



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

2-й Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ



Рязань, 2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Достижения современной фармакологической науки

Сборник материалов 2-й Всероссийской научной конференции
молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения
профессора А.А. Никулина и 80-летию Рязанского государственного
медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Рязань, 28-29 октября 2023 г.

Рязань, 2023

УДК 615(071)
ББК 52.81
Д 706

Ответственный редактор:

Доктор медицинских наук, профессор Е.Н. Якушева

Редакционная коллегия:

А.В. Шулькин, П.Д. Ананьева

Д706 Достижения современной фармакологической науки: сборник материалов 2-й Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова / под ред. Е.Н. Якушевой. – Рязань: РИО РязГМУ, 2023. – 74 с.

Издание содержит материалы 2-й Всероссийской научной конференции молодых ученых «Достижения современной фармакологической науки», посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина, зав. кафедрой фармакологии, ректора Рязанского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. Представлены результаты экспериментальных исследований по изучению активности лекарственных средств и рецепторных механизмов их действия, работы по вопросам фармакокинетики, эффективности лекарственных препаратов. Сборник адресован фармакологам, клиническим фармакологам, врачам разных специальностей.

*Сборник рекомендован к изданию решением Научно-планового совета
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 09.11.2023 г., протокол № 3*

УДК 615 (071)
ББК 52.81

От редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

21 августа 2023 года исполнилось 100 лет со дня рождения профессора Анатолия Александровича Никулина (1923-1996), крупного ученого, доктора медицинских наук, основоположника рязанской школы фармакологов.

В настоящем сборнике представлены материалы 2-й Всероссийской научной конференции молодых ученых «Достижения современной фармакологической науки», посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Сборник содержит оригинальные исследования по актуальным вопросам фармакологии, выполненные в крупных научных медицинских учреждениях нашей страны: Москвы, Волгограда, Новосибирска, Курска, Саранска, Рязани.

Представленные работы освещают вопросы создания новых лекарственных препаратов, изучения их специфической активности, оценки фармакодинамики лекарственных средств в условиях нормы и экспериментальной патологии, новые подходы к изучению их механизма действия, влияния на белки-транспортёры, вопросы прогнозирования межлекарственных взаимодействий а также эффективность лекарственной терапии при разных заболеваниях и патологических состояниях.

Выражаю искреннюю благодарность коллегам, выступающим с докладами на конференции, приславшим свои публикации и принявшим участие в подготовке и издании сборника.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор Е.Н. ЯКУШЕВА

Исследование токсикологических характеристик готовой лекарственной формы ГК-2

Алексеев И.В., Мирошкина И.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва
e-mail: Alexeev.Ivan98@yandex.ru

Актуальность. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» создан новый оригинальный препарат под шифром ГК-2. Препарат является димерным дипептидным миметиком 4-й петли фактора роста нервов и оказывает нейропротекторное действие.

Цель исследования. Изучение острой и хронической токсичности готовой лекарственной формы (ГЛФ) ГК-2.

Материалы и методы. Исследование острой токсичности было проведено на белых беспородных мышах ($n = 120$, масса 18–20 г) и белых беспородных крысах ($n = 84$, масса 180–200 г). ГЛФ ГК-2 и 0,9% раствор NaCl в качестве контроля вводили однократно внутривенно и внутрибрюшинно.

Хроническая токсичность была изучена на двух видах животных: кроликах породы шиншилла обоего пола ($n=48$) и белых беспородных крысах обоего пола ($n=60$). Животным ежедневно внутривенно в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг активного вещества вводили ГЛФ ГК-2 (или 0,9% раствора NaCl по аналогичной схеме в качестве контроля) в течение одного месяца.

Результаты. После однократного внутривенного введения в максимально допустимых концентрациях и объемах ГЛФ ГК-2 (максимальная доза у мышей – 11,4 г/кг, у крыс – 9 г/кг) беспородным белым мышам и крысам не было установлено гибели животных. При внутрибрюшинном введении ГЛФ ГК-2 мышам доза LD_{50} составила 15,4 (14,5-16,4) г/кг для самок и 15,7 (14,6-16,9) г/кг для самцов. При внутрибрюшинном введении ГЛФ ГК-2 крысам доза LD_{50} составила 6,9 (4,5-10,6) г/кг для самок и самцов.

Изучение хронической токсичности ГЛФ ГК-2 при ежедневном введении в 2-х дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг в/в курсом 1 месяц не выявило влияния на физическое состояние животных. Масса тела крыс и кроликов значимо не менялась. Поведенческие реакции, изученные у крыс по стандартным методикам, не нарушались. Хроническое введение ГЛФ ГК-2 не оказывало влияния на клинико-лабораторные показатели животных, а также результаты морфологического и гистологического исследований.

Результаты доклинического изучения токсичности препарата ГК-2 позволяют рекомендовать его для дальнейших клинических исследований в качестве нейропротективного средства.

Выводы. Изучение острой токсичности показало, что препарат ГК-2 является относительно безвредным и относится к 6 классу токсичности (по классификации Сидорова К.К., 1973).

Анализ хронической токсичности ГК-2 на 2-х видах животных установил отсутствие токсических эффектов и местного раздражающего действия.

Использование рекомбинантной линии клеток, гиперэкспрессирующей белок-транспортёр OATP1B1, для изучения межлекарственных взаимодействий

Ананьева^{1*} П.Д., Щулькин¹ А.В., Мыльников¹ П.Ю., Якушева¹ Е.Н., Гончаренко² А.В., Котлярова² М.С.

¹ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

² Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, г. Москва

*e-mail: erokhina.pelageya96@yandex.ru

Актуальность. Белок-переносчик OATP1B1 (кодируется геном *SLCO1B1*), экспрессируется, преимущественно, в гепатоцитах и опосредует проникновение эндо- и экзобиотиков в клетки, где происходит их биотрансформация. Для оценки участия полипептида, транспортирующего органические анионы 1B1, в транспорте лекарственных средств необходима линия клеток, селективно экспрессирующая OATP1B1.

Цель исследования. Создание клеточной линии, селективно экспрессирующей белок-транспортёр OATP1B1.

Материалы и методы. Исследование выполнено на клеточной линии HEK293, в норме не экспрессирующей OATP1B1. Ген *SLCO1B1* был получен синтетическим путём и клонирован в вектор pEGFP-N1 по сайтам XhoI и HindIII, в результате чего была получена плаزمида pEGFP-SLCO1B1.

Трансфекцию была проведена по методу липофекции с помощью реактива Lipofectamine™ 3000. Селекция с использованием генитицина сульфата G-418 (500 мкг/мл) была проведена для получения клонов, стабильно экспрессирующих *SLCO1B1*.

Экспрессию гена *SLCO1B1* оценивали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Синтез ОАТР1В1 в образцах рекомбинантных клеток подтверждали методом вестерн-блот. Функциональную активность ОАТР1В1 в созданной рекомбинантной клеточной линии оценивали по проникновению в клетки его субстрата аторвастатина (1 мкМ). Концентрацию аторвастатина в лизатах клеток анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты. В результате трансфекции клеток НЕК293 плазмидой *pEGFP-N1-SLCO1B1* была получена стабильная линия клеток НЕК293, содержащая химерный ген *SLCO1B1-pEGFP*. В исследовании была показана высокая экспрессия мРНК *SLCO1B1* и подтверждено наличие белка ОАТР1В1 в созданной линии клеток. Проникновение аторвастатина в трансфицированные клетки существенно превышало его проникновение в интактные клетки и подавлялось классическим ингибитором ОАТР1В1 рифампицином (100 мкМ). Полученные данные свидетельствуют об активности транспортера в созданной рекомбинантной линии клеток.

Выводы. Создана линия клеток НЕК293-ОАТР1В1, селективно экспрессирующая полипептид, транспортирующий органические анионы 1В1, а также доказана активность ОАТР1В1 в полученной клеточной линии.

Влияние ноопепта при интраназальном введении на антидепрессантоподобную активность мышей BALB/c

Васильева Е.В., Абдуллина А.А., Колясникова К.Н., Ковалёв Г.И.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва
e-mail: msvb2006@yandex.ru

Актуальность. Ноопепт - ноотропный, нейропротективный и противотревожный препарат пептидной природы. Сочетание трёх фармакологических эффектов, низкая токсичность и высокая биодоступность для тканей мозга делают этот пептид перспективным препаратом для лечения комплексных психиатрических заболеваний. В связи с тем, что у основного метаболита ноопепта цикло-L-пролилглицина проявляется антидепрессантоподобная активность, представлялось целесообразным изучить ноопепт на предмет наличия подобных свойств.

Цель исследования. Целью исследования стало оценить антидепрессантоподобные свойства ноопепта при интраназальном введении.

Материалы и методы. Исследования проводили на 100 самцах мышей линии BALB/c массой 25-30 г. Животным две недели раз в сутки вводили ноопепт (Отдел химии ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, член-корр. РАН Т.А. Гудашева) интраназально в дозах 0,1, 1, 2 и 5 мг/кг, контрольной группе – физиологический раствор. Затем поведение мышей исследовали в тесте «Вынужденное плавание». Основным показателем выраженности депрессивноподобного состояния в данных тестах является суммарная длительность эпизодов иммобилизации. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statsoft Statistica 6.0». Для определения статистической значимости различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты. Интраназальное введение ноопепта в тесте «Вынужденное плавание» снижает время иммобилизации мышей в дозе 1 мг/кг на 24% относительно контроля ($p < 0,05$), дозы 0,1, 2 и 5 мг/кг были неэффективны.

Выводы. Показано, что ноопепт проявляет антидепрессантоподобную активность в тесте «Вынужденное плавание» на мышах линии BALB/c при интраназальном введении в дозе 1 мг/кг, при уменьшении и увеличении дозы – эффект исчезает.

Антитромбиновая активность нового производного триазолопиримидина

Гайдукова К.А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Волгоград
e-mail: ksenijagajjdukva@rambler.ru

Актуальность. Согласно литературным данным сепсис-опосредованные воспалительные процессы запускают реакции, в основе которых происходят взаимодействия иммунитета и системы гемостаза ("иммунокоагуляция"), что в последствие приводит к патологическому тромбообразованию. Использование антикоагулянтных препаратов направлено на фармакологическую модуляцию путей иммунокоагуляции. Поэтому поиск и исследование

эффективных антикоагулянтных средств представляется новой и потенциальной терапевтической стратегией при сепсисе и является актуальной темой исследования.

Цель исследования. Исследование антикоагулянтных и антитромботических свойств нового конденсированного производного триазолопиримидина (соединение NAR-0273b) *in vitro* и *in vivo* (без и в условиях гиперцитокинемии).

