуемых серий воспроизведённого препарата и препарата сравнения

Наименование лекарственного препарата	Производитель	Серия
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 5 мг/мл (T1)	АО «Биохимик», Россия	ОП030524
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 5 мг/мл (T2)	АО «Биохимик», Россия	ОП050524
Тирзетта®, раствор для подкожного введения, 5 мг/мл (T3)	АО «Биохимик», Россия	ОП060524
Мунджаро®, раствор для инъекций, 5 мг/мл (ПС)	Эли Лилли, США	D665365A

Таблица 3 — Сравнительный анализ разности эффектов в композитных баллах

Сравнение	Разница	95% доверительный интервал	p
T1 vs. T2	0,113	-0,527	0,835
T1 vs. T3	-0,257	-0,883	0,174
T2 vs. T3	-0,147	-0,646	0,227

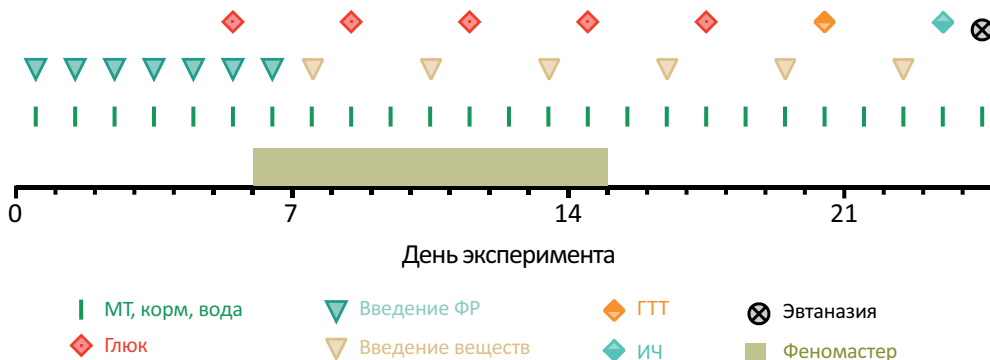


Рисунок 1 — План-график эксперимента по оценке влияния тирзепатида на мышей с индуцированным диетой метаболическим синдромом.

Примечание: МТ — масса тела; ФР — физиологический раствор; ГТТ — глюкозотолерантный тест; ИЧ — чувствительность к инсулину.

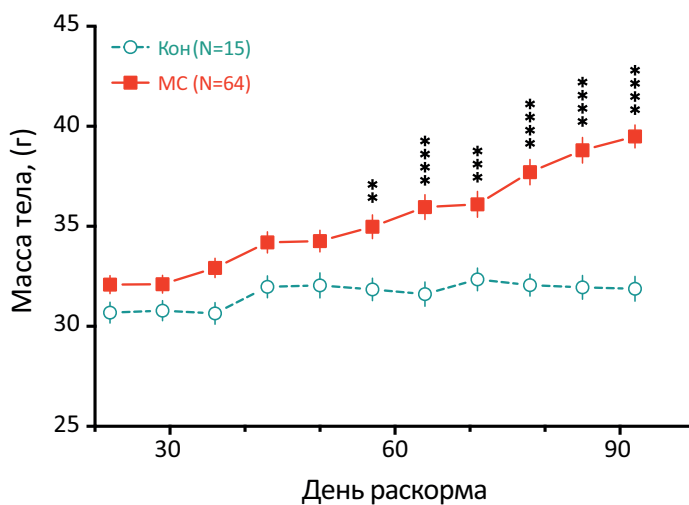


Рисунок 2 — Масса тела мышей на стандартной диете (К) и получавших «жирный» корм и 30% фруктозный сироп в период раскорма (МС).

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака.

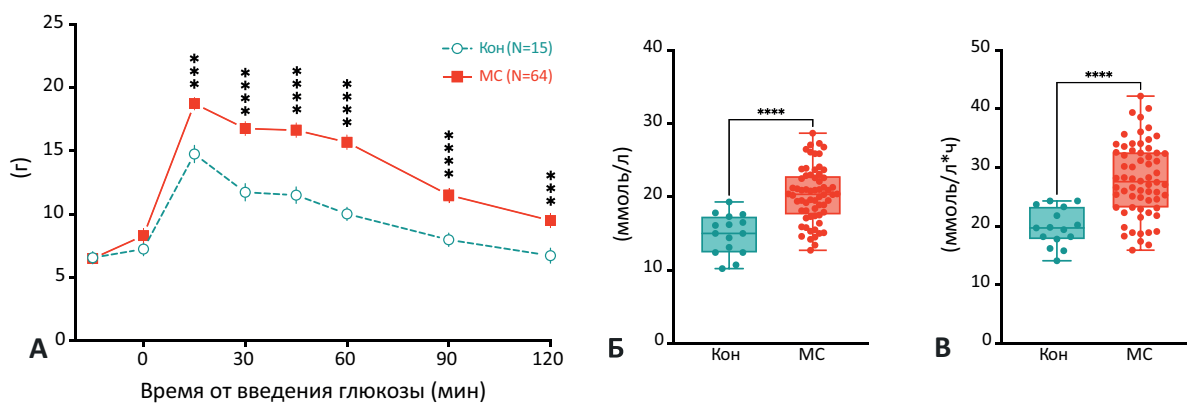


Рисунок 3 — Концентрация глюкозы в крови экспериментальных животных.

Примечание: А — концентрация глюкозы в крови мышей после внутривенного введения 2 г/кг глюкозы; Б — максимальная концентрация глюкозы в крови; В — прирост площади под кривой концентрации глюкозы в крови. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака.

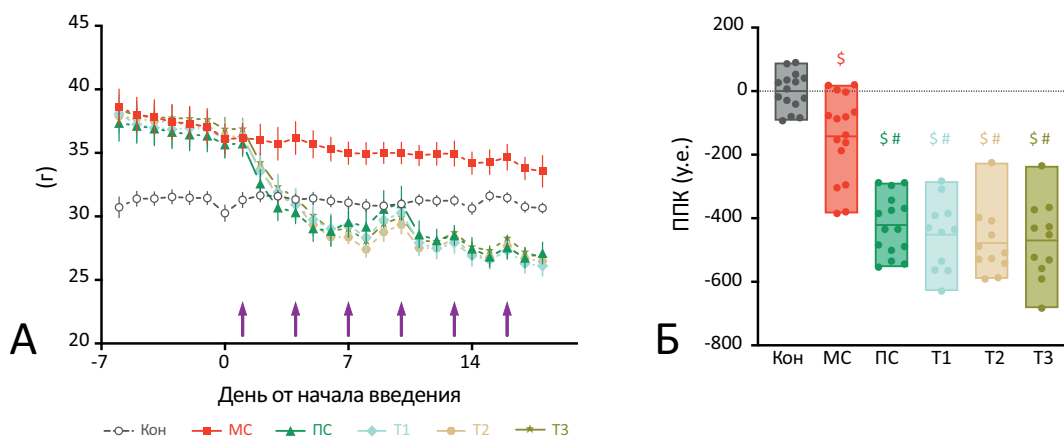


Рисунок 4 — Динамика изменения массы тела мышей в течение эксперимента (А) и к 18 дню (Б).

Примечание: \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака.

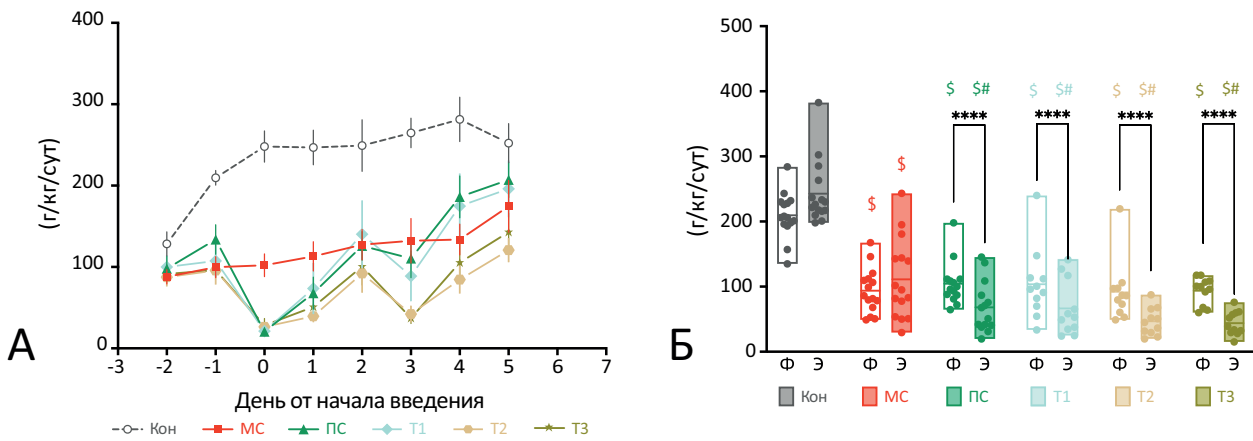


Рисунок 5 — Суточное потребление корма мышами во время содержания в установке Феномастер.
 Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