Материалы и методы. Исследуемое соединение синтезировано в институте органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург). В качестве препарата сравнения был выбран прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат. Для исследований *in vitro* тестируемые образцы изучались дозозависимо. В тесте *in vivo* NAR-0273b и препарат сравнения вводили крысам однократно внутривенно в дозах 5,5 мг/кг и 12 мг/кг соответственно за 2 ч до исследования. Гиперцитокинемию создавали внутривенным введением липополисахарида (LPS) в дозе 2 мг/кг в хвостовую вену крысы. Влияние тестируемого соединения и препарата сравнения на показатели коагулограммы крови крыс определяли на гемоксагулометре SOLAR (Белоруссия) автоматически определяя время свертывания в тестах АЧТВ, ТВ, ПТВ. Статистическая обработка проводилась с использованием критерия one-way ANOVA с поправкой Бонферрони при помощи пакета статистических программ GraphPad 8.0.

Результаты. При исследовании тестируемых образцов в тесте *in vitro* было показано их влияние на различные показатели времени свертывания. Было выявлено, что исследуемый образец и препарат сравнения в большей степени проявили антитромбиновую активность, сопоставимую по показателю IC₅₀. Соединение NAR-0273b в тестах *in vivo* при однократном внутривенном введении крысам в дозе эквимолярной препарату сравнения приводило к пролонгированию теста ТВ в 5,6 раза относительно контрольных значений, но при этом в 2 раза уступало препарату сравнения. При внутривенном введении LPS показатели ТВ изменялись по сравнению с контрольной группой. При моделировании гиперцитокинемии введение соединения NAR-0273b приводило к статистически значимому пролонгированию ТВ, превосходя значения препарата сравнения в 1,3 раза.

Выводы. В результате исследования соединения NAR-0273b в опытах *in vitro* и *in vivo* было показано его влияние на

коагулометрические тесты. Наибольшую активность соединение проявило в отношении тромбинового времени. В условиях гиперцитокинемии тестируемое соединение выразительно пролонгировало показатель ТВ, превосходя препарат сравнения, что возможно положительно повлияет на снижение риска развития тромбозов при инфекционных процессах.

Роль белка-транспортера Р-гликопротеина в развитии резистентности паркинсонизма к лекарственной терапии

Градинарь М.М.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», г. Рязань
e-mail: masha.gradinar1995@mail.ru

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) – социально значимое нейродегенеративное заболевание ЦНС, при котором происходит снижение количества дофаминергических нейронов. Гликопротеин-Р (Pgp) – трансмембранный эффлюксный белок-транспортер. В эндотелиоцитах ГЭБ он препятствует попаданию из крови в головной мозг эндогенных и экзогенных веществ различной химической структуры. Ряд исследований показал, что большинство лекарственных средств, которые применяются для лечения БП, являются субстратами Pgp, значит, их поступление в мозг и, вследствие этого, эффективность лекарственной терапии БП, может зависеть от функционирования данного белка-транспортера.

Цель исследования. Оценить роль белка-транспортера Р-гликопротеина в развитии резистентности паркинсонизма к лекарственной терапии.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 90 крысах-самцах вистар, разделенных на 3 серии. 1-й серии на протяжении 7 суток, один раз в сутки п/к инъецировали подсолнечное масло 1 мл/кг, а на 8-е сутки оценивали функционирование Pgp в ГЭБ. 2-я и 3-я серия - животные, которым в течение 7 и 28 суток производили инъекцию ротенона п/к в дозе 2,5 мг/кг 1 раз/день с целью моделирования синдрома паркинсонизма, а затем производили оценку функционирования Pgp. Для того, чтобы подтвердить развитие паркинсонизма оценивали клиническую картину по ряду параметров, а также с помощью метода ИФА анализировали количество дофамина

в черной субстанции и среднем мозге. Функционирование Pgp в ГЭБ определяли по проникновению в кору головного мозга фексофенадина - маркерного субстрата транспортера, после его в/в инъекции в дозе 10 мг/кг. Количество фексофенадина в плазме крови и в КБП оценивали по площади под кривой концентрация фексофенадина – время (AUC0-t(плазма) или AUC0-t(мозг)). Для оценки проницаемости ГЭБ рассчитывали соотношение AUC0-t(мозг)/AUC0-t(плазма). Также с помощью метода ИФА на анализаторе определяли количество Pgp в среднем мозге.

Результаты. Инъекция ротенона вызывала у животных клиническую картину паркинсонизма: ригидность мышц, снижение двигательной активности, шаткость походки. Было выявлено достоверное сокращение количества дофамина на 7 и 28 сутки соответственно в стриатуме на 67,7% и 92,8%, в среднем мозге – на 71,6% и 66,9%. Оценивали площадь под фармакокинетической кривой в плазме (п), мозге (м) и их отношение в контроле и после введения ротенона. Инъекция ротенона животным в течение 7 дней вызывала значимое возрастание AUC0-t(м) фексофенадина в 2,01 раза. Отношение AUC0-t(м) / AUC0-t(п) достоверно увеличилось в 2,30 раза. Инъекция ротенона в течение 28 суток приводила к значимому увеличению AUC0-t(м) фексофенадина в 1,74 раза. Отношение AUC0-t(м) / AUC0-t(п) достоверно увеличилось в 2,26 раза. Уровень Pgp в среднем мозге значимо не менялся, что свидетельствует об отсутствии динамики экспрессии данного белка-транспортера при моделировании паркинсонизма введением ротенона.

Выводы. Развитие паркинсонического синдрома приводит к повышению проникновения субстрата Pgp - фексофенадина в головной мозг крыс, однако не влияет на количество транспортера в среднем мозге, что характеризует отсутствие существенной роли Pgp в развитии резистентности данной патологии к фармакотерапии.

Изучение метаболизма соединения ГИЖ-298 у крыс

Грибакина О.Г., Бочков П.О., Кравцова О.Ю., Дворянинов Д.А.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва
e-mail: pron-ox@yandex.ru

Актуальность. Противосудорожные лекарственные средства (ЛС) являются основными при лечении эпилептических судорог, однако,

часто они не обладают достаточной эффективностью. Поэтому актуальным является создание новых лекарственных препаратов, обладающих высокой противосудорожной активностью. Среди синтезированных в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» соединений производных оксимов 4-бензоилпиридинов наибольшей противосудорожной активностью и наименьшей токсичностью обладал *O*-2-морфолиноэтилоксим-4-бензоилпиридина оксалат (ГИЖ-298). Для внедрения в медицинскую практику потенциального противосудорожного ЛС необходимо изучить его биотрансформацию и фармакокинетику в эксперименте.

Цель исследования. Идентификация предполагаемых метаболитов и определение основных путей биотрансформации соединения ГИЖ-298 в организме крыс.

Материалы и методы. Для изучения биотрансформации исследуемого соединения использовали образцы плазмы крови крыс, полученные через: 0 (контроль); 0,5; 1,0 и 2,0 ч после однократного внутрижелудочного введения (в/ж) ГИЖ-298 в дозах 60 мг/кг и 180 мг/кг в виде суспензии в 1% крахмальном клейстере. Также после введения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг у крыс отбирали образцы печени и гомогенизировали их. Количественное определение ГИЖ-298 и его метаболитов в биоматериале проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты. Сравнительный анализ модельных растворов и экспериментальных образцов плазмы крови после введения ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг показал, что соответствующий соединению ГИЖ-298 хроматографический пик (молекулярный ион 312 m/z), а также хроматографические пики предполагаемых метаболитов (молекулярные ионы 284; 286; 326; 328 и 342 m/z) отсутствуют в контрольных образцах. При этом предполагаемые метаболиты с молекулярными ионами 284, 286, 342 m/z были найдены только в части образцов плазмы крови и отсутствовали во всех образцах гомогенатов печени. Анализ площадей хроматографических пиков позволил в качестве основных метаболитов ГИЖ-298 представить гидроксированный (молекулярный ион 328 m/z) и морфолиновый (молекулярный ион 326 m/z) метаболиты. Фрагментация выявленных метаболитов показала, что продукт-ион 181 m/z является их основным фрагментом и основным продукт-ионом ГИЖ-298. Полученные

данные подтверждаются результатами анализа образцов плазмы крови крыс после введения ГИЖ-298 в дозе 180 мг/кг.

Выводы. Соединение ГИЖ-298 подвергается метаболизму с помощью реакций окисления.

Исследование фармакокинетики пегилированной бовгиалуронидазы

Ершов К.И.^{1,2}, Шевцова А.М.², Любушкина Е.М.¹, Байкалов Г.И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск;

²НИИКЭЛ-филиал ИЦГ СО РАН, г. Новосибирск

e-mail: ershov_k@bk.ru

Актуальность. В медицине довольно широко используется бычья тестикулярная гиалуронидаза - бовгиалуронидаза для лечения различных патологий чаще всего сопряженных с фиброзом в тканях, чаще всего в парентеральных лекарственных формах. Без сомнения для длительной терапии наиболее удобным и безопасным для пациента является введение per os. Ограничением в применении может являться низкая биодоступность лекарственного агента. Устранить данную причину способна иммобилизация вещества на носителе. Одним из наиболее удобных и дешевых способов является пегелирование, посредством иммобилизации белка/фермента на носителе полиэтиленгликоле.

Цель исследования. Определить фармакокинетические параметры пегилированной бовгиалуронидазы.

Материалы и методы. Для определения фармакокинетических параметров пегилированная бовгиалуронидаза (ПБГ) была мечена флуоресцеин изотиоционатом (ФИТЦ).

Эксперименты проводились на 150 крысах-самцах Wistar с массой 280-300 г. ПБГ вводили крысам per os однократно и внутривенно в дозе 300 ЕД/кг.

Для расчета фармакокинетических параметров использовали немодельный метод статистических моментов. Площади AUC и AUMC рассчитывали методом трапеций.

Результаты. Для ПБГ, меченой ФИТЦ при внутрижелудочном введении тканевая биодоступность составила: сердце – 0,43; почки – 1,26; печень – 1,1; скелетная мускулатура – 0,93. В тканях мозга и сальника ПБГ не обнаруживался.

Время максимальной концентрации ПБГ 2,2 ч, период полувыведения 2,3 ч. Абсолютная биодоступность меченного ПБГ при внутрижелудочном введении составила 47,2 % от введенной дозы, большая часть выводилась с калом в течение первых двух суток естественным путем. Меньшая часть препарата, попавшая в системный кровоток, выводится почками, в течение, преимущественно, 24 ч.

Выводы. В ходе эксперимента получены основные фармакокинетические параметры ПБГ. Максимальная концентрация во всех исследуемых органах и тканях приходится на 1-2 ч. ПБГ равномерно распределялась в организме с небольшим накоплением в тканях почек и печени, при этом с более низким содержанием в миокарде и скелетной мускулатуре. Биодоступность при введении *per os* составила 47%. Большая часть ПБГ, не достигшая системного кровотока, выводится с калом, а достигшая системного кровотока, выводится почками.

Фармакокинетика сукцината после введения Мексидола крысам вистар.

Есенина А.С.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

e-mail: esenina.anna96@yandex.ru

Актуальность. Препарат Мексидол® (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) – оригинальный безопасный отечественный лекарственный препарат, обладающий антигипоксической, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью. Фармакокинетика этилметилгидроксипиридина подробно изучена в доклинических и клинических исследованиях. В то же время о фармакокинетике сукцината, входящего в состав Мексидола, имеются лишь единичные сведения.

Цель исследования. Разработать методику определения янтарной кислоты в цитоплазме и митохондриях клеток коры головного мозга методом ВЭЖХ-МС/МС и изучить проникновение сукцината (аниона янтарной кислоты) и этилметилгидроксипиридина, входящих в состав препарата Мексидол, в цитоплазму и митохондрии клеток головного мозга после его внутрижелудочного введения в опытах *in vivo*.

Материалы и методы. Работа выполнена на 40 крысах-самцах

Wistar средней массой 180-200 гр. Животные были разделены на 2 группы: 35 животных использовались для оценки фармакокинетики сукцината после внутрижелудочного введения Мексидола в дозе 100 мг/кг массы, 5 животных служили нормой, у них определяли уровень эндогенного сукцината. Через 1, 5, 10, 15, 30, 60 и 90 мин после введения препарата животных выводили из эксперимента передозировкой Золетила («Золетил 100», Vibrac SA, Франция). Для дальнейшего изучения забирались образцы коры больших полушарий. На каждую временную точку приходилось по 5 животных. Образцы органов промывались в физиологическом растворе при +4 °С, затем их навеска помещалась в 0,25 М раствор сахарозы из расчета 1:10 по массе. Гомогенат готовился с помощью гомогенизатора ROTTER-ELVENJEM (8-10 ударов), после предварительного измельчения коры головного мозга ножницами на холоде. Выделение цитоплазматической и митохондриальной фракций коры головного мозга проводили методом дифференциального центрифугирования. В полученных цитоплазматической и митохондриальной фракциях определялось содержание сукцината и этилметилгидроксипиридина. Концентрацию оксипиридина и сукцината определяли методом ВЭЖХ-МС/МС на хроматографе Ultimate и МС/МС детекторе TSQ Fortis («ThermoFisher», США). Полученные результаты обрабатывались с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001).

Результаты. В цитоплазматической фракции клеток коры больших полушарий повышение уровня сукцината отмечалось через 30, 60 и 90, в митохондриальной фракции – через 15 минут. В коре больших полушарий концентрация этилметилгидроксипиридина достигала максимальных значений через 15 мин и в цитоплазматической, и в митохондриальной фракциях, а затем постепенно снижалась.

Выводы. Разработана методика количественного определения янтарной кислоты в цитоплазме и митохондриях клеток коры головного мозга методом ВЭЖХ-МС/МС.

В опытах *in vivo* доказано, что сукцинат и этилметилгидроксипиридин, входящие в состав препарата Мексидол, после внутрижелудочного введения в дозе 100 мг/кг, проникают в цитоплазму и митохондрии клеток коры головного мозга.

Антигликирующие свойства новых производных фенацилтиазолия

Ибрагимова У.М., Валуйский Н.В., Жукова К.И., Литвинов Р.А.
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград
*e-mail: iumida@list.ru

Актуальность. Развитие поздних осложнений сахарного диабета, некоторых нейродегенераций и протекание физиологического старения тесно связаны с накоплением повреждений во внеклеточном матриксе (ВКМ). К факторам повреждения ВКМ относится реакция гликирования, в ходе которой образуются и затем в виде аддуктов накапливаются токсины, именуемые конечными продуктами гликирования (КПГ). Фенацилтиазолий (ФТ) является привилегированной молекулярной основой, способной инактивировать промежуточные продукты реакции гликирования, как находящиеся в несвязанном состоянии, так и, вероятно, пребывающие на белках в виде аддуктов. Поиск новых производных ФТ способствует созданию средств лечения состояний, связанных с реакцией гликирования.

Цель исследования. Поиск и изучение новых производных фенацилтиазолия (ФТ) в моделях, воспроизводящих реакцию гликирования на различных уровнях организации живой материи.

Материалы и методы. В ходе работ были синтезированы 11 различнозамещенных соединений, производных ФТ, в том числе содержащих в качестве заместителей конденсированные ароматические системы, а также ароматические и гетероатомные заместители критически значимого для механизма действия ФТ тиазолиевого кольца. Соединения изучены на способность ингибировать реакцию гликирования альбумина гликирующими агентами, способность проявлять дегликирующие свойства и связывать карбонильные интермедиаты, а также исследованы в условиях смоделированного карбонильного стресса *in vivo*. В качестве соединения сравнения выбрано соединение ALT-711 (4,5-диметил-3-(2-оксо-2-фенилэтил) тиазолия хлорид).

Результаты. Было установлено, что соединение-лидер VMA23-04 превосходит оригинальное производное ФТ, соединение ALT-711, более чем в 3 раза по величине антигликирующей активности (значения IC_{50} 95 мкМ и 311 мкМ соответственно), при этом оно также активно в отношении растворимых карбонильных интермедиатов гликирования (метилглиоксаль), а большинство новых соединений при этом способны влиять на аддукты продуктов гликирования на белке.

Выводы. Фенацилтиазолий является перспективной основой для разработки новых геропротекторных и антидиабетических средств, действующих по механизму подавления реакции гликирования, что подтверждается активностью новых соединений.

Фондовая поддержка. Финансовая поддержка: ООО «Лига долгожителей», договор от 23.08.2021 на тему «Поиск средств, разрывающих сшивки гликированных белков, антигликирующих и дегликирующих средств, блокаторов RAGE в качестве потенциальных средств уменьшения ригидности внеклеточного матрикса и связанных патологических эффектов».

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на миогенез клеточной линии C2C12

Исаева М.О., Абаленихина Ю.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань
email: mia.poroshina@yandex.ru

Актуальность. Покоящиеся миосателлиты под влиянием внешних и внутренних стимулов проходят последовательные этапы миогенеза. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – оригинальный отечественный препарат, применяемый при патологиях сердца, нервной ткани и обладающий антигипоксантным и антиоксидантным действием. Благодаря наличию в его составе янтарной кислоты предполагается положительное влияние лекарственного средства на миогенез.

Цель исследования. Оценить влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на миогенез клеточной линии C2C12 и определить его механизм действия через сукцинатные рецепторы (SUCR1).

Материалы и методы. Исследование проведено на клеточной линии C2C12 (Институт биологии гена, г. Москва). Условия культивирования: 37°C, с 5% содержанием CO₂ в инкубаторе, в питательной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, 2% лошадиной сывороткой. Клетки культивировали в течение 7 дней с добавлением ЭМГПС в концентрациях 10, 100 и 1000 мкМ. В качестве контроля использовали клетки линии C2C12 на 7 день дифференцировки. На каждую группу экспериментов было выполнено 3 повторения. Для оценки степени дифференцировки определяли

индекс миогенеза (IM). Методом вестерн-блот оценивали количество а-актина, миозина, MyoD, MyoG, SUCR1 относительно GAPDH. Анализ результатов производили с помощью программ «Stat Soft Statistica13.0». Для оценки статистической значимости различий использовали дисперсионный анализ, оценивали по критерию Даннетта. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Индекс миогенеза в клетках до дифференцировки составил 0%. Значение IM в контрольной группе составило 77%, а при внесении ЭМГПС в концентрациях 10, 100 и 1000 мкМ - 85%, 82% и 86% ($p < 0,05$). Относительное количество а-актина возрастало, в среднем, на 62%, миозина – на 30%, MyoD – на 20%, MyoG – на 37% относительно контроля. Изменения не носили дозозависимый характер. На 7 день дифференцировки относительное количество SUCR1 снижалось на 40% по сравнению со значениями клеток до дифференцировки. Полученные данные указывают на участие SUCR1 в миогенезе клеточной линии C2C12. При внесении в питательную среду ЭМГПС в концентрациях 10, 100 и 1000 мкМ уровень SUCR1 снижался, в среднем, на 30% относительно значений 7 дня дифференцировки ($p < 0,05$; изменения не зависели от дозы ЭМГПС). При ингибировании SUCR1 с помощью pertussis toxin в концентрации 100 нг/мл относительное количество рецепторов, а-актина, миозина, MyoD и MyoG не изменялось по сравнению со значениями 7 дня дифференцировки.

Выводы. ЭМГПС в концентрациях 10, 100 и 1000 мкМ ускоряет процесс миогенеза клеточной линии C2C12, что не зависит от дозы тестируемого вещества. Механизм действия ЭМГПС осуществляется через SUCR1.

Оценка протамина сульфата и тилоксапола в качестве индукторов гипергликемии

Качалов К.С., Родина А.В., Соломина А.С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

e-mail: kkachalov@mail.ru

Актуальность. Индукция гипергликемии является ключевым аспектом в моделировании сахарного диабета 1 и 2 (СД1 и СД2) типов на грызунах. Гипергликемия приводит к интенсификации свободно-радикальных процессов, в результате которых

повреждается ДНК, что согласуется с клиническими наблюдениями о генотоксических поражениях у больных диабетом. Таким образом, первичные повреждения ДНК могут служить диагностическим критерием СД и подлежат оценке при моделировании состояний, сопровождающихся гипергликемией в эксперименте. С другой стороны, важно учитывать, что широко используемые диабетогены аллоксан и стрептозотцин обладают рядом существенных недостатков, в числе которых ДНК-повреждающие свойства *per se*. Это существенно осложняет интерпретацию результатов в аллоксан- и СТЗ-индуцированных моделях и, в свою очередь, определяет задачу по поиску новых химических агентов, вызывающих гипергликемию, с последующим определением ДНК-повреждений на фоне нарушения гомеостаза глюкозы. Согласно литературе протамина сульфат (ПС) и тилоксапол способны вызывать умеренную гипергликемию в эксперименте.

Цель исследования. Цель настоящей работы заключалась в оценке способности ПС и тилоксапола индуцировать гипергликемию и ДНК-повреждения у грызунов.

Материалы и методы. ПС в дозе 0,15 мг/кг вводили самкам мышей линии СВА/ас внутрибрюшинно 2 раза в день в течение 3 недель; контрольной группе - 0,9% NaCl. Тилоксапол в дозе 400 мг/кг вводили внутрибрюшинно самкам мышей линии СВА/ас в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) (рН=7,4) 1 раз в 3 дня в течение 3 недель; контрольной группе вводили ФСБ. Через 24 ч после последнего введения ПС или тилоксапола регистрировали содержание глюкозы в крови натошак, затем оценивали ДНК-повреждения в мозге, печени и почках мышей методом ДНК-комет в щелочной версии.

Результаты. ПС не вызывал значимого повышения глюкозы в крови и не индуцировал ДНК-повреждений, что указывает на отсутствие диабетогенного потенциала в экспериментах на мышах. Введение тилоксапола привело к значимому увеличению концентрации глюкозы в крови до 8 ммоль/л против 5,9 ммоль/л в группе контроля. На фоне гипергликемии, вызванной введением тилоксапола, наблюдалось значимое повышение уровня повреждений ДНК в мозге и печени мышей в 4 и 9 раз, соответственно. В почках мышей, получавших тилоксапол, также зафиксировано увеличение ДНК-повреждений, однако эти результаты не имели статистической значимости.