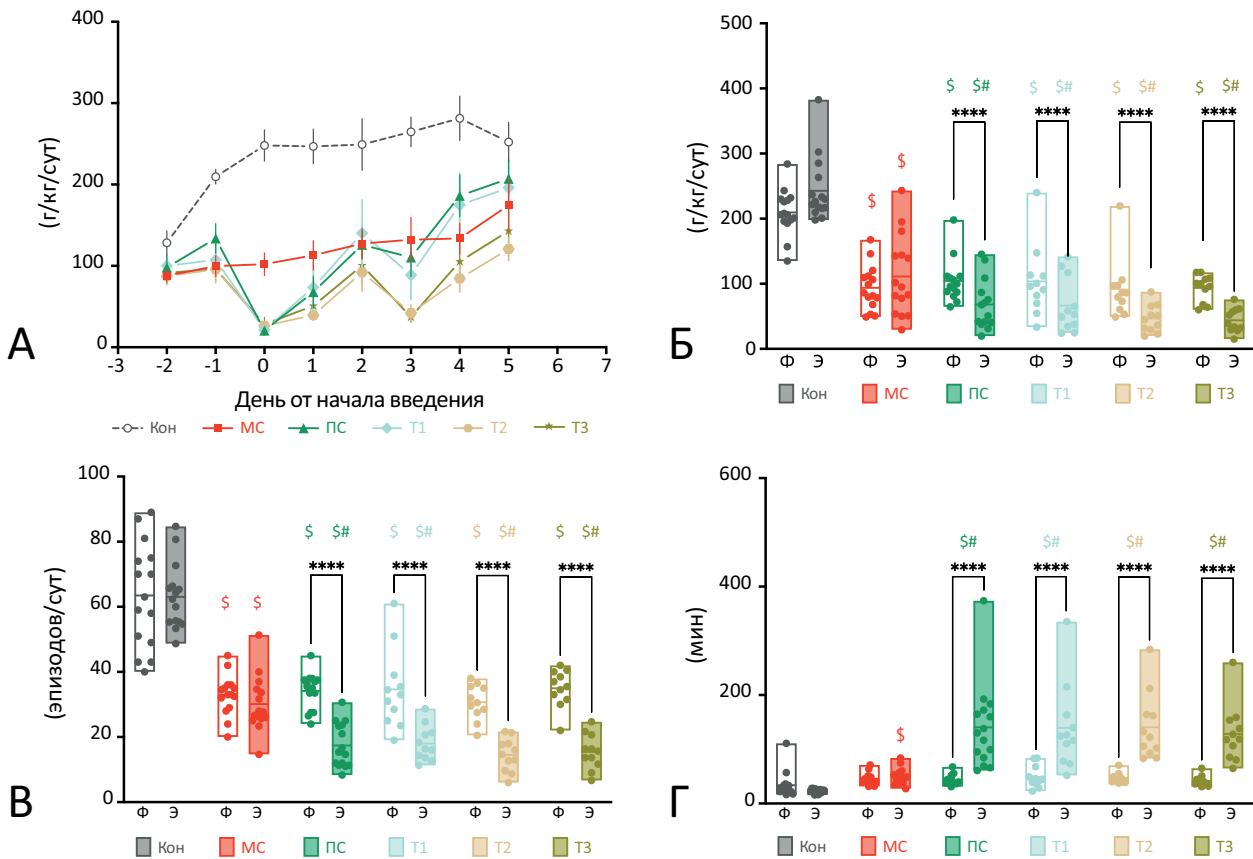


Рисунок 6 — Суточное потребление корма (А, Б), среднее потребление корма за один пищевой эпизод (В) и число пищевых эпизодов (Г) мышей во время содержания в установке Феномастер.
 Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

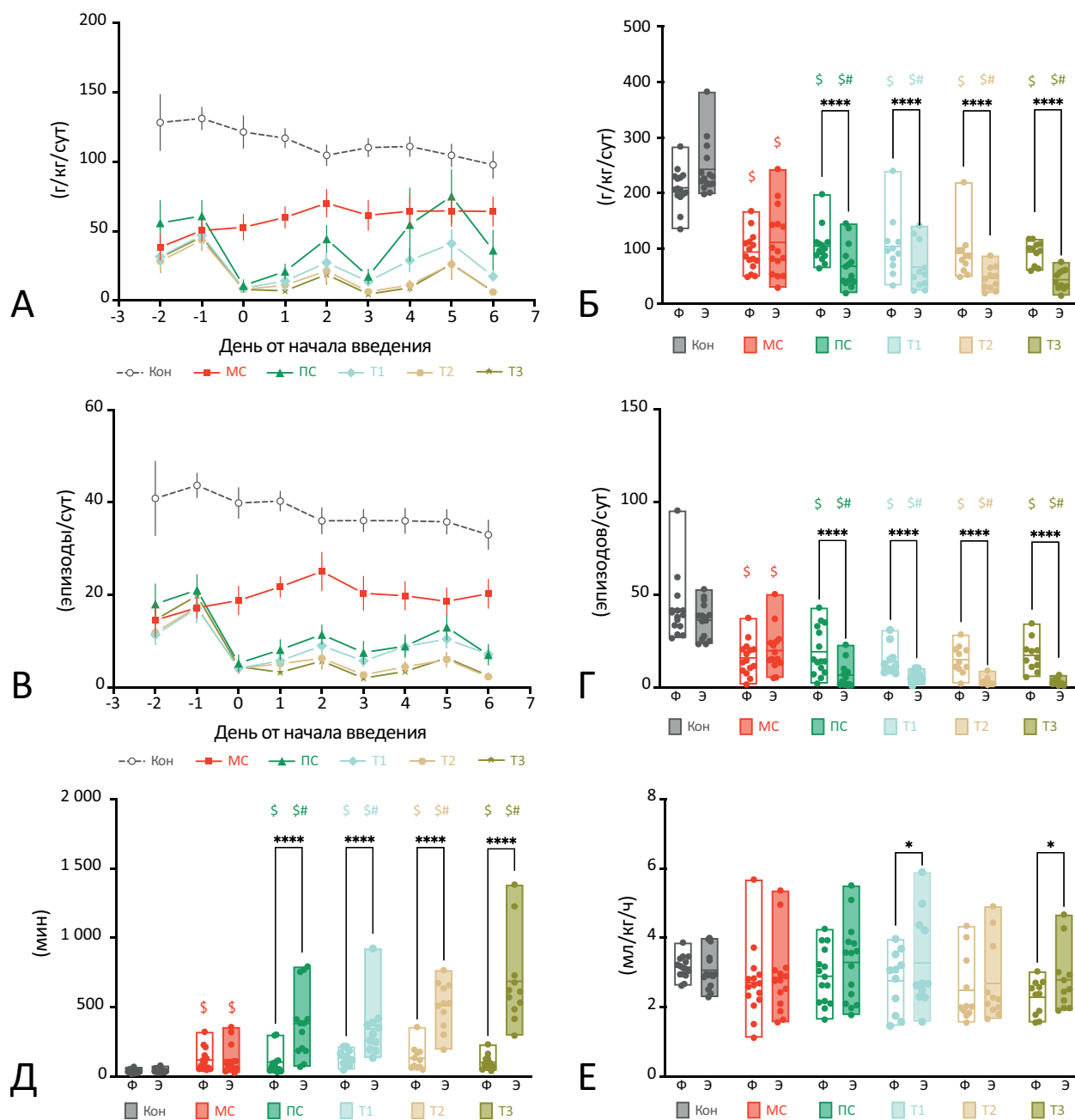


Рисунок 7 — Потребление воды / фруктозного сиропа (А, Б), число эпизодов потребления (В, Г), длительность интервала между эпизодами (Д) и объём потребления воды / фруктозного сиропа за один питьевой эпизод во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

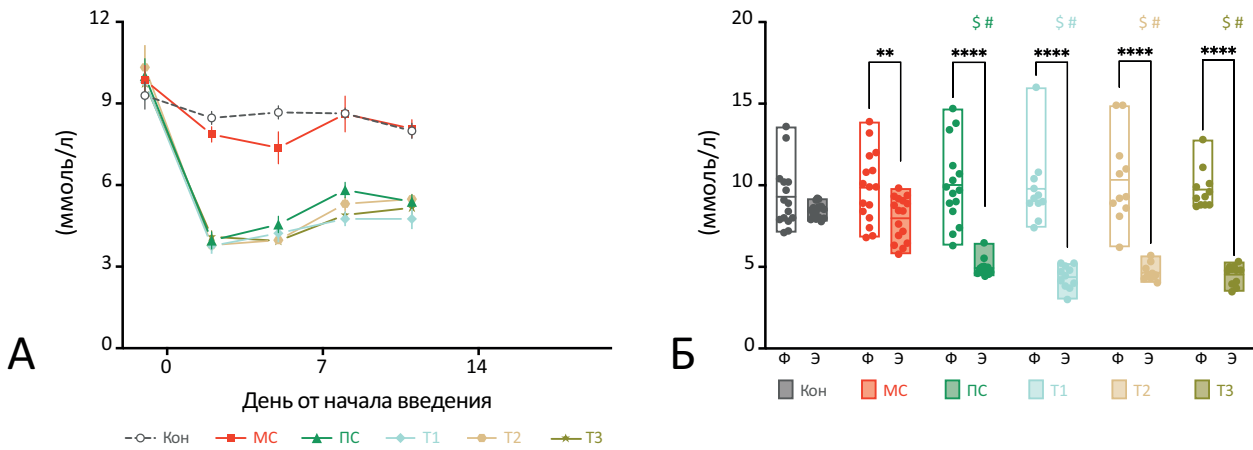


Рисунок 8 — Глюкоза крови мышей во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