Выводы. Способность тилоксапола вызывать гипергликемию и повреждения ДНК указывают на перспективность его применения в качестве агента для моделирования умеренной гипергликемии у мышей линии СВА/ас.

Влияние сочетанного применения липосомальных форм цитостатиков и ксимедона на показатели сперматогенеза в эксперименте

Кечемайкина М.И., Шубин Д.Ю., Сипров А.В.
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск
e-mail: mar.kechemaykina@yandex.ru

Актуальность. Липосомальные цитостатики, в целом, обладают меньшей токсичностью, но это не решает проблему их гонадотоксичности и дисфункции в репродуктивной сфере, что требует поиска эффективных корректоров таких нарушений.

Цель исследования. Оценить изменения в показателях сперматогенеза у крыс с карциномой Walker-256 при сочетанном использовании липосомальных форм ксимедона и комбинации доксорубина и циклофосфида.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 64 крысах-самцах «Wistar» (150-230 г). Клетки опухоли карциномы Walker-256 перевивали под кожу хвоста. Свободную и липосомальную комбинацию доксорубина (4 мг/кг) и циклофосфида (45 мг/кг) (Д+Ц) вводили однократно внутривенно на 11-е сутки после введения опухолевых клеток. Свободный и липосомальный ксимедон (50 и 100 мг/кг) вводили внутривенно 5 суток, начиная со дня использования цитостатиков. На 3 и 7 сутки после введения цитостатиков животных выводили из эксперимента (под общей анестезией тиопенталом натрия (50 мг/кг)) и готовили мазки клеточной суспензии из тканей семенников с окраской по Романовскому-Гимзе. Абсолютное количество клеток сперматогенного эпителия в 1 г тестикулярной ткани вычисляли путем математических пропорций с использованием абсолютного числа сперматозоидов, подсчет которых проводили в камере Горяева.

Результаты. на 3-и сутки после введения липосомальной комбинации Д+Ц число сперматогоний относительно комбинации их свободной формы было выше в 10,4 раза, ранних сперматид – в 3,9

раза, клеток Лейдига – в 5 раз, а на 7-е сутки – в 8,4 раза, 3,4 и 4,2 раза соответственно, что в целом свидетельствует о меньшей гонадотоксичности липосомальной комбинации Д+Ц. Ксимедон способствовал росту числа сперматогоний лишь на 7 сутки после химиотерапии: в 3 раза – при введении липосомальной формы (в обеих исследуемых дозах) и в 2,9 раза – при введении свободной формы в дозе 100 мг/кг относительно использования липосомальной комбинации Д+Ц без ксимедона. Количество сперматоцитов в это же время увеличивалось только на фоне ксимедона в дозе 100 мг/кг: в липосомальной форме – на 88%, в свободной – на 62%, а число ранних сперматид – на фоне липосомального ксимедона в дозе 50 и 100 мг/кг: на 39% и 48% соответственно, и его свободной формы в дозе 100 мг/кг – на 51%. При этом количество клеток Лейдига одинаково возрастало только при использовании ксимедона в дозе 100 мг/кг как в липосомальной, так и свободной форме – в 2,6 раза.

Выводы. Ксимедон в дозе 100 мг/кг одинаково эффективно в липосомальной и свободной форме снижает гонадотоксичность липосомальной комбинации доксорубицина и циклофосамида, активируя процессы сперматогенеза у животных. Липосомальная форма ксимедона оказалась более эффективной по сравнению с его свободной формой только при использовании дозы 50 мг/кг.

Влияние местного применения лактоферрина на течение ожогов роговицы в эксперименте

Колесников А.В., Щулькин А.В., Кирсанова И.В.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань,
kirsanova-iv@inbox.ru

Актуальность. Несмотря на высокий уровень развития медицины, ожоги глаз (ОГ) остаются важной медико-социальной проблемой, актуален поиск лекарственных препаратов, способных повысить эффективность лечения ОГ. Лактоферрин (ЛФ) – железосвязывающий гликопротеин, представитель семейства белков трансферринов. Сочетание антибактериальных и антиоксидантных свойств делает ЛФ перспективным для лечения ОГ.

Цель исследования. Оценить эффективность местного применения препарата на основе ЛФ при термических ожогах (ТО) роговицы 3 степени.

Материалы и методы. Тип исследования – экспериментальное. Тест-система - 84 кролика- самца. Контроль - 6 глаз трех интактных животных. Животные были разделены на две группы: 1. ТО 3 степени на фоне плацебо терапии (вода для инъекций 1 капля 3 р/д) - 42 кролик, 84 глаза; 2. ТО 3 степени на фоне лечения ЛФ 2,5 мг/мл 1 к 3 р/д - 42 кролика, 84 глаза.

Животных выводили из эксперимента на 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28 сутки, глазные яблоки энуклеировали, выделяли роговицу. Гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали и фотографировали с помощью микроскопа Leica DM.

Для определения свободнорадикального статуса исследуемых тканей оценивали концентрацию ТБК-активных продуктов, карбонильных групп, активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы.

Для оценки цитокинового статуса определяли концентрацию трансформирующего фактора роста (TGF), интерлейкина (ИЛ) 10, ИЛ 4, ИЛ 8, фактора некроза опухоли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Наблюдалась активация перекисного окисления липидов в роговице кролика с ТО. Использование ЛФ приводило к снижению концентрации карбонильных групп и ТБК-активных продуктов, более высокой концентрации антиоксидантных ферментов на всех сроках наблюдения.

Местное применение раствора ЛФ приводило к снижению концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, кроме TGF, на всех сроках наблюдения. На фоне ЛФ отмечался рост TGF в роговице на всех сроках наблюдения.

В течение первых 5-7 суток происходил некроз и десквамация эпителия, наблюдался выраженный отек в строме роговицы, разволокнение коллагена и незначительно выраженная воспалительная инфильтрация в обеих группах. Наблюдалась десквамация эндотелия до 5 суток в обеих группах. В группе ЛФ отмечено появление эндотелия на 7 сутки, с 14 суток обнаружено разрастание плотной соединительной ткани.

Выводы. Применение раствора ЛФ привело к ускорению эпителизации дефекта роговицы, снизило степень выраженности воспалительной реакции, однако способствовало разрастанию плотной соединительной ткани, что недопустимо для роговицы из-за снижения ее прозрачности.

Описанные морфологические изменения могут быть связаны с чрезмерной продукцией TGF на фоне лечения ЛФ.

Клеточная линия HepG2 как модель для изучения полипептидов, транспортирующих органические анионы OATP1B1 и OATP1B3

Коняхин Е. А., Ананьева П. Д., Слепнев А. А., Мыльников П. Ю.,

Ганина С. О., Щулькин А. В., Якушева Е. Н.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань

e-mail: egor_konyahin@mail.ru

Актуальность. Проникновение лекарственных веществ через билипидные мембраны может происходить не только пассивной диффузией, но и с помощью специфических белков-переносчиков. В зависимости от физико-химических свойств отдельных молекул в их транспорте могут принимать участие различные белки-транспортёры. Мембранные переносчики в настоящее время признаны одними из важнейших факторов, определяющих трансмембранное проникновение лекарственных веществ.

Одними из главных транспортёров являются представители суперсемейства SLC (solute carrier transporters), в основном, опосредующих проникновение веществ внутрь клеток.

Наиболее клинически значимыми белками-переносчиками из суперсемейства SLC являются полипептиды, транспортирующие органические анионы OATP1B1 и OATP1B3. Их функция состоит в транспорте лекарственных веществ в гепатоциты.

По этой причине международные организации FDA и ЕМА рекомендовали тестировать все лекарственные вещества на принадлежность к субстратам и модуляторам активности данных белков-транспортёров. Для проведения указанного исследования требуется наличие адекватной модели для изучения белков-транспортёров.

Цель исследования. Разработка методики изучения функции полипептидов, транспортирующих органические анионы OATP1B1 и OATP1B3.

Материалы и методы. Работы проводили на клеточной линии HepG2 (гепатокарцинома человека) (ФГБУН ИНЦ РАН, Санкт-Петербург).

Клетки культивировали в 6- и 24 луночных планшетах. Наличие белков-транспортёров в клетках линии НерG2 оценивали с помощью метода вестерн-блот. Проникновение статинов в клетки анализировали на примере аторвастатина. Его добавляли к монослою клеток в концентрациях 1 и 10 мкМ и инкубировали в течение 30 минут. Затем клетки снимали с лунок, лизировали различными способами и определяли количество аторвастатина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ–МС/МС).

Результаты. Методом вестерн-блот было показано наличие ОАТР1В1 и ОАТР1В3 в клетках линии НерG2. Наилучшим способом лизиса клеток оказался трехкратный цикл «заморозка – разморозка» при -80 °С. Аналитический диапазон методики количественного определения аторвастатина в лизате клеток НерG2 методом ВЭЖХ–МС/МС составил 0,5-200 нмоль/л, что позволило выполнять транспортные эксперименты при добавлении аторвастатина в концентрации 1 мкМ и инкубации до 30 мин. Применение ингибитора ОАТР1В1/ОАТР1В3 – рифампицина (100 мкМ) снижало проникновение аторвастатина внутрь клеток НерG2, что подтверждает адекватность предложенной методики.

Выводы. Клетки линии НерG2 являются адекватной моделью для изучения функционирования полипептидов, транспортирующих органические анионы ОАТР1В1 и ОАТР1В3. Разработанная методика позволяет оценить функциональную активность полипептидов, транспортирующих органические анионы ОАТР1В1 и ОАТР1В3.

Методика определения бензодиазепинов в плазме крови

Кузьмин И.И., Платова А.И., Константинова А.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва,

e-mail: rouswell9@gmail.com

Актуальность. Бензодиазепины широко применяются в лечении абстинентного синдрома, тревожных и панических расстройств. Дозозависимость побочных реакций, высокая частота случаев передозировки и аддиктивный потенциал, характерные для этих препаратов, подчеркивают важность проработки персонализированного подхода к их назначению и проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Для этого

необходимо разработать метод количественного определения нескольких бензодиазепинов в одной пробе.

Цель исследования. Разработка метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) для одновременного определения нескольких бензодиазепинов: диазепам (ДЗП), мидазолам (МИД), феназепам (ФЕН) и его активного метаболита 3-оксифеназепам (3-ОФ).

Материалы и методы. В работе использовали жидкостной хроматограф Dionex UltiMate 3000, совмещенный с квадрупольным масс-спектрометром TSQ Quantiva (США). Внутренним стандартом (ВС) был метопролол. Пробоподготовку выполняли жидкостной экстракцией метил-трет-бутиловым эфиром, хроматографическое разделение проводили на колонке Hypersil GOLD (Thermo, 100x2,1 мм, 3 мкм) при скорости подвижной фазы 200 мкл/мин в градиентном режиме. Состав подвижной фазы А: 100%-ный ацетонитрил; В: раствор 2%-ной муравьиной кислоты в воде.

Результаты. Оптимальное хроматографическое разделение анализов было достигнуто при следующих временах удерживания: МИД – 1,76 мин; ФЕН – 4,9 мин; 3-ОФ – 1,5 мин; ДЗП – 5,49 мин; ВС – 2,1 мин. Нижний предел количественного определения (НПКО) для всех анализов находился в пределах 1 нг/мл. Параметры точности и прецизионности лежали в приемлемых для валидации границах.

Выводы. Разработанная методика может применяться в терапевтическом лекарственном мониторинге (ТЛМ) бензодиазепинов у пациентов наркологических клиник, а также в работе токсикологических лабораторий.

Влияние новых аналогов тимогена на активность свободно-радикального окисления в условиях тетрахлорметановой гепатопатии

Маль Г.С., Чуланова А.А., Смахтин М.Ю., Смахтина А.М.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск

e-mail: smaxtina2012@yandex.ru

Актуальность. Разработка способов увеличения эффективности лекарственных средств обладает высокой актуальностью для препаратов, подвергающихся быстрой биодegradации в организме. Тимоген (ЗАО «МБНПК «Цитомед»») используется для комплексной

терапии вирусных гепатитов и состоит из L-глутаминовой кислоты и L-триптофана. Предположительно, введение D-аминокислот в структуру молекулы тимогена позволит потенцировать фармакодинамические эффекты препарата.

Цель исследования – выявить антиоксидантные эффекты новых аналогов тимогена, модифицированных D-аланином с N- или C-конца молекулы, в условиях тетрахлорметанового поражения печени.

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 крысах Вистар. Токсическую гепатопатию моделировали пятидневным внутрижелудочным введением 50 % раствора тетрахлорметана (CCl₄), растворенного в растительном масле, в дозе 3 мл/кг. Экспериментальные аналоги тимогена были синтезированы в НИИ химии Санкт-Петербургского государственного университета. Внутрибрюшинно в течение 5 дней вводились пептиды в эквимольных концентрациях: доза тимогена составила 1 мкг/кг, доза аналогов – 1,2 мкг/кг. Контрольная группа получала физиологический раствор.

Под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг) забирали кровь и выделяли печень животных. На спектрофотометре ПЭ-5300ВИ (ООО «ЭКРОСХИМ») определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и гомогенате печени по реакции с тиобарбитуровой кислотой.

Статистический анализ проводился в программе STATISTICA 13.0 (Tibco, США). Рассчитывали критерий Манна-Уитни и границы расхождения доверительных интервалов.

Результаты. Пятидневное введение CCl₄ вызывало активацию свободно-радикального окисления и увеличивало уровень МДА в плазме крови и гомогенате печени ($p < 0,05$). Установлено, что тимоген и его аналоги снижали концентрацию МДА, причем наиболее выраженное действие оказывал новый аналог тимогена с добавлением D-аланина с C-конца молекулы, уменьшая уровень МДА в плазме в 3,9 раза, в гомогенате печени – в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Увеличение антиоксидантной активности новых аналогов по сравнению с тимогеном может быть связано с пролонгированием действия пептидной молекулы за счет защиты ее от протеолиза.

Выводы. Добавление D-аланина в структуру молекулы тимогена позволяет увеличить антиоксидантную активность пептида в условиях тетрахлорметанового поражения печени. Наиболее выраженное действие в отношении концентрации малонового диальдегида

оказывает структурный аналог тимогена с включением D-аланина с C-конца молекулы.

**Ладастен уменьшает степень акинезии передней конечности
мышей в модели паркинсонического синдрома *in vivo***

Мариевский В.Е., Кадников И.А., Зайнуллина Л.Ф., Середенин С.Б.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва,
ValentinMarievskiy@yandex.ru

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, проявляющееся рядом моторных и немоторных нарушений, сильно влияющих на качество и продолжительность жизни. При этом начало манифестации БП зачастую не сопровождается выраженными ригидными проявлениями, но может диагностироваться по акинезии (уменьшение выразительности лица, замедленность движений, уменьшение ловкости рук и прочее). Используемые в настоящее время противопаркинсонические лекарственные препараты являются средствами симптоматической терапии, в ходе которой, несмотря на устранение основных проявлений БП, наблюдаются выраженные побочные эффекты, в связи с чем актуальным остается поиск новых противопаркинсонических лекарственных средств с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Ладастен, применяемый при астенических состояниях, способен модулировать Ca^{2+} -зависимые процессы высвобождения дофамина и синтез нейромедиатора *de novo*, что позволяет предположить наличие у препарата антипаркинсонической активности.

Цель исследования. Оценка влияния ладастена на выраженность акинезии при моделировании паркинсонического синдрома (ПС) у мышей.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 60 мышах-самцах линии С57В1/6. ПС моделировали унилатеральным введением раствора, содержащего 6-гидроксидофамин (6-ГОДА) (5 мкг в 2 мкл), 0,9% NaCl и 0,02% аскорбиновую кислоту, в правый стриатум. Ложнооперированным животным вводили контрольный раствор без 6-ГОДА. На следующий день после инъекции 6-ГОДА животным ежедневно на протяжении 14 дней перорально вводили ладастен в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг и твин-80 в качестве плацебо (группа активного

контроля). Ложно-оперированные животные также получали плацебо (группа пассивного контроля). Оценку антипаркинсонической активности вводимых лекарственных средств проводили по снижению выраженности акинезии на контрлатеральной стороне повреждения передней конечности (левой лапы), которую фиксировали в тесте «цилиндр».

Результаты. Через 14 дней после операции задействие левой лапы у группы активного контроля составило 32,5%, в то время как группы пассивного контроля - 47,1% ($p < 0,001$), что свидетельствовало о формировании ПС. Ладастен в дозе 10 мг/кг достоверно восстанавливал способность мышцей использовать контрлатеральную лапу до значений в 39,7% ($p < 0,05$), а в дозах 50 и 100 мг/кг - до 42,8% ($p < 0,01$) и 44,8% ($p < 0,01$) по сравнению с активным контролем.

Выводы. Таким образом, полученные результаты указывают на проявление ладастеном антипаркинсонической активности, что выражается в снижении степени акинезии передней контрлатеральной конечности в тесте «цилиндр».

**Исследование механизмов кардиопротективного действия
фабомотизола при алкогольной кардиомиопатии у крыс**
Мирошкина И.А.¹, Сорокина А.В.¹, Столярук В.Н.¹, Кожевникова
Л.М.², Цорин И.Б.¹, Колик Л.Г.¹, Крыжановский С.А.¹

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва,

² ФГБНУ «НИИОПП», г. Москва

e-mail: irina.miroshkina81@mail.ru

Актуальность. Известно, что алкогольная кардиомиопатия (АКМП), являющаяся основной причиной летальности у пациентов с хроническим алкоголизмом, сопровождается понижением электрической стабильности миокарда, что приводит к внезапной сердечной смерти, патогномоничной для этой патологии. Поиск новых кардиопротективных средств для лечения АКМП, обладающих антиаритмическим действием, является актуальной задачей. Ранее нами было показано, что фабомотизол (Афобазол) в условиях АКМП у крыс способствует обратному ремоделированию миокарда, уменьшению интенсивности полиморфизма кардиомиоцитов (КМ) и жировой дистрофии миокарда, а также проявляет антиаритмическую активность, повышая электрическую стабильность миокарда.

Цель исследования. Изучение возможных молекулярных механизмов действия, лежащих в основе способности фабомотизола восстанавливать электрическую стабильность миокарда в условиях АКМП.

Материалы и методы. Опыты проводили на разработанной нами трансляционной модели АКМП, которая формируется через 24 недели принудительной алкоголизации крыс 10% раствором этанола. Животные были рандомизированы на 3 группы: 1 – интактные (n=8), 2 – алкоголизованный контроль (n=8), 3 – АКМП + фабомотизол (n=8). Через 24 нед. алкоголизации у крыс со сформировавшейся АКМП алкоголизацию прекращали и начинали курсовую терапию фабомотизолом (15 мг/кг/сут., в/б, ежедневно, в течение 28 дней). По окончании эксперимента проводили эвтаназию крыс, последующие молекулярные исследования выполняли с помощью метода ПЦР в реальном времени.

Результаты. Показано, что в миокарде контрольных крыс с АКМП по сравнению с интактными значимо ($p < 0,05$) увеличивается экспрессия генов инозитол-1,4,5-трифосфатных рецепторов 2 типа (IP_3 -R2), рианодиновых рецепторов 2-го типа (RyR2), кальмодулина, а также регуляторных белков Eras1 и Eras2. У животных, получавших фабомотизол, экспрессия генов указанных ключевых рецепторов и белков, ответственных за регуляцию ритмической активности КМ, значимо ($p < 0,05$) снижена по сравнению с контролем, практически до показателей у интактных крыс, с чем может быть связана антиаритмическая активность препарата.

Выводы. Фабомотизол в условиях модели АКМП у крыс подавляет экспрессию генов рианодиновых рецепторов II типа (RyR2), инозитол-трифосфатных рецепторов типа II (IP_3 R2), регуляторных белков кальмодулина (CaM), Eras1 и Eras2.

Разработка и валидация методики количественного определения антигипертензивных лекарственных препаратов методом ВЭЖХ-МС/МС

Мыльников П.Ю., Селезнев С.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань
e-mail: pavelmylnikov@mail.ru

Актуальность. Одним из наиболее распространённых заболеваний в настоящее время является артериальная гипертензия (АГ). Далеко не всегда удаётся достичь целевых показателей артериального давления (АД), несмотря на сложившийся доказательный и системный подход к лечению и профилактике данной патологии. В качестве возможных причин неэффективности лечения АГ рассматриваются низкая комплаентность пациентов схеме лечения либо плохая биодоступность применяемых антигипертензивных препаратов (АГП). Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) одновременного практика, активно внедряемая в современную медицину, которая базируется на определении концентрации лекарственных препаратов в крови пациентов для индивидуальной коррекции схемы лечения. Подобные исследования требуют наличия чувствительных и селективных методик количественного определения лекарственных веществ.