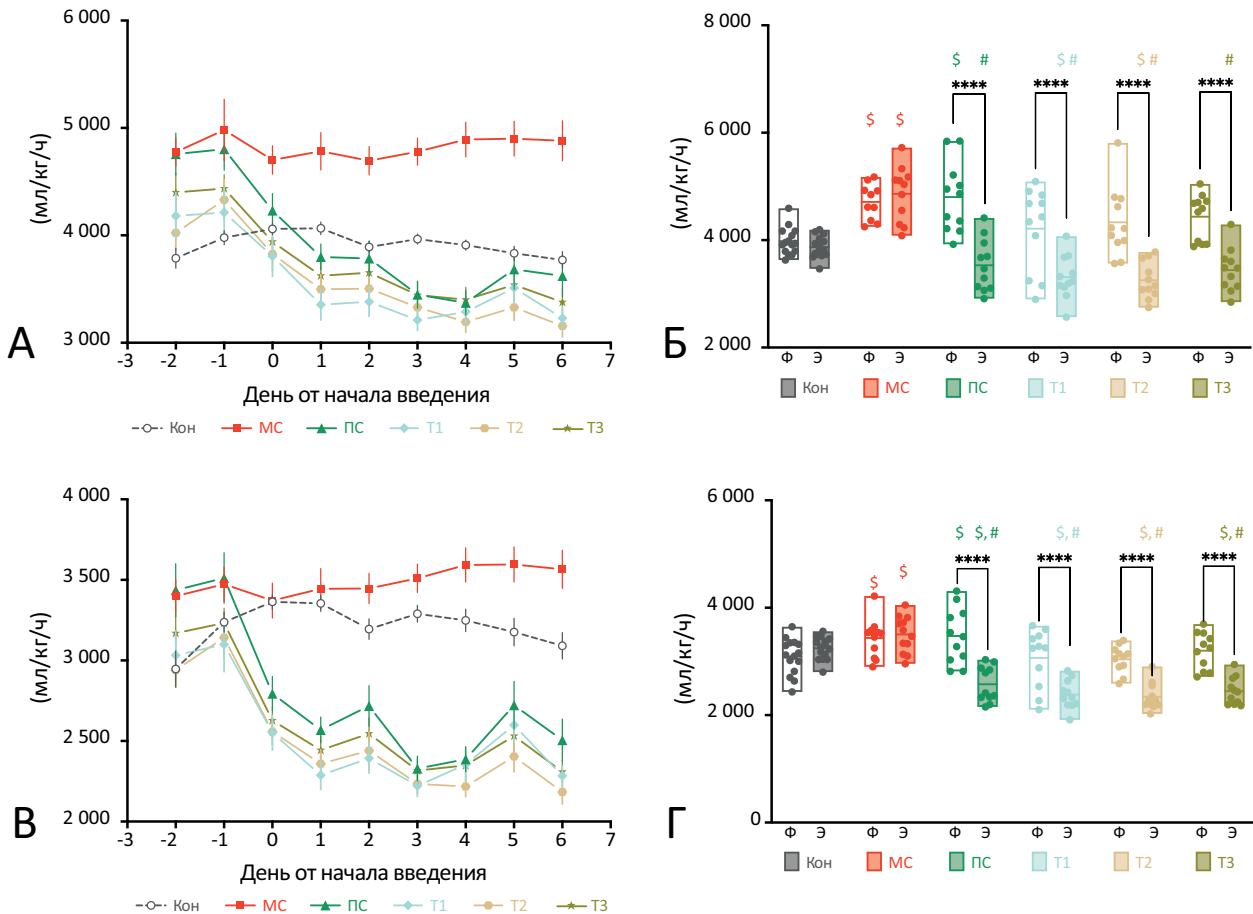


Рисунок 9 — Потребление кислорода (А, Б) и продукция углекислого газа (В, Г) во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы МС, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

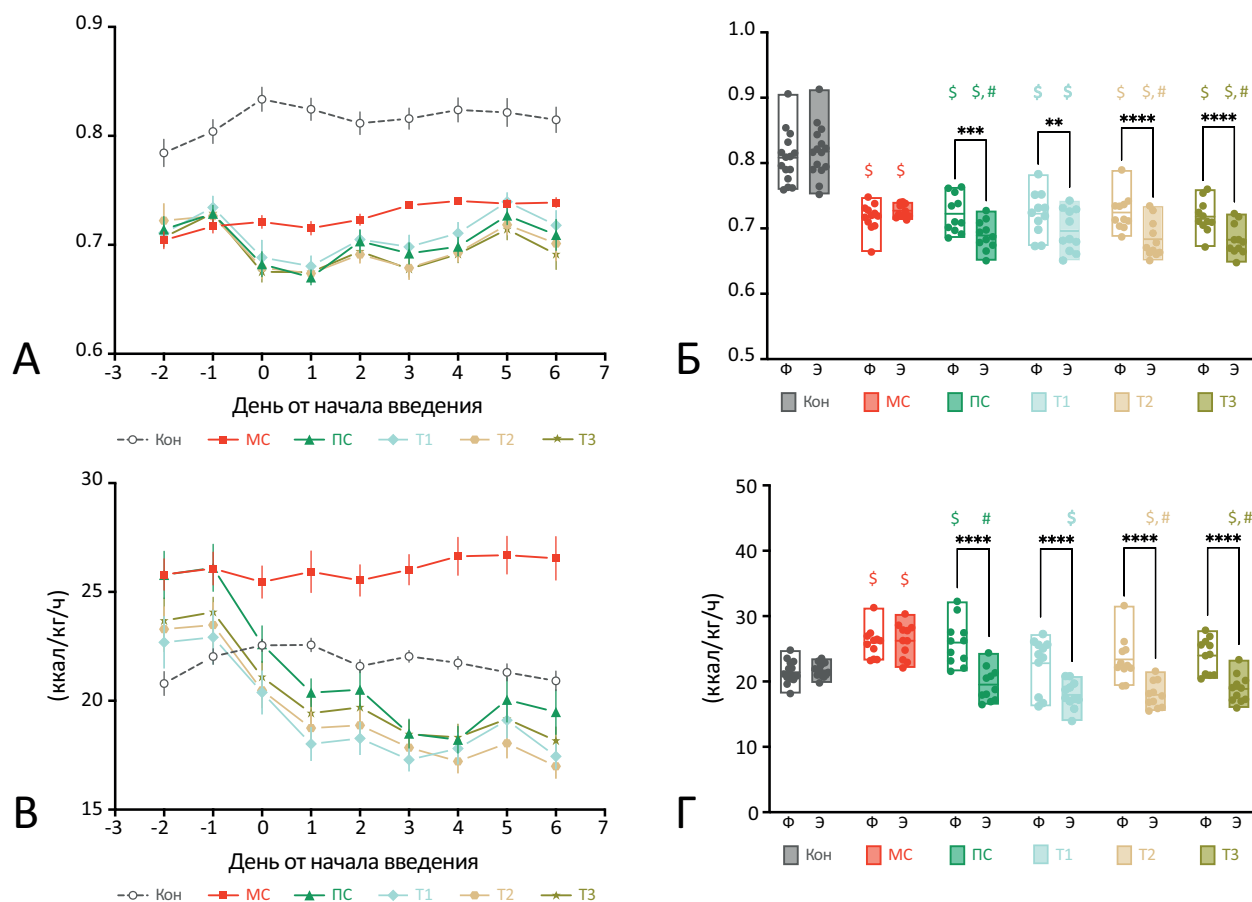


Рисунок 10 — Дыхательный коэффициент (А, Б) и теплопродукция (В, Г) во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы MC, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

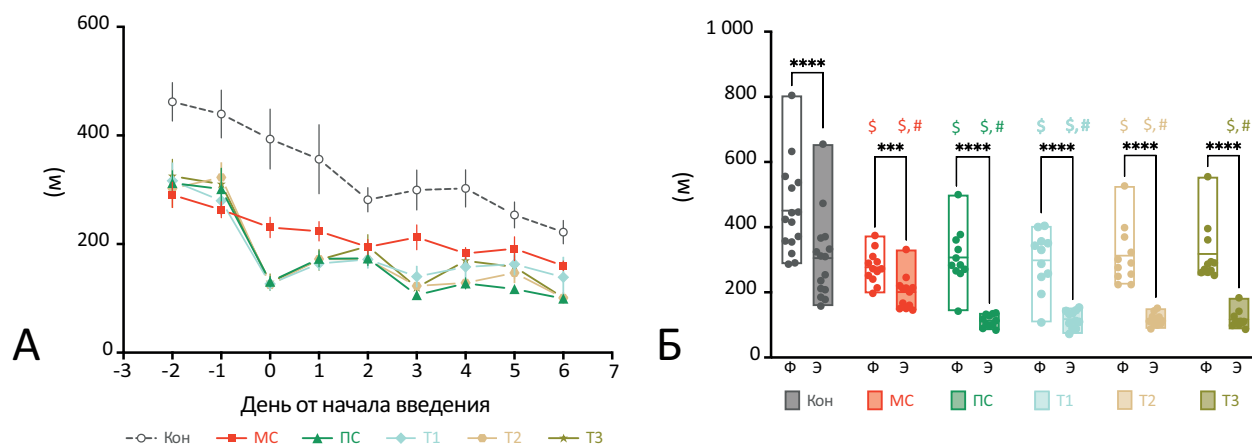


Рисунок 11 — Динамика двигательной активности (А) и её сравнительный анализ (Б) до начала введения и во время содержания мышей в установке Феномастер.

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; ns — не значимо, тест Шидака; \$ — значимая разница относительно группы К; # — значимая разница относительно группы MC, тест Шидака; Ф — до начала дозирования; Э — после начала дозирования.