Цель исследования. Разработать и валидировать методику одновременного количественного определения метопролола, лизиноприла, индапамида, валсартана и амлодипина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Материалы и методы. Исследование выполнено на ВЭЖХ UltiMate 3000 с тандемным масс-спектрометрическим детектором TSQ Fortis (ThermoFisher, США). Подготовку образцов проводили следующим образом: 200 мкл плазмы крови смешивали с 600 мкл метанола, содержащего фексофенадин в концентрации 100 нг/мл в качестве внутреннего стандарта, подвергали встряхиванию в течение 1 минуты с последующим центрифугированием при 19000g (Avanti JXN-3, Beckman Coulter, USA) в течение 10 минут при 4°C. 600 мкл полученного супернатанта переливали в промаркированные виалы и помещали в автосемплер для дальнейшего анализа. Объём анализируемой пробы равен 20 мкл. Хроматографическое разделение

выполнялось на колонке UCT Selectra C18 4.6 mm × 100 mm, 5µm, 100Å с предколонкой Selectra C18 SLC-18GDC46-5UM при температуре 35°C. Хроматография осуществлялась в градиентном режиме с использованием 0,1% водного раствора муравьиной кислоты и ацетонитрила при скорости потока 400 мкл/мин. Время анализа составило 14 мин. Для детектирования аналитов были использованы следующие настройки масс-спектрометрического детектора: позитивный режим ионизации с напряжением электроспрея 3500 В, оболочечный газ (Sheath gas) 50 отн.ед, усиливающий газ (Aux gas) 10 отн.ед., раздувочный газ (Sweep gas) 1 отн.ед., температура испарителя 350°C, ион-транспортирующего капилляра 300°C. Фрагментация молекул осуществлялась аргоном, подаваемым при давлении 2 мТорр. Условия фрагментации аналитов, а также масс-переходы соединений подбирались в полуавтоматическом режиме и сравнивались с данными библиотеки масс-спектров. Для количественного анализа были использованы следующие SRM-переходы веществ: индапамид 365.8 Да -> 131.4 Да, лизиноприл 405.85 Да -> 84 Да, амлодипин 409.2 Да -> 237.8 Да, валсартан 436.2 Да -> 206.3 Да, метопролол 268.0 Да -> 191 Да, фексофенадин 502.3 Да -> 466.2 Да. Данная методика валидировалась по следующим параметрам: селективность, предел количественного определения, линейность, точность, прецизионность, матричный эффект, эффект извлечения, стабильность, эффект переноса.

Результаты. Минимальная детектируемая концентрация в плазме крови всех изучаемых веществ равна 1 нг/мл. Путем построения различных калибровочных кривых в пределах концентраций от 1 до 1000 нг/мл была оценена линейность метода, которая показала хороший результат (коэффициенты корреляции $R^2 \geq 0,99$). Исследования прецизионности и точности проводили путем анализа четырёх контролей качества каждого аналита (1, 3, 500 и 1000 нг/мл) в пяти повторениях и в рамках трех аналитических циклов. Результаты как внутрицикловой, так и межцикловой точности и прецизионности находились в допустимых пределах (т.е. 20% для нижнего предела количественного определения и 15% для других концентраций). Эффект извлечения и матричный эффект определяли для образцов контролей качества в двух концентрациях (3 и 1000 нг/мл). Полученные результаты находились в пределах допустимых значений (прецизионность не более 15%). Эти результаты позволяют сделать вывод, что простой метод осаждения белков пригоден для

эффективного извлечения тестируемых веществ из плазмы крови человека. Стабильность аналитов была доказана при длительном хранении (90 дней), нахождении в автосемплере при +6⁰С в течение 24 ч и при трех циклах замораживания/размораживания. При анализе образцов сыворотке крови, содержащих максимальные концентрации аналитов 1000 нг/мл, на последующих хроматограммах холостой сыворотки пиков анализируемых веществ обнаружено не было, что свидетельствует об отсутствии переноса.

Выводы. Разработана и валидирована методика одновременного количественного определения метопролола, лизиноприла, индапамида, валсартана и амлодипина в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС.

Оценка транспорта субстратов BCRP с использованием клеточной линии Caco-2

Поветко М.И., Транова Ю.С., Мыльников П.Ю., Щулькин А.В.,
Якушева Е.Н.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань
e-mail: masha-povetko@mail.ru

Актуальность. Существенное влияние на фармакокинетику лекарственных веществ оказывают такие белки-транспортеры суперсемейства ABC, как гликопротеин-P (P-gp), белки множественной лекарственной устойчивости (MRPs) и белок устойчивости рака молочной железы человека (BCRP). BCRP является эффлюксным белком-транспортером, имеющим важное клиническое значение и рекомендован FDA к исследованию на этапе доклинического изучения как ключевой переносчик. С целью анализа активности данного белка *in vitro* и *in vivo* используется перечень доказанных субстратов и ингибиторов. Эти соединения отличаются по степени селективности к белку, проницаемости через мембрану, токсичности для животных и человека и т.д.

Для проведения экспериментов *in vitro* и последующего сравнения полученных результатов были выбраны два субстрата белка-транспортера (митоксантрон и сульфасалазин).

Цель исследования. Оценить транспорт митоксантрона и сульфасалазина через билипидную мембрану клеток линии Caco-2 для сравнительного анализа субстратной активности.

Материалы и методы. Использовали клеточную линию Caco-2. Оценивали транспорт митоксантрона и сульфасалазина в трансвелл-системе в концентрации 10 мкМ. Забор проб выполняли в течение 3 часов.

Анализ концентрации соединений в пробах проводили при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) на приборе UltiMate 3000 с детектором TSQ Fortis (ThermoFisher, США.)

Результаты. Коэффициент кажущейся проницаемости b-a митоксантрона в концентрации 10 мкМ составил $1,57 \pm 0,32 \cdot 10^{-6}$ см/сек, коэффициент кажущейся проницаемости a-b митоксантрона – $0,25 \pm 0,045 \cdot 10^{-6}$ см/сек, а их отношение – $6,18 \pm 0,17$.

Коэффициент кажущейся проницаемости b-a сульфасалазина в концентрации 10 мкМ составил $2,00 \pm 0,34 \cdot 10^{-6}$ см/сек, коэффициент кажущейся проницаемости a-b сульфасалазина – $2,48 \pm 0,28 \cdot 10^{-7}$ см/сек, а их отношение – $7,99 \pm 0,49$.

Отношение коэффициентов b-a/a-b в приведенных выше результатах составило более «2», что характеризует асимметрию транспорта субстратов и показывает участие BCRP в эффлюксе тестируемого вещества.

Выводы. Митоксантрон и сульфасалазин в концентрации 10 мкМ в транспортном эксперименте на клетках линии Caco-2 показывают выраженную асимметрию транспорта, свидетельствующую об их принадлежности к субстратам BCRP.

Фабомотизол корректирует репродуктивные нарушения в модели преэклампсии у крыс

Родина А.В., Соломина А.С.

ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, г. Москва

e-mail: an.vl.rodina@gmail.com

Актуальность. Преэклампсия (ПЭ) – гипертензивное расстройство неясной этиологии, ведущее к дисфункции жизненно важных органов матери и плода. Осложняя до 8 % беременностей в мире, ПЭ является лидирующей причиной материнской и младенческой смертности, тяжелых перинатальных осложнений. Коррекция репродуктивных нарушений осложняется

мультифакторностью ПЭ и сводится к тщательному мониторингу беременных и преждевременному родоразрешению. Это определяет необходимость поиска фармакологических корректоров. С этой целью нами был выбран фабомотизол, анксиолитик с политаргетным действием, эффективно снижающий отклонения у потомства при патологиях у беременных крыс в ранее проведенных исследованиях.

Цель исследования. Оценка влияния фабомотизола на репродуктивные нарушения у крыс с ПЭ составила цель настоящей работы.

Материалы и методы. Аутбредных крыс массой 200-220 г в 1 день беременности (ДБ) распределяли в группы: контрольная – интактные самки, вода фильтрованная *ad libitum* (1 группа); ПЭ – замена питьевой воды на 1,8 % раствор NaCl с 1 по 21 ДБ (2 группа); ПЭ + фабомотизол *per os* с 1 по 21 ДБ в дозе 1 мг/кг (3 группа) и 10 мг/кг (4 группа). Развитие ПЭ регистрировали по увеличению АД и наличию белка в моче в конце беременности. У одной части крыс определяли антенатальное развитие на 20 ДБ. Другую часть крыс оставляли на роды и после 60 дня жизни у потомства изучали особенности поведения в тестах «Распознавание нового объекта» (РНО) и «Т-образный лабиринт» (Т-лабиринт). Данные обрабатывали в программе STATISTICA (StatSoft) с использованием критерия Краскелла-Уолеса (значимость определялась при $p < 0,05$).

Результаты. На фоне ПЭ у крыс выявляли значимое повышение АД и белка в моче, снижение кранио-каудального размера плодов, увеличение внутренних кровоизлияний и ретардацию скелета. У половозрелого потомства от крыс с ПЭ достоверно нарушалась непространственная память в тесте РНО и снижалась обучаемость и адаптация в незнакомой среде в тесте Т-лабиринт. Фабомотизол достоверно снижал содержание белка в моче, корректировал показатели антенатального развития плодов и поведенческие отклонения у потомства от крыс с ПЭ. Эффективность фабомотизола была более выраженной в дозе 10 мг/кг.

Выводы. Таким образом, потребление крысами 1,8 % NaCl с 1 ДБ вызывало клинические симптомы ПЭ, антенатальные и постнатальные отклонения, которые были успешно скорректированы политаргетным препаратом фабомотизол в диапазоне терапевтических доз.

Изучение антидепрессивных свойств ГМЛ-3 на модели вынужденного плавания по Порсолту

Садовский М.С., Котельникова С.О.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва,
e-mail: Sadowskymaxim@yandex.ru

Актуальность. Депрессии различной этиологии являются одним из наиболее часто встречающихся видов психических расстройств и значимой медико-социальной проблемой. Согласно оценкам ВОЗ, депрессией страдают более 350 миллионов человек в мире, что составляет, в среднем, 4-6 % популяции, а среди больных хроническими соматическими заболеваниями распространенность депрессивных расстройств достигает 20-60%. Транслокационный белок 18 кДа TSPO вовлечен в патогенез нейropsychиатрических заболеваний и рассматривается в качестве мишени для разработки средств фармакотерапии. В различных экспериментальных моделях *in vivo* было продемонстрировано, что лиганды TSPO обладают нейропротективной, анксиолитической, антидепрессивной активностью, а также противовоспалительными свойствами. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» была разработана группа оригинальных лигандов TSPO на основе пирроло[1,2- α] пиазина, среди которых для дальнейшей разработки было отобрано соединение ГМЛ-3 (*N*-бутил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2- α] пиазин-3-карбоксамид). Радиолигандные исследования подтвердили аффинность ГМЛ-3 по отношению к TSPO ($K_i=5.3 \times 10^{-7}$ М).

Цель исследования. Изучить антидепрессивные свойства субстанции ГМЛ-3 в тесте Порсолта при однократном пероральном введении.

Материалы и методы. Исследование выполнено на беспородных крысах-самцах, случайным образом разделенных на группы. Животным за 60 мин до тестирования перорально вводили: дистиллированную воду, ГМЛ-3 в дозах 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, препарат сравнения amitриптилин в дозе 10 мг/кг. Суспензию ГМЛ-3 готовили с твин-80. Установка для создания депрессивно-подобного состояния по методу Порсолта у крыс представляет собой сосуд цилиндрической формы диаметром 20 см и высотой 45 см. Цилиндр наполняют на 2/3 водой, температура которой поддерживается на уровне $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$. Регистрацию поведения осуществляли в течении 6 мин. Основным параметром, который

оценивали, было суммарное время иммобильности животного в течение этого времени. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.01.

Результаты. Показано, что при однократном введении субстанции ГМЛ-3 в дозах 0,1; 0,5; 1,0 и 5,0 мг/кг у крыс наблюдалось достоверно значимое снижение времени иммобильности в тесте Порсолта по сравнению с контрольной группой животных, которым вводили воду.