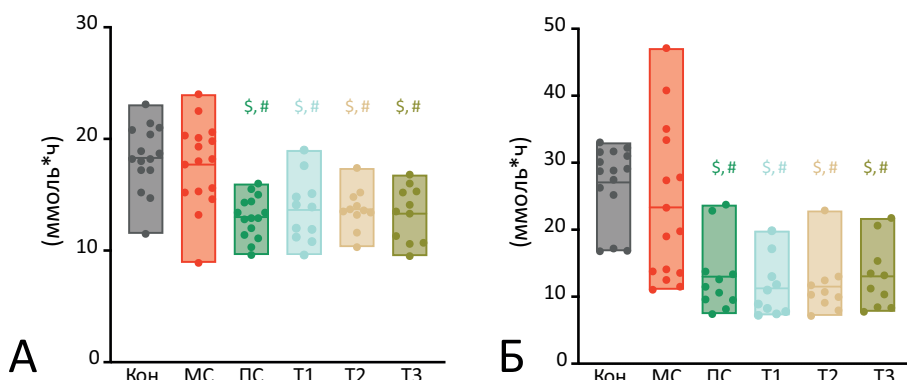


Рисунок 12 — Площадь под кривой концентрации глюкозы в крови мышей в ходе теста на переносимость глюкозы (А) и чувствительность к инсулину (Б).

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К; # — $p < 0,05$ против группы МС, тест Шидака.

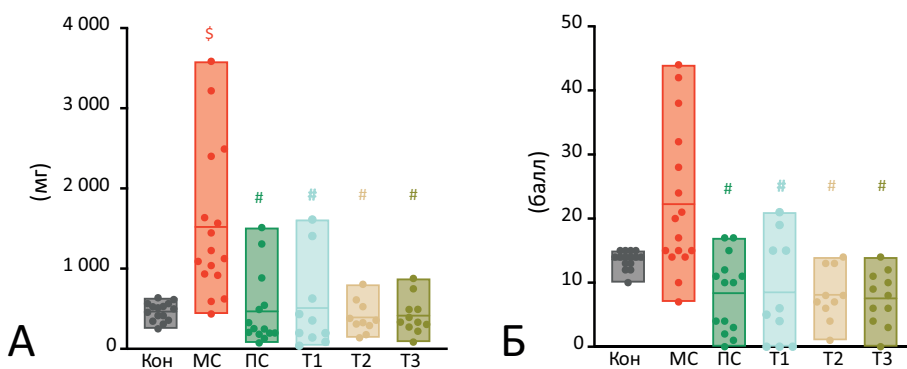


Рисунок 13 — Масса висцерального жира (А) и выраженность жировых депо (Б) у экспериментальных животных.

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К; # — $p < 0,05$ против группы МС, тест Шидака.

Влияние препаратов тирзепатида на пищевое поведение

Как показано рисунке 5 потребление корма резко снижалось у получавших тирзепатид животных относительно контрольной группы и группы МС независимо от типа вводимого препарата: ПС или Т1–Т3. Тенденция к снижению потребления корма была наиболее выражена сразу после введения препаратов и затухала при повторных введениях (Рис. 5А). В среднем для первых трех введений тирзепатида снижение потребления корма составило 44 ± 10 , 44 ± 9 , 51 ± 10 и $60 \pm 5\%$ для препарата сравнения, Т1, Т2 и Т3, соответственно (Рис. 5Б). В целом, на фоне действия тирзепатида потребление корма было ниже, чем у животных с нелеченым МС или контрольных особей.

Мы также проанализировали количество пищевых эпизодов и пищи, потребляемой за один приём (Рис. 6). Количество пищи, съедаемое за один пищевой эпизод, оставалось относительно стабильным за период наблюдения (Рис. 6 А, Б). Некоторый рост съедаемой за один эпизод пищи, предположительно, отражает адаптацию мышей к использованию непривычных для них кормушек установки Феномастер. Снижение количества потребляемой пищи было обусловлено резким снижением числа эпизодов кормления (Рис. 6В), что

отражалось также и в росте интервалов времени между приёмами пищи (Рис. 6Г).

Потребление воды/фруктозного сиропа за время наблюдения в Феномастере отражено на рисунке 7. Реакция на начало введения препаратов тирзепатида была сходна с изменениями приёма пищи: потребление фруктозного сиропа резко снижалось (Рис. 7А, Б) за счет снижения частоты потребления сиропа (Рис. 7В) и роста промежутков между питьём (Рисунок 7Г, Д), но не снижения объема потребления жидкости за один эпизод питья (Рис. 7Е). Значимых различий параметров питьевого поведения между животными, получавшими препарат сравнения и исследуемые препараты, не обнаружено.

Таким образом, можно заключить, что исследуемые препараты тирзепатида значительно снижали потребление корма и фруктозного сиропа у мышей с МС. Мунджаро® снижал потребление корма в 1,5–2,2 раза. Для ЛП Тирзетта® наблюдалась тенденция к большему снижению потребления корма — в 1,9–2,5 раза. Изменение суточного калоража было выражено в снижении частоты пищевых и питьевых эпизодов.

Влияние препаратов тирзепатида на уровень глюкозы в крови

Уровень глюкозы в крови определяли в

период введения ЛП. Измерение осуществляли на следующий день после введения. Полученные данные представлены на рисунке 8. До начала введения веществ концентрация глюкозы в крови (не натощак) у мышей всех групп была сходной (Рис. 8А). После начала введения веществ глюкоза крови мышей групп К и МС несколько снижалась и не различалась между группами. У мышей групп ПС, Т1, Т2 и Т3 глюкоза крови резко снижалась после начала введения тирзепатида. Различия в концентрации глюкозы в крови между животными этих групп отсутствовали. Снижение концентрации глюкозы составило $48 \pm 3\%$ у получавших тирзепатид в составе препарата сравнения (Мунджаро®) и 53 ± 4 , 52 ± 4 и $53 \pm 2\%$ у получавших исследуемые препараты тирзепатида (Тирзетта®) Т1, Т2 и Т3, соответственно (Рис. 8Б).

Влияние препаратов тирзепатида на уровень липолиза

Потребление кислорода у животных, получавших жирный корм и фруктозный сироп было закономерно выше, чем у контрольных животных, содержащихся на стандартном комбикорме и воде. У животных группы МС потребление кислорода оставалось относительно стабильным на протяжении всего периода наблюдения в Феномастере. У животных групп ПС, Т1, Т2 и Т3 после начала введения тирзепатида происходило постепенное снижение потребления кислорода до значений меньших, чем до начала введения у мышей группы МС и даже группы К (Рис. 9А, Б). Снижение потребления кислорода составило $26 \pm 1\%$ у получавших препарат сравнения мышей, 20 ± 1 , 24 ± 2 и $22 \pm 2\%$ у животных групп Т1, Т2 и Т3, соответственно.

Продукция углекислого газа исходно была близкой у животных всех групп. После начала введения тирзепатида продукция CO_2 у мышей групп ПС, Т1, Т2 и Т3 снижалась на 21–26% (Рис. 9 В, Г).

Дыхательный коэффициент составил 0,81, что хорошо соотносится с показателями животных на стандартной диете, состоящей преимущественно из углеводов, с меньшей долей белка и жира. У получавших «жирный» корм мышей дыхательный коэффициент был существенно ниже, что отражает утилизацию преимущественно жиров. После начала введения тирзепатида в составе исследуемых препаратов или ПС наблюдалось еще большее снижение дыхательного коэффициента, указывающее на увеличение доли жиров в утилизируемых при дыхании субстратах, предположительно связанную с липолизом (Рис. 10А, Б). Сходные закономерности были обнаружены и при анализе теплопродукции животных (Рис. 10 В, Г).

Влияние препаратов тирзепатида на двигательную активность мышей

Двигательную активность мышей

регистрировали в установке Феномастер проводили с 6 по 15 дни эксперимента включительно (двое суток до и 8 суток после начала введения веществ, $\partial_6 - \partial_{15}$).

За 10 сут наблюдения двигательная активность постепенно снижалась по мере привыкания животных к новым условиям. Исходно все животные, получавшие «жирный» корм, были менее активны, чем мыши на обычной диете. В течение суток после введения тирзепатида в составе ПС или исследуемых препаратов Т1, Т2 и Т3 происходило снижение двигательной активности мышей (Рис. 11). Указанный эффект был в равной степени выражен у всех препаратов тирзепатида. Таким образом можно заключить, что снижение массы тела при приеме тирзепатида не опосредовано увеличением двигательной активности.

Влияние препаратов тирзепатида на переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину

По результатам нагрузочных тестов удалось заключить, что прием препаратов тирзепатида повышал переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину у мышей с метаболическим синдромом (Рис. 12 А, Б).

При тестировании в конце эксперимента внутрижелудочное введение 2 г/кг глюкозы вызывало сходный подъем концентрации глюкозы в крови контрольных животных и мышей с нелеченым МС, что, вероятно, обусловлено потерей МТ мышей с МС в результате относительно многочисленных экспериментальных манипуляций. У животных групп ПС, Т1, Т2 и Т3 подъем глюкозы в крови был существенно менее выражен. Так, у получавших Мунджаро® мышей площадь под кривой концентрации глюкозы в крови была на $27 \pm 3\%$ ниже, чем у мышей с нелеченым МС, а у мышей групп Т1, Т2 и Т3 — на 23 ± 5 , 23 ± 3 и $25 \pm 4\%$, соответственно (Рис. 12А).

У получавших Мунджаро® мышей площадь под кривой концентрации глюкозы в крови была на $44 \pm 7\%$ ниже, чем у мышей с нелеченым МС, а у мышей групп Т1, Т2 и Т3 — на 52 ± 6 , 51 ± 6 и $44 \pm 7\%$, соответственно (Рис. 12Б).

Таким образом, введение препаратов тирзепатида, как оригинального, так и воспроизведенного, в равной степени повышало чувствительность к инсулину и переносимость глюкозы у мышей с метаболическим синдромом.

Влияние препаратов тирзепатида на снижение массы висцерального жира

Масса висцерального жира у мышей с индуцированным МС превышала величины для мышей контрольной группы, содержащихся на нормальной диете. Введение препаратов тирзепатида приводило к снижению массы

висцерального жира на $69 \pm 8\%$ у мышей группы ПС и на 67 ± 12 , 74 ± 4 и $73 \pm 5\%$ у мышей, получавших препараты Т1, Т2 и Т3, соответственно (Рис. 13А). Сходные результаты были получены и при визуальной оценке выраженности подкожных и полостных жировых депо у мышей (Рис. 13Б).

Изменения массы, вызванные введением тирзепатида, были обнаружены для сердца, легких, печени, слюнных желез, селезенки, эпидидимиса, придаточного аппарата, трехглавой мышцы голени (Рис. 14).

Масса поджелудочной железы была снижена у всех мышей с МС, однако введение тирзепатида не оказывало существенного влияния на данный показатель.

Для ряда органов отмечались изменения массы, однако они наблюдались не во всех экспериментальных группах. Массы головного мозга, тимуса и надпочечников не изменялись в зависимости от индукции метаболического синдрома и введения тирзепатида.

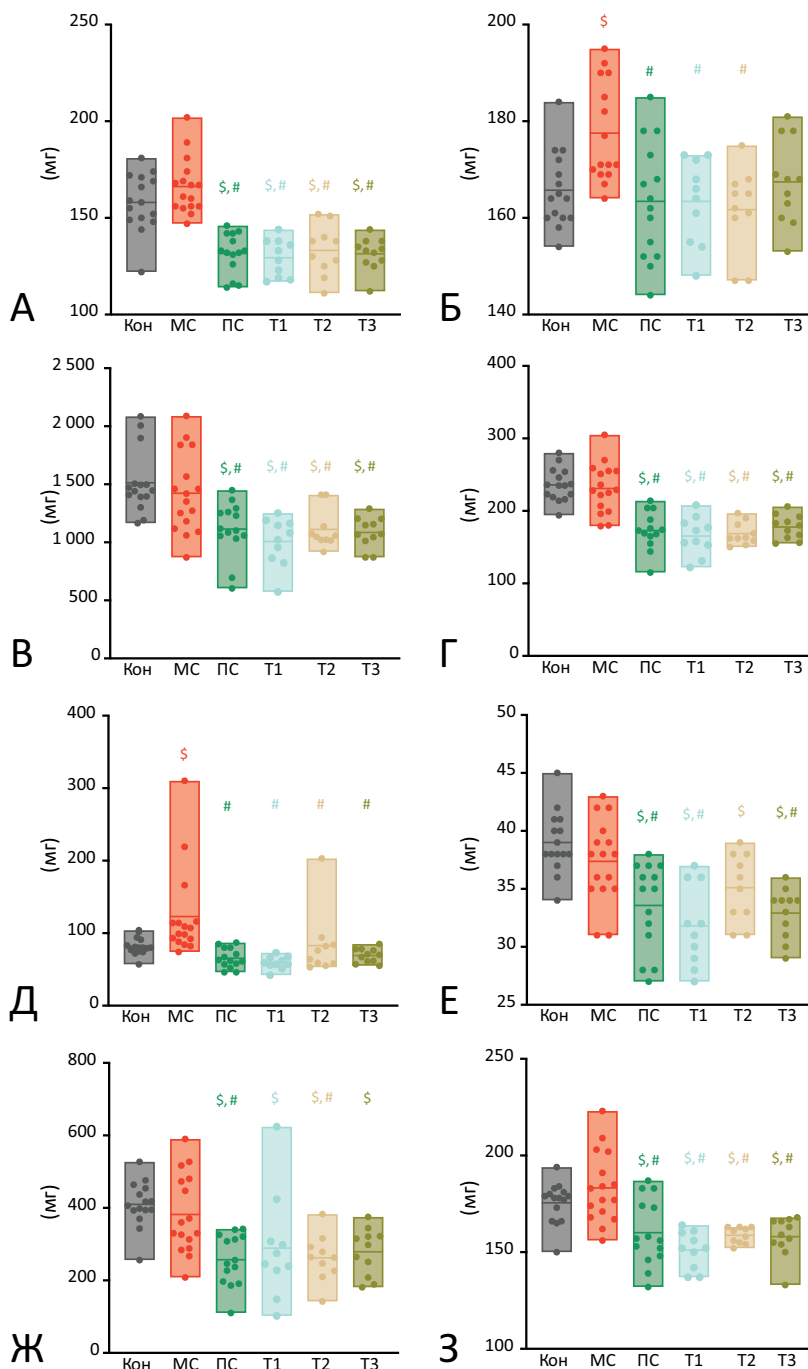


Рисунок 14 — Масса сердца (А), легких (Б), печени (В), слюнных желез (Г), селезенки (Д), эпидидимиса (Е), придаточного аппарата (Ж), трехглавой мышцы голени (З) у экспериментальных животных.

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К; # — $p < 0,05$ против группы МС, тест Шидака.

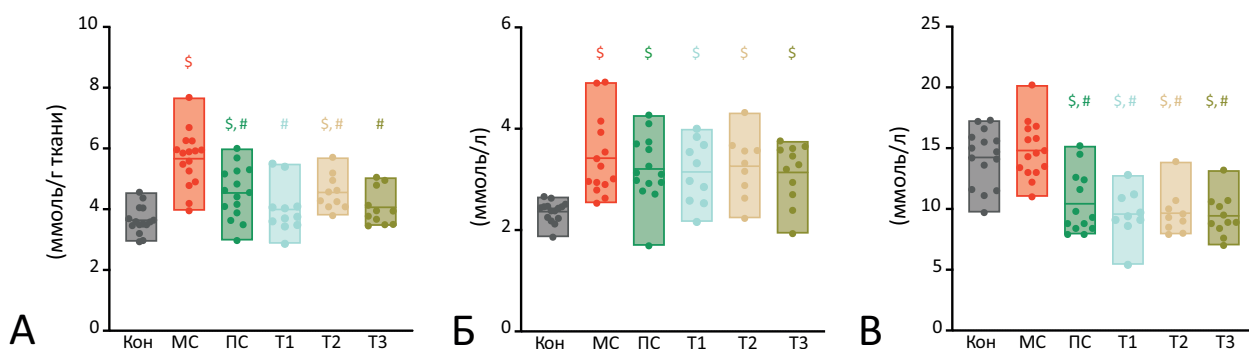


Рисунок 15 — Содержание триглицеридов в печени (А), холестерина (Б) и глюкозы (В) в сыворотке в сыворотке крови экспериментальных животных.

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К; # — $p < 0,05$ против группы МС, тест Шидака.

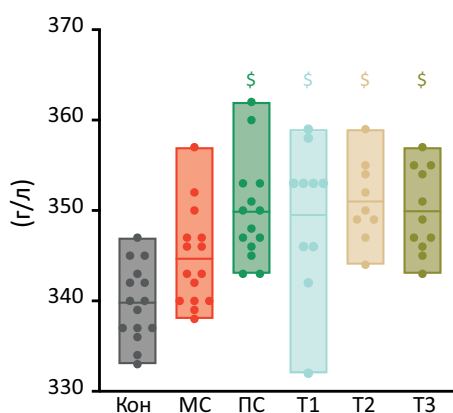


Рисунок 16 — Среднее содержание гемоглобина в эритроцитарной массе крови экспериментальных животных.

Примечание: \$ — $p < 0,05$ против группы К.

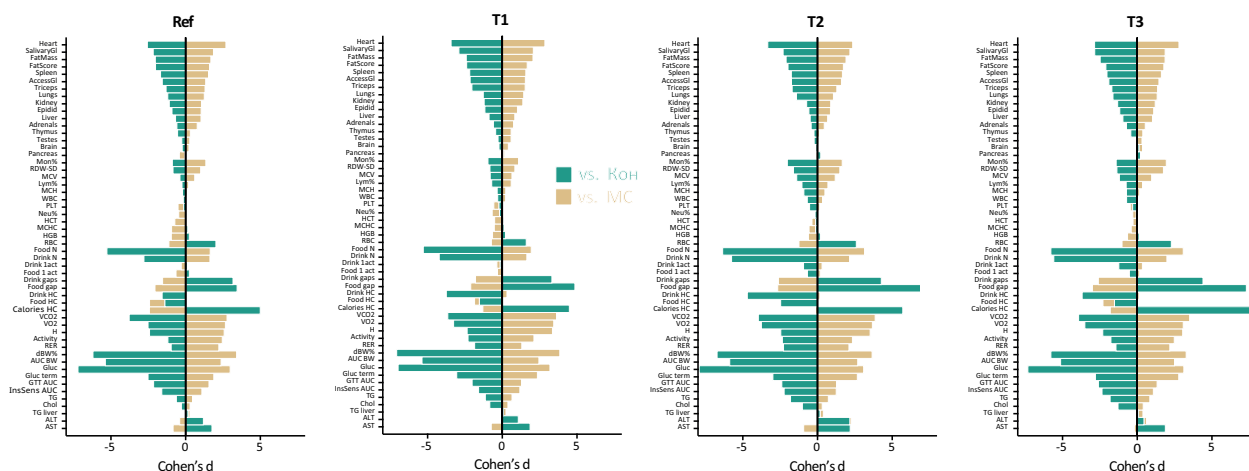


Рисунок 17 — Величины эффектов исследуемых препаратов, T1, T2, T3, PC против контрольной группы и группы мышей с нелеченым метаболическим синдромом, сгруппированные по смысловым блокам.