Выводы. Установлено, что субстанция ГМЛ-3 при однократном пероральном введении проявляет антидепрессивную активность, достоверно уменьшая время иммобильности у крыс в тесте вынужденного плавания по Порсолту.

Влияние S-нитрозоглутатиона на относительное количество полипептида, транспортирующего органические анионы, 1B1 (OATP1B1) в клетках линии НерG2

Сучкова О.Н., Рокунов Е.Д., Абаленихина Ю.В., Ананьева П.Д.,
Сеидкулиева А.А., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань
e-mail: abalenihipina88@mail.ru

Актуальность. Полипептид, транспортирующий органические анионы, 1B1 (OATP1B1) – это трансмембранный инфлюксный белок-переносчик, обеспечивающий проникновение эндо- и экзобиотиков в клетку. Известно, что количество и экспрессия OATP1B1 может изменяться под действием факторов окружающей среды. Тем не менее, в настоящее время не описано влияние доноров оксида азота на OATP1B1.

Цель исследования. Оценить влияние донора оксида азота S-нитрозоглутатиона на относительное количество OATP1B1 в клетках линии НерG2.

Материалы и методы. Исследование выполнено на культуре клеток НерG2, которая была получена из ФГБУН ИНЦ РАН, Санкт-Петербург. Клетки культивировали при 37°C и 5% содержании CO₂ в среде Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM) с высоким содержанием глюкозы (4500 мг/л), содержащей L-глутамин (4 мМ), 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (все компоненты производства Sigma-Aldrich,

Германия). К клеткам добавляли S-нитрозоглутатион в концентрациях 1, 10, 50, 100 и 500 мкМ в течение 72 ч. Определение уровня метаболитов оксида азота проводили спектрофотометрическим методом по окраске в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Цитотоксичность S-нитрозоглутатиона фиксировали по результатам МТТ-теста. Количество OATP1B1 оценивали методом вестерн-блот относительно GAPDH. Анализ результатов проводили с помощью программ «Stat Soft Statistical 13.0». Для оценки статистической значимости различий использовали дисперсионный анализ, оценивали по критерию Даннетта. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Выраженность нитрозативного стресса характеризовали по уровню метаболитов оксида азота. Содержание метаболитов NO существенно возрастало при добавлении в питательную среду S-нитрозоглутатиона в диапазоне концентраций от 1 до 500 мкМ. Максимальное увеличение на 67,5% относительно контрольных значений ($p < 0,05$) наблюдалось при концентрации 500 мкМ. Концентрации S-нитрозоглутатиона 1-100 мкМ не оказывали выраженного токсического действия на клетки линии HepG2, однако, при концентрации 500 мкМ жизнеспособность клеток снижалась на 15%. Относительное количество OATP1B1 возрастало на 16%, 45%, 49%, 135% и 139%, соответственно, по сравнению со значениями контроля ($p < 0,05$) при добавлении S-нитрозоглутатиона в концентрациях 1, 10, 50, 100 и 500 мкМ в питательную среду.

Выводы. S-нитрозоглутатион вызывает образование метаболитов оксида азота в концентрациях 1-500 мкМ и способствует повышению относительного количества белка-транспортера OATP1B1 в клетках линии HepG2.

Применение антигипертензивных препаратов в терапии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии

Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск

e-mail: khlyamovsv@kursksmu.net

Актуальность. Таргетная терапия онкологических заболеваний сопровождается развитием артериальной гипертензии (АГ),

обусловленной действием васкулоэндотелиального фактора роста (endothelial growth factor) (VEGF)-индуцированная АГ).

Цель исследования. Определить частоту и лечение АГ, вызванной бевацизумабом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный обзор пациентов, получавших бевацизумаб в ОБУЗ «КО НКЦ имени Г.Е. Островерхова» с января по декабрь 2020 г. Проанализированы медицинские карты пациентов, получавших бевацизумаб по поводу колоректального рака (КРР), рака поджелудочной железы (РПЖ), мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) и почечно-клеточного рака (ПКР). Классификация гипертензии проводилась по общим критериям токсичности для нежелательных явлений (Common Toxicity Criteria for Adverse Events) версии 5.0 (CTCAE v5.0). 110 (81,48%) пациентов (88 с КРР, 16 с РПЖ, 4 с ПКР и 2 с МРЛ) страдали АГ. 66 мужчин и 44 женщины, средний возраст 64 года (диапазон = 34-85 лет). Бевацизумаб назначали в комбинации с 5-фторурацилом, оксалиплатином и лейковорином (FOLFOX) (n=76), 5-фторурацилом, иринотеканом и лейковорином (FOLFIRI) (n=10), гемцитабином и капецитабином (n=16) или интерфероном (n=8). Результаты исследования обработаны методом математической статистики.

Результаты. Впервые возникшая АГ выявлена у 22 пациентов, обострение ранее существовавшей АГ - у 88 пациентов. Гипертония после терапии бевацизумабом манифестировалась, в среднем, через 12 недель (диапазон ее развития составил 4-34 недели). При скрининге перед исследованием у пациентов с АГ в анамнезе (n=110) артериальное давление (АД) было нормальным. Бевацизумаб-индуцированная АГ I степени фиксировалась у 2; II степени - у 58; и III степени - у 44 пациентов. Бевацизумаб был отменен у 6 больных из-за осложнений АГ: ишемической болезни сердца (n=2), транзиторной ишемической атаки (n=2) и гипертонического криза (n=2). АГ была контролируемой ($АД \leq 140/90$) у 94 (85,5%) и неконтролируемой ($АД > 140/90$) у 16 (14,5%) пациентов ($p < 0,05$). Анализ терапии бевацизумаб-индуцированной АГ показал, что фозиноприл использовался наиболее часто в группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Препарат назначался в средней дозе 20 мг в день (диапазон доз от 10 до 40 мг). Карведилол зафиксирован как преобладающий в назначениях бета-блокатор (дозы - 12,5-50 мг).

Выводы. В ретроспективном исследовании у онкологических пациентов установлено развитие вторичной АГ (81,48% случаев), обусловленной терапией бевацизумабом. Бевацизумаб-индуцированная АГ коррегировалась назначением иАПФ, использовали фозиноприл в средней дозе 20 мг. Для контроля безопасности АГ, связанной с антиангиогенной противоопухолевой терапией, рекомендуется применение иАПФ.

Гликонаночастицы золота как ингибиторы ABCB1-белка *in vitro*

Черных И.В., Копаница М.А., Щулькин А.В., Мыльников П.Ю.
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, e-mail:
ivchernykh88@mail.ru

Актуальность. Использование наноматериалов в лечении и диагностике онкологических заболеваний на сегодняшний день является обнадеживающей стратегией. Один из возможных механизмов противоопухолевого действия наночастиц золота – это ингибирование функционирования ABCB1-белка, который во многом определяет феномен множественной лекарственной устойчивости опухолей.

Цель исследования. Оценить влияния наночастиц золота с поверхностью, модифицированной остатками фукозы (Au-Fuc), лактозы (Au-Lac) и галактозы (Au-Gal), на функциональную активность и экспрессию ABCB1-белка *in vitro*.

Материалы и методы. Работа выполнена на линиях клеток аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2) и эмбриональных клеток почки человека (HEK-293). Клетки инкубировали с растворами Au-Fuc, Au-Lac и Au-Gal в питательной среде в течение 2 и 8 ч в концентрациях соответственно 500 и 350 мкг/мл, 750 и 550 мкг/мл и 400 и 300 мкг/мл.

Оценку относительного количества ABCB1-белка на мембранах клеток Caco-2 проводили методом western-blot. Активность ABCB1-белка исследовали путем анализа внутриклеточного накопления маркерного субстрата транспортера – фексофенадина (150 мкМ) методом ВЭЖХ-МС/МС. В качестве контроля использовали клетки, инкубируемые с чистой питательной средой.

Результаты. Au-Fuc и Au-Gal не изменяли количество ABCB1-белка на клеточных мембранах, а Au-Lac его увеличивали в 1,90 ($p < 0,05$) и в 1,92 ($p < 0,05$) раза при 2 и 8 ч инкубации.

Выявлено увеличение содержания фексофенадина в клетках Сасо-2 при 8 ч инкубации с Au-Fuc, Au-Lac и Au-Gal соответственно в 2,6 (тенденция: $p < 0,1$), в 3,5 ($p < 0,05$) и в 5,3 ($p < 0,0001$) раза. Полученные данные, вероятно, говорят об ингибировании ABCB1-белка. Аналогичной динамики при использовании культуры НЕК-293 не выявлено, что исключает неспецифическое увеличение проницаемости клеточных мембран под влиянием тестируемых объектов.

Выводы. Наночастицы золота с поверхностью, модифицированной остатками фукозы, лактозы и галактозы, снижают функциональную активность ABCB1-белка *in vitro*. Исследование поддержано стипендией Президента РФ молодым ученым и аспирантам (Конкурс СП-2022) (приказ Минобрнауки России от 20.01.2022 №38)

Низкомолекулярный миметик NT-3, ГТС-301, восстанавливает нарушение кратковременной памяти на стрептозотоциновой модели диабета

Чернышевская М.А., Ягубова С.С., Горелов П.И., Островская Р.У.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва
e-mail: milena.chumakova@bk.ru

Актуальность. Для сахарного диабета характерна высокая коморбидность с когнитивным дефицитом. Одним из показателей состояния когнитивных дисфункций является способность к распознаванию новых объектов (тест NOR); ведущая роль в реализации этой формы поведения принадлежит гиппокампу. Известно, что важнейшим регулятором функций гиппокампа является нейротрофин NT-3, который облегчает длительную гиппокампальную потенциацию, лежащую в основе клеточных механизмов памяти и обучения. Однако неудовлетворительные фармакокинетические свойства нативной молекулы NT-3 делают невозможным её клиническое использование. В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова на основе структуры 4-й петли NT-3 был сконструирован его

низкомолекулярный миметик – ГТС-301, обладающий нейропротекторной активностью.

Цель исследования. Изучение ГТС-301 с точки зрения наличия у него когнитотропного эффекта на модели стрептозотоцинового диабета.

Материалы и методы. Диабет моделировали на мышах линии С57В1/6 введением стрептозотоцина (СТЗ) в дозе 110 мг/кг в/б. ГТС-301 вводили в/б в дозах 0,1 или 0,5 мг/кг в течение 14 дней до введения СТЗ и 17 дней после введения СТЗ. Тест NOR проводили на 98-99-е сутки после индукции диабета. В качестве критерия памяти использовали коэффициент дискриминации (КД). Используемая модификация теста позволила также оценить двигательную активность животных. Для оценки статистической значимости различий использовали ANOVA (тест Дункана, $p \leq 0,05$).