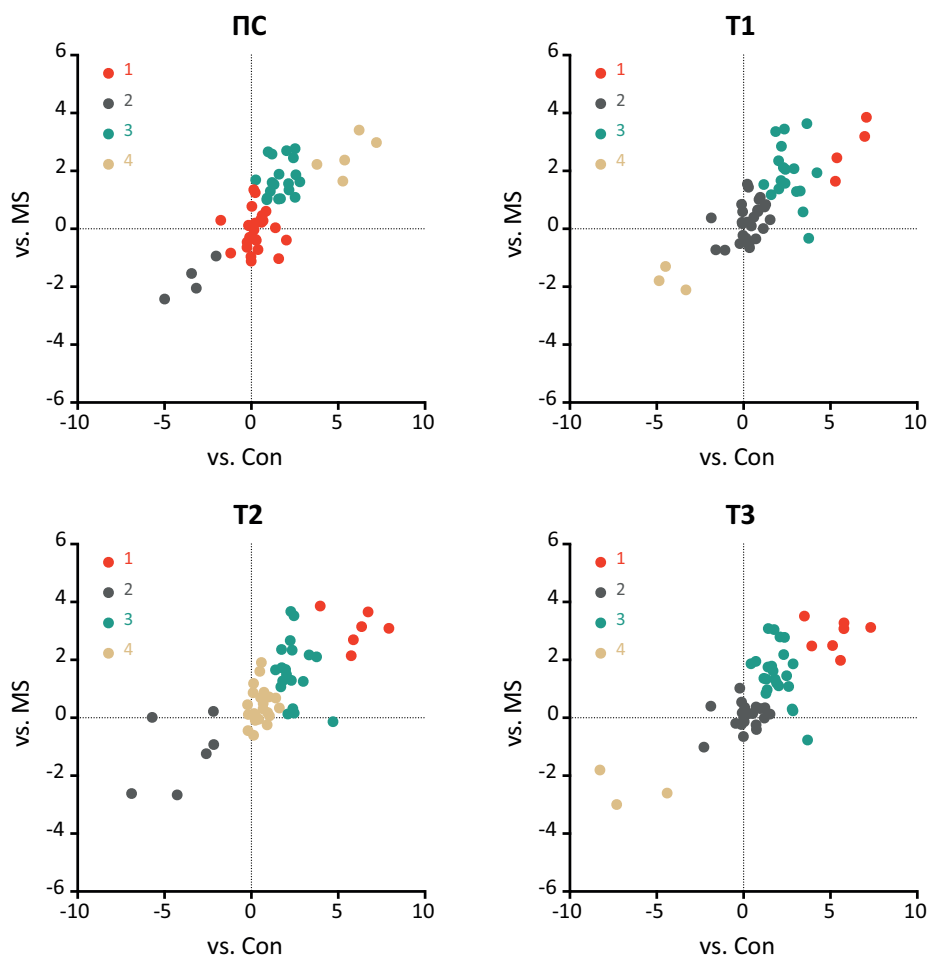


Рисунок 18 — Величины эффектов (d Коэна) исследуемых препаратов, T1, T2 и T3 и препарата сравнения против контрольной группы (Con) и группы мышей с нелеченым метаболическим синдромом (MS), сгруппированные по кластерам.

Влияние препаратов тирзепатида на содержание триглицеридов в печени

Содержание триглицеридов в печени у мышей с нелеченым MS было на $56 \pm 6\%$ выше, чем у контрольных особей, получавших стандартный комбикорм (Рис. 15А). В печени мышей, получавших тирзепатид содержание триглицеридов было ниже, чем у мышей с нелеченым MS на 20 ± 4 , 30 ± 4 , 20 ± 4 и $28 \pm 3\%$ для групп PC, T1, T2 и T3, соответственно. Содержание триглицеридов в печени мышей, получавших разные препараты тирзепатида, не различалось.

Концентрация триглицеридов в сыворотке крови мышей экспериментальных групп существенно не различалась. Холестерин сыворотки был повышен у всех мышей с индуцированным MS, но не различался у получавших тирзепатид и плацебо мышей, что служит маркёром безопасности ЛП (Рис. 15Б). Концентрация глюкозы у получавших тирзепатид мышей была ниже, чем у особей с MS, получавших плацебо, и не различалась в зависимости от использованного препарата

тирзепатида (Рис. 17В). Таким образом, ЛП тирзепатида продемонстрировали выраженную эффективность в нормализации почечного стеатоза и гипергликемии наряду с хорошим профилем безопасности по содержанию липидов крови, что говорит в пользу того, что тирзепатид совместим с приёмом гипохолестеринемических препаратов.

Дополнительно, для оценки токсического действия тирзепатида на печень в сыворотке мышей исследовали концентрацию АЛТ и АСТ. Значимого влияния MS и тирзепатида на эти показатели обнаружено не было.

Влияние препаратов тирзепатида на гематологические показатели

По результатам исследования была обнаружена значимая разница между контрольной и экспериментальными группами в содержании гемоглобина в эритроцитарной массе (Рис. 16).

Остальные гематологические показатели у животных разных групп значимо не различались.

Сравнительный анализ величины эффектов лекарственных препаратов

На рисунке 17 показаны величины эффектов исследуемых препаратов (Т1, Т2, Т3, ПС) в сравнении с контролем и группой нелеченого МС.

Для каждого из 53 параметров рассчитаны два типа сравнений:

1) по отношению к контролю (vs. Кон) — эффект препарата на здоровых животных (отражает воздействие на здоровый организм, потенциальные побочные эффекты);

2) по отношению к нелеченым животным с метаболическим синдромом (vs. МС), отражающий эффективность). Полная матрица данных содержала (53 параметра) × (4 группы: ПС, Т1, Т2, Т3) × (2 типа сравнения) = 424 значения d Коэна.

Величины коэффициентов были выбраны произвольно, отдавая приоритет эффективности (70%). Стоит отметить, что моделирование изменения CS при разных величинах весов для используемых при его вычислении показателей (с шагом 0.01) показало, что выбор препарата (Т1, Т2 или Т3) от величин весов не зависит.

Различия вычисленных метрик не достигали уровня статистической значимости по результатам одно- и многофакторного дисперсионного анализа. Результаты бутстрэп-анализа хорошо согласуются с результатами дисперсионного анализа (табл. 3).

В качестве альтернативного способа сравнения данных оценивали структуру эффектов препаратов (структуру величин d Коэна) на исследованные показатели. Кластеризация эффектов в двумерном пространстве (d vs. Кон, d vs. МС) показана на рисунке 18. Каждый из 53 параметров представляется точкой в двумерном пространстве координат (d_{vs_Con} , d_{vs_MS}). Алгоритм: случайный выбор 4 начальных центроидов, итеративное назначение точек ближайшему центроиду и пересчет центроидов как средних текущих кластеров до сходимости (параметры в R: $nstart=30$, $iter.max=100$, что обеспечивает глобальный оптимум).

При сравнении профилей эффектов в этом пространстве, а также по результатам топологического анализа матрицы эффектов и пространства трех метрик статистической разности между исследуемыми препаратами (Т1, Т2, Т3) и препаратом сравнения (ПС) выявлено не было.

Таким образом, по величине *in vivo* эффектов лекарственные препараты Тирзетта® и Мунджаро® биоэквивалентны.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящего исследования проведено комплексное сравнительное изучение эффективности трех серий воспроизведенного препарата Тирзетта® (Т1, Т2, Т3) и референтного

препарата Мунджаро® (ПС) на модели МС у мышей. Исследование охватывало широкий спектр показателей энергетического метаболизма, морфофункциональных параметров и биохимических характеристик.

Наиболее выраженным эффектом всех препаратов тирзепатида являлось значительное снижение МТ [8–10]. Динамика изменения МТ показала прогрессивное снижение, начинающееся уже с первого дня введения препаратов. К 18 дню эксперимента снижение МТ составило $25,9 \pm 1,1\%$ для препарата Мунджаро®, и до $28,2 \pm 1,1\%$ для препарата Тирзетта®. Важно отметить, что снижение МТ было опосредовано активацией липолиза и потерей жировой массы без признаков истощения или нарушения общего состояния животных, что свидетельствует о естественном физиологическом характере данного процесса. Такой механизм действия является уникальной особенностью тирзепатида в сравнении с агонистами ГПП-1, для которых характерно выраженное снижение мышечной массы, что требует корректировки пищевого рациона и повышения физической активности [8–10].

Результаты анализа пищевого поведения позволили выявить, что снижение МТ обусловлено существенным уменьшением потребления как основного корма, так и фруктозного сиропа. Данные изменения наблюдались в равной степени для ЛП Тирзетта® и Мунджаро®.

Особую значимость имеют результаты непрямой калориметрии, которые дают полное представление о метаболических изменениях, лежащих в основе снижения МИ [11]. Потребление кислорода снизилось во всех группах, получавших тирзепатид: на $26 \pm 1\%$ для Мунджаро® и до $24 \pm 2\%$ у животных групп Тирзетта®.

Сходная динамика наблюдалась и для продукции углекислого газа. Наиболее информативным показателем было снижение дыхательного коэффициента с 0,73 в группе без лечения до 0,68–0,69 во всех группах лечения, что указывает на переключение энергетического метаболизма на липолиз [12]. Эти данные полностью коррелируют с уменьшением массы жировых депо: визуальная и инструментальная оценки показали существенное снижение накопления жира во всех исследованных локализациях у животных, получавших тирзепатид, по сравнению с группой нелеченого МС. Статистически значимые различия между препаратами Мунджаро® и Тирзетта® отсутствовали.

Комплексная оценка гликемического статуса с использованием различных методических подходов продемонстрировала высокую согласованность результатов. Прижизненные измерения концентрации глюкозы крови в динамике

выявили выраженный гипогликемический эффект всех препаратов тирзепатида с достижением нормогликемии к концу периода наблюдения. Стоит отметить, что на фоне приёма ЛП Тирзетта® гипогликемический эффект был более выражен. Снижение концентрации глюкозы составило $48\pm 3\%$ для Мунджаро® и $53\pm 4\%$ для Тирзетта®. Глюкозотолерантный тест продемонстрировал значительное улучшение переносимости глюкозы во всех группах, получавших тирзепатид, с нормализацией кинетики утилизации глюкозы. Площадь под кривой концентрации глюкозы была сопоставима для Мунджаро® и Тирзетта®. Тест чувствительности к инсулину выявил восстановление инсулиновой толерантности в равной степени для Мунджаро® и Тирзетта®. Терминальные измерения концентрации глюкозы полностью подтвердили данные прижизненного мониторинга, показав снижение гликемии во всех группах лечения без межгрупповых различий.

Биохимический анализ ткани печени выявил выраженное гиполлипидемическое действие всех препаратов тирзепатида. Концентрация триглицеридов снизилась с $5,66\pm 0,23$ до $4,54\pm 0,22$ ммоль/г в случае Мунджаро® и до $4,55\pm 0,19$ ммоль/г в случае Тирзетта®, что свидетельствует о коррекции печёночного стеатоза. Активность печёночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) оставалась в пределах физиологической нормы во всех группах лечения, подтверждая отсутствие гепатотоксических эффектов и хорошую переносимость всех исследованных препаратов.

Гематологические показатели не выявили значимых изменений ни в одной из групп, получавших тирзепатид. Количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит оставались в пределах референтных значений, что подтверждает отсутствие системных токсических эффектов и хорошую переносимость всех исследованных препаратов. Наши данные подтверждаются рядом доклинических исследований тирзепатида, в которых, помимо снижения массы тела, наблюдается положительная динамика в увеличении толерантности к глюкозе [13, 14]

Морфометрический анализ внутренних органов показал, что изменения их абсолютной массы были обусловлены преимущественно снижением жировой ткани [15, 16], а не прямым воздействием препаратов на органы.

В исследовании J.O.A. Bittencourt и соавт. (2025) также изучался терапевтический потенциал тирзепатида на мышинной модели, сочетающей ожирение и сахарный диабет 2 типа [17]. Для 4 сформированных групп в течение 12 недель была прописана диета с высоким содержанием жиров и сахарозы. Терапия животных заключалась

во введении тирзепатида (10 нмоль/кг/сут) в течение 4 недель. У мышей 2 испытываемых групп (ожирение+СД2) МТ увеличилась в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. Тирзепатид нормализовал МТ и снижал относительную МТ на 25%. Гистологический и молекулярный анализы показали, что тирзепатид обращал вспять процесс отбеливания бурой жировой ткани, восстанавливал морфологию мультифокулярных адипоцитов и увеличивал экспрессию ключевых термогенных маркёров. Также подтверждением этого является и другое исследование T. Ma и соавт. (2025) на летучих мышах, в котором авторы сравнивали действие семаглутида, тирзепатида и физиологического раствора. Оба исследуемых препарата проявили схожие эффекты — установлено, что и семаглутид и тирзепатид повышали чувствительность к инсулину, улучшали обмен веществ и способствовали снижению веса [18].

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность ЛП Тирзетта® и Мунджаро® в коррекции основных проявлений МС. Механизм действия включает снижение аппетита и потребления пищи, активацию липолиза с переключением энергетического метаболизма на окисление жиров, улучшение гликемического контроля и инсулиновой чувствительности, нормализацию липидного профиля [19, 20]. Наблюдаемые эффекты проявлялись в равной степени для препаратов Тирзетта® и Мунджаро®, что свидетельствует о их биоэквивалентности.

Ранее мы показали эквивалентность физико-химических свойств и биологической активности Тирзетта® и Мунджаро® [5]. Стоит отметить, что по результатам проведённого исследования физико-химических свойств ЛП Тирзетта® содержит в 4,2 раза меньше примесей, чем Мунджаро®, что говорит в пользу большей безопасности Тирзетта®. Необходимо учитывать, что лечение СД 2 типа и ожирения носит длительный характер. Более того, приём таких препаратов может стать пожизненным [21]. При этом органические примеси, такие как фенол и бензиловый спирт, способны накапливаться в организме на фоне долгосрочной терапии, что может привести к токсичности [22].

В результате дополнительного анализа интегральных величин эффекта (d Коэна), выполненного по всей совокупности параметров, получена агрегированная оценка на базе композитного индекса, включающего параметры эффективности, безопасности и селективности, что позволило не только количественно сопоставить структурную близость профилей, но и выявить характерные различия на уровне эффектов, не видимых при традиционной проверке на

значимость. Сравнение величин эффектов препаратов позволяет количественно оценить терапевтическую эффективность, безопасность и дозозависимость в условиях целевого организма. Метрики RE (относительная эффективность), SS (оценка безопасности), Sel (селективность) и CS (композитный балл), рассчитанные на основе d Коэна, предоставляют стандартизованную многофакторную оценку препаратов в исследованиях *in vivo*. Они позволяют ранжировать соединения по комбинации терапевтических эффектов, токсичности и специфичности [23].

Такой подход решает проблему субъективности при сравнении эффектов препаратов, переводя различия в универсальную шкалу стандартных отклонений [24]. Это особенно актуально в *in vivo* исследованиях, где аналиты (например, рост опухоли или биомаркёры) имеют разные единицы измерения и дисперсии. Без стандартизации *p*-value показывает только статистическую значимость, без учета величины эффекта. Так, препарат может быть значимо лучше по одному из критериев, но на практике эта разность, хоть и статистически достоверна, но все же мала и не имеет терапевтической пользы [24, 25]. При анализе величин эффектов ЛП Тирзетта® и Мунджаро® оказались эквиваленты — различия по величинам эффектов не достигали статистической значимости (MANOVA $p=0,977$; бутстрэп-анализ $p > 0,05$).

Ограничения исследования

Несмотря на то, что использование множественных методологических подходов обеспечивает высокую степень достоверности результатов проведённого исследования, необходимо отметить ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Так экспериментальные животные модели имеют видовые особенности метаболизма, которые могут влиять на фармакокинетические и

фармакодинамические параметры препаратов [26]. Вместе с тем комбинация методов *in vitro*, *in vivo* и физико-химического анализа обеспечивает всестороннюю характеристику препаратов и высокую надежность выводов о биоэквивалентности ЛП, отвечающих современным регуляторным требованиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённого комплексного исследования установлено, что лекарственный препарат Тирзетта® (производитель ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) по всем изученным показателям эффективности и безопасности не отличаются от референтного препарата Мунджаро® (производитель «Эли Лилли», США). Вместе с тем, препараты продемонстрировали благоприятный профиль безопасности без признаков токсических эффектов. Статистически значимых различий между сериями ЛП Тирзетта® также не выявлено. Все исследуемые препараты продемонстрировали сопоставимое гипофагическое действие со снижением массы тела на 26–28%, выраженные гипогликемические свойства с уменьшением концентрации глюкозы крови на 48–53%, положительное влияние на липидный обмен, улучшение показателей глюкозотолерантности и инсулиновой чувствительности. Тирзепатид способствовал липолизу и преимущественному снижению жировой массы тела, что подтверждает его целевую эффективность. Такое селективное уменьшение липидного компонента особенно важно для физиологичного похудения, минимизирует риск саркопении и сохраняет функциональную мышечную ткань — ключевой фактор долгосрочного метаболического улучшения и качества жизни.

Таким образом, ЛП Тирзетта® может рассматриваться как терапевтический аналог ЛП Мунджаро®.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Щербакова В.С., Заславская К.Я., Белый П.А. — определение концепции, сбор и анализ данных, пересмотр и редактирование текста статьи; Андреев-Андриевский А.А., Другова С.В., Машкин М.А. — определение концепции, проведение исследования, анализ данных, визуализация; Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Щербакова Л.И., Дьякова И.Н., Подлесная П.А., Казаишвили Ю.Г. — определение концепции, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи.

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet*. – 2025. – Vol. 405, No. 10481. – P. 813–838. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00355-1. Erratum in: *Lancet*. – 2025. – Vol. 406, No. 10505. – P. 810. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01722-2
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4–13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364. EDN: VNBUBI
- Трошина Е.А., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Маркова Т.Н., Романцова Т.И., Мазурина Н.В., Котешкова О.М. Персонализированный подход к терапии ожирения на основе доказательных данных и клинических алгоритмов: семаглутид или тирзепатид // *Проблемы Эндокринологии*. – 2025. – Т. 71, № 5. – С. 19–30. DOI: 10.14341/probl13677 EDN: TXGMRM
- Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Новые горизонты в управлении метаболическими заболеваниями: фокус на эффективность и безопасность тирзепатида // *FOCUS Эндокринология*. – 2025. – Т. 6, № 3. – С. 12–23. DOI: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-03 EDN: YGHPTL
- Макаревич П.И., Александрюшкина Н.А., Подлесная П.А., Казаишвили Ю.Г., Белый П.А., Заславская К.Я., Таганов А.В., Дьякова И.Н., Щербакова Л.И., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Щербакова В.С. Оценка физико-химических свойств и биологической активности лекарственных препаратов на основе тирзепатида // *Фармация и фармакология*. – 2025. – Т. 13, № 6. – С. 529–546. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-6-529-546 EDN: LSUGEN
- Syed Y.Y. Tirzepatide: First Approval // *Drugs*. – 2022. – Vol. 82, No. 11. – P. 1213–1220. DOI: 10.1007/s40265-022-01746-8
- Ard J., Lee C.J., Gudzone K., Addison B., Lingvay I., Cao D., Mast C.J., Stefanski A., Falcon B., Mojdam D. Weight reduction over time in tirzepatide-treated participants by early weight loss response: Post hoc analysis in SURMOUNT-1 // *Diabetes Obes Metab*. – 2025. – Vol. 27, No. 9. – P. 5064–5071. DOI: 10.1111/dom.16554
- Coskun T., Sloop K.W., Loghin C., Alsina-Fernandez J., Urva S., Bokvist K.B., Cui X., Briere D.A., Cabrera O., Roell W.C., Kuchibhotla U., Moyers J.S., Benson C.T., Gimeno R.E., D'Alessio D.A., Haupt A. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept // *Mol Metab*. – 2018. – Vol. 18. – P. 3–14. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
- Jensen T.L., Brønden A., Karstoft K., Sonne D.P., Christensen M.B. The Body weight Reducing Effects of Tirzepatide in People with and without Type 2 Diabetes: A Review on Efficacy and Adverse Effects // *Patient Prefer Adherence*. – 2024. – Vol. 18. – P. 373–382. DOI: 10.2147/PPA.S419304
- Романцова Т.И. Тирзепатид: унимолекулярная полифармакология для лечения ожирения // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 50–64. DOI: 10.33029/2304-9529-2025-14-3-50-64 EDN: KEUZZU
- Herman R., Jensterle M., Horvat S., Lezaic L., Snoj Z., Pusnik I., Goricar K., Cör A., Pusnik L., Mlacnik V., Hanzelic L., Janez A. Effect of tirzepatide-induced weight loss on adipose tissue in obesity: rationale and design of the randomized placebo-controlled Tirzepatide Brown and Beige Adipose Tissue Activation (TABFAT) trial // *Trials*. – 2025. – Vol. 26, No. 1. – P. 300. DOI: 10.1186/s13063-025-09045-9
- Lorza-Gil E., Strauss O.D., Ziegler E., Kansy K., Katschke M.T., Rahimi G., Neuscheler D., Sandforth L., Sandforth A., Sancar G., Kaufmann B., Hartmann D., Singer S., Mihaljevic A.L., Jumpertz-von Schwartzberg R., Sbierski-Kind J., Müller T.D., Birkenfeld AL., Gerst F. Incretin-responsive human pancreatic adipose tissue organoids: A functional model for fatty pancreas research // *Mol Metab*. – 2025. – Vol. 91. – P. 102067. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.102067
- Borner T., Pataro A.M., Doebley S.A., Furst C.D., White A.D., Gao S.X., Chow A., Sanchez-Navarro M.J., Ghidewon M.Y., Halas J.G., Mohiby A.Z., Willard F.S., Grill H.J., Ai M., Samms R.J., Hayes M.R., De Jonghe B.C. Hypophagia and body weight loss by tirzepatide are accompanied by fewer GI adverse events compared to semaglutide in preclinical models // *Sci Adv*. – 2025. – Vol. 11, No. 25. – P. eadu1589. DOI: 10.1126/sciadv.adu1589
- Baumer-Harrison C., Aldaghma D., White A.D., Applebey S.V., Pataro A.M., Mohiby A.Z., Alonso B., Xiao A.G., O'Farrell L.S., Qian Y., Coskun T., Coghlan M.P., Willard F.S., Ai M., Sloop K.W., Doyle R.P., Borner T., De Jonghe B.C., Hayes M.R. GLP-1R biased cAMP agonism maintains glycemic control with reduced malaise and emesis in preclinical mammalian models // *Diabetes Obes Metab*. – 2026. – Vol. 28, No. 3. – P. 2317–2328. DOI: 10.1111/dom.70427
- Berton M., Bettonte S., Stader F., Battagay M., Marzolini C. Repository Describing the Anatomical, Physiological, and Biological Changes in an Obese Population to Inform Physiologically Based Pharmacokinetic Models // *Clin Pharmacokinet*. – 2022. – Vol. 61, No. 9. – P. 1251–1270. DOI: 10.1007/s40262-022-01132-3
- Herman R., Jensterle M., Horvat S., Lezaic L., Snoj Z., Pusnik I., Goricar K., Cör A., Pusnik L., Mlacnik V., Hanzelic L., Janez A. Effect of tirzepatide-induced weight loss on adipose tissue in obesity: rationale and design of the randomized placebo-controlled Tirzepatide Brown and Beige Adipose Tissue Activation (TABFAT) trial // *Trials*. – 2025. – Vol. 26, No. 1. – P. 300. DOI: 10.1186/s13063-025-09045-9
- Bittencourt J.O.A., Marcondes-de-Castro I.A., Marinho T.S., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Tirzepatide counteracts brown adipose tissue whitening, inflammation, and mitochondrial dysfunction in estrogen-deficient obese diabetic mice // *Life Sci*. – 2026. – Vol. 386. – P. 124155. DOI: 10.1016/j.lfs.2025.124155
- Ma T., Song F., Pan Y., He Y., Cao X., Zhang Y., Song G., Ren L. Distinct effects of semaglutide and tirzepatide on metabolic and inflammatory gene expression in brown adipose tissue of mice fed a high-fat, high-fructose diet // *Front Nutr*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1659233. DOI: 10.3389/fnut.2025.1659233
- Papakonstantinou I., Tsioufis K., Katsi V. Spotlight on the Mechanism of Action of Semaglutide // *Curr Issues Mol Biol*. – 2024. – Vol. 46, No. 12. – P. 14514–14541. DOI: 10.3390/cimb46120872
- Martins F.F., Marinho T.S., Cardoso L.E.M., Barbosa-

- da-Silva S., Souza-Mello V., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Semaglutide (GLP-1 receptor agonist) stimulates browning on subcutaneous fat adipocytes and mitigates inflammation and endoplasmic reticulum stress in visceral fat adipocytes of obese mice // *Cell Biochem Funct.* – 2022. – Vol. 40, No. 8. – P. 903–913. DOI: 10.1002/cbf.3751
21. Смирнова О.М. Современные принципы лечения сахарного диабета 2 типа // *PMЖ.* – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 74–76. EDN: PZMHCD
 22. Toxicological Profile for Phenol. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2008, HEALTH EFFECTS.
 23. Smalheiser N.R., Graetz E.E., Yu Z., Wang J. Effect size, sample size and power of forced swim test assays in mice: Guidelines for investigators to optimize reproducibility // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No. 2. – P. e0243668. DOI: 10.1371/journal.pone.0243668
 24. Goldberg T.E., Lee S., Devanand D.P., Schneider L.S. Comparison of relative change with effect size metrics in Alzheimer's disease clinical trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2023. – Vol. 95, No. 1. – P. 2–7. DOI: 10.1136/jnnp-2023-331941
 25. McGough J.J., Faraone S.V. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont).* – 2009. – Vol. 6, No. 10. – P. 21–29.
 26. Васильев А.Н. Качественные доклинические исследования — необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2012. – Т. 57, № 1-2. – С. 41–49. EDN: QCRZIE

АВТОРЫ

Андреев-Андриевский Александр Александрович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН; старший научный сотрудник лаборатории общей физиологии и регуляторных пептидов, МГУ имени М.В. Ломоносова. ORCID ID: 0000-0002-1173-8153. E-mail: aaa@imbp.ru

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

Другова Софья Владимировна — научный сотрудник лаборатории фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН. E-mail: sofyadrugova@gmail.com

Машкин Михаил Александрович — научный сотрудник лаборатории фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН. ORCID ID: 0000-0002-0612-5467. E-mail: mashkin.mikhail.alexandrovich@yandex.ru

Нарижняк Андрей Андреевич — студент 5 курса стоматологического факультета, ПМФИ — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0000-6760-4536. E-mail: narizhnyak69@mail.ru

Корянова Ксения Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФПО ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; доцент кафедры фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Мищенко Екатерина Сергеевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической и аналитической химии ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава

России. ORCID ID: 0000-0001-7778-8391. E-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru

Щербакова Лариса Ивановна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой химии ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7806-2805. E-mail: shcherbakovali@mail.ru

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

Подлесная Полина Алексеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2312-5546. E-mail: polina.pod@yandex.ru

Казаишвили Юрий Георгиевич — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza87@icloud.com

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

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