Результаты. СТЗ вызывал значимое снижение КД ($-0,21 \pm 0,09$) по сравнению со здоровыми мышами ($0,07 \pm 0,09$), что свидетельствует о нарушении кратковременной памяти. ГТС-301 в дозе 0,1 мг/кг показал тенденцию ($p=0,07$) к ослаблению выраженности уменьшения КД ($0,07 \pm 0,12$), а в дозе 0,5 мг/кг - статистически значимо увеличивал показатель КД ($0,14 \pm 0,12$). У крыс со стрептозотоциновым диабетом была значимо снижена двигательная активность по сравнению с контролем ($45,72 \pm 4,58$ у животных с диабетом, $88,73 \pm 7,44$ у здоровых животных). ГТС-301 в обеих дозах восстанавливал двигательную активность ($67,73 \pm 7,89$ в дозе 0,1 мг/кг и $69,00 \pm 6,40$ в дозе 0,5 мг/кг).

Выводы. ГТС-301 восстанавливает нарушение кратковременной памяти и устраняет снижение двигательной активности у диабетических животных. Данный нормализующий эффект ГТС-301 выявлен на 81-е сутки после окончания его введения, что говорит о длительном последствии.

Изучение влияния лигандов Sigma1R на фармакологические эффекты, опосредуемые барбитуровыми сайтами связывания ГАМК_A-рецепторов

Шангин С.В., Литвинова С.А., Вахитова Ю.В., Середенин С.Б.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва,
e-mail: stas19982010@gmail.com

Актуальность. Ионотропные ГАМК_A рецепторы - основные тормозные рецепторы ЦНС, эндогенным лигандом для которых является ГАМК. Нарушения регуляции ГАМК_A-рецепторов являются основой патогенеза тревожных состояний, расстройств сна, эпилепсии и когнитивных дисфункций. ГАМК_A рецептор обуславливает влияние многих фармакологических препаратов с анксиолитическими, седативными, снотворными, противосудорожными свойствами. Разнообразие фармакологических эффектов рецептора опосредовано наличием аллостерических сайтов ГАМК-рецепторного комплекса, к которым относятся бензодиазепиновые, барбитуровые, а также нейростероидные и этаноловые. Кроме того, в регуляции функций ГАМК_A рецептора принимает участие внутриклеточный шаперон Sigma1R, играющий важную роль в модуляции кальциевого гомеостаза, регуляции активности многих ионных каналов и ионотропных рецепторов. В свою очередь различные антидепрессанты, психостимуляторы, нейролептики, противосудорожные средства, обладающие сродством к Sigma1R, могут модулировать функциональный профиль ГАМК_A рецептора не лиганд-рецепторным взаимодействием, а через шаперенную регуляцию.

Цель исследования. Исследование вовлеченности лигандов Sigma1R в регуляцию барбитурового сайта ГАМК_A рецептора на модели сна у мышей ICR, вызванного пентобарбиталом.

Материалы и методы. В модели пентобарбиталового сна началом отсчета времени являлось внутрибрюшинное введение антагониста Sigma1R BD-1047 (1, 10 мг/кг), агониста Sigma1R PRE-084 (1, 5 мг/кг) или их растворителя. Пентобарбитал (50 мг/кг) вводили внутрибрюшинно через 60 минут после первого введения. Время засыпания (ВЗ) регистрировали по исчезновению рефлекса выпрямления, время сна (ВС) фиксировалось с момента засыпания до момента возвращения рефлекса выпрямления. Данные были проанализированы с использованием однофакторного ANOVA с последующим тестом Даннетта.

Результаты. В модели пентобарбиталового сна BD-1047 в дозе 1 мг/кг препятствовал гипнотическому действию пентобарбитала, статистически значимо увеличивая ВЗ и снижая ВС. PRE-084 в дозе 1 мг/кг усиливал эффекты пентобарбитала, статистически значимо увеличивая ВС, но, не изменяя ВЗ. При увеличении дозы PRE-084 до 5 мг/кг выявлено статистически значимое снижение ВЗ и увеличение ВС.

Выводы. Полученные результаты на модели пентобарбиталового сна свидетельствуют о разнонаправленном влиянии антагонистов и агонистов Sigma1R на функциональную активность барбитурового сайта ГАМК_A рецептора, оцененную по гипнотическим свойствам пентобарбитала.

**Иммунотоксические эффекты гиалуронидазы,
модифицированной иммобилизацией с помощью технологии
электронно-лучевого синтеза**

Швецова А.М., Ершов К.И., Мадонов П.Г.

НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН, г.Новосибирск

e-mail: aleksa-2904@mail.ru

Актуальность. Создание безопасных лекарственных препаратов (ЛП) остается актуальной задачей. В эксперименте на животных на этапе доклинических испытаний, ввиду многочисленных проявлений токсического действия на иммунную систему разрабатываемых ЛП, основной задачей было доказать или исключить возможность развития иммунотоксических эффектов, которые вызвало фармакологическое средство или его метаболиты.

Цель исследования. Изучить и оценить иммунотоксические эффекты пегилированной гиалуронидазы (ПЭГ-ГИАЛ) при внутрижелудочном введении лабораторным животным.

Материалы и методы. ПЭГ-ГИАЛ представляет собой тестикулярную гиалуронидазу, иммобилизованную на полиэтиленоксиде (Макрогол 1500) пучком ускоренных электронов в дозе 1,5 Мрад, создаваемым импульсным линейным ускорителем ИЛУ-10 на площадке АО «СЦФБ», г.Новосибирск. ПЭГ-ГИАЛ изучалась в дозах -1 терапевтическая доза (ТД) (50ЕД/кг), 10 ТД (500 ЕД/кг), 25 ТД (1250 ЕД/кг), 50 ТД (2500 ЕД/кг). В качестве экспериментальных животных использовались мыши-гибриды обоего

пола $F_1(\text{CBA/C57Bl/6})$. Исследование по изучению иммунотоксических свойств ПЭГ-ГИАЛ было проведено согласно «Методическим указаниям по оценке иммунотоксического действия фармакологических веществ» (под ред. Р.М. Хаитов и др. 2005г). Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Результаты. Установлено, что введение ПЭГ-ГИАЛ в разных дозах не вызывает подавление фагоцитарной активности макрофагов и гуморального иммунного ответа, не возникает реакции ГЗТ. Курсовое введение ПЭГ-ГИАЛ в 1ТД не оказало существенного влияния на уровень гемагглютининов в периферической крови, однако, в 10ТД наблюдаются негативные эффекты на иммунную систему, такие как снижение титра специфических антител. Введение ПЭГ-ГИАЛ в 1ТД и 10ТД показало снижение спонтанной пролиферации спленоцитов, при 10-кратной ТД наблюдается уменьшение стимулированной митогенами пролиферации лимфоидных клеток. Курсовое введение ПЭГ-ГИАЛ в 10ТД не оказало влияния на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета, а при 1ТД наблюдалось повышение числа лейкоцитов в периферической крови, спленоцитов и тимоцитов экспериментальных животных.

Выводы. Результаты, полученные в данном исследовании, могут быть использованы для обоснования возможностей применения средства на основе ПЭГ-ГИАЛ в качестве лекарственного препарата.

Влияние нового биоизостера мелатонина - производного 2,3-дигидробензодиоксина на внутриглазное давление

Шевченко¹ А.А., Таран^{1,2} А.С., Науменко¹ Л.В.

¹ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

²ГБУ ВМНЦ, г. Волгоград

E-mail: alina.shew4enko2014@yandex.ru

Актуальность. Глаукома – хроническое заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптической нейропатией, вызванной повреждением ганглиозных клеток сетчатки, приводящим к типичным структурным и функциональным дефектам. В большинстве случаев глаукома является заболеванием, которое требует пожизненного лечения, в основном, направленного на

снижение внутриглазного давления (ВГД). В сетчатке мелатонин играет роль поглотителя кислорода и оказывает сильное антиоксидантное и противовоспалительное действие. Этот природный индоламин регулирует ряд глазных процессов, в число которых входит гомеостаз давления.

Цель исследования. Изучить влияние нового биоизостера мелатонина - производного 2,3-дигидробензодиоксина на внутриглазное давление.

Материалы и методы. В ходе работы изучен биоизостер мелатонина - производное 2,3-дигидробензодиоксина. Исследование проводили на беспородных крысах обоих полов. ВГД измеряли с помощью тонометра Tonovet iCare (Финляндия). Сначала измеряли исходное давление в правом и левом глазу крыс, затем опытным группам животных инстиллировали 0,4%-раствор исследуемого вещества в правый (тестовый) глаз в объеме 50 мкл. В левый (контрольный) глаз всем животным закапывали 50 мкл деонизированной воды. В качестве препарата сравнения использовали 0,5% тимолол и 0,4% мелатонин. Тонометрию проводили до введения исследуемых веществ (исход) и через 60, 120 и 180 мин. Полученные данные обрабатывали в программе MicrosoftExcel и GraphPadPrism.

Результаты. В ходе исследования установлено, что новое производное 2,3-дигидробензодиоксина приводит к снижению внутриглазного давления у нормотензивных животных к 3-му часу исследования на 26,6% и не влияет на офтальмотонус контрлатерального глаза, что свидетельствует об отсутствии у него нежелательного резорбтивного действия.

Выводы. Биоизостер мелатонина – производное 2,3-дигидробензодиоксина снижает уровень ВГД на 26,6%, уступая препарату сравнения – тимололу (33%) и мелатонину (29,76%), однако, в отличие от референтных препаратов, не обладает резорбтивным действием, что делает его перспективным для дальнейшего изучения.

Фондовая поддержка. Синтез и изучение структуры соединения, а также фармакологической активности выполнены при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Волгоградской области, проект № 22-15-20025.

Влияние сочетанного применения липосомальных форм цитостатиков и ксимедона на уровень молекул средней массы в гомогенатах печени крыс с перевиваемой опухолью Walker-256

Шиндяйкина В.С., Сипров А.В.

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

e-mail: valeriyaanaseva@mail.ru

Актуальность. Липосомальные цитостатики, накапливаясь в органах ретикулоэндотелиальной системы, могут усиливать, в частности, проявления гепатотоксичности с дисфункцией естественной детоксикации и биотрансформации с нарастанием эндогенной интоксикации, которую связывают с приоритетной ролью в оценке токсичности внутренней среды организма молекул средней массы (МСМ).

Цель исследования. Оценить влияние липосомального ксимедона в сравнении с его свободной формой на уровень МСМ в гомогенатах печени крыс с карциномой Walker-256 при использовании липосомальной комбинации доксорубицина и циклофосфамида.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 75 крысах-самках «Wistar» (210-270 г). Клетки опухоли карциномы Walker-256 перевивали под кожу хвоста. Свободную и липосомальную комбинацию доксорубицина (4 мг/кг) и циклофосфамида (45 мг/кг) (Д+Ц) вводили однократно внутривенно на 11-е сутки после введения опухолевых клеток. Свободный и липосомальный ксимедон (50 и 100 мг/кг) вводили внутривенно 5 суток, начиная со дня использования цитостатиков. На 3 и 7 сутки после введения цитостатиков животных выводили из эксперимента (под общей анестезией тиопенталом натрия). В гомогенатах печени спектрофотометрически определяли уровень МСМ. Результаты обрабатывали с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. На 3 и 7 сутки после введения липосомальной комбинации Д+Ц уровень МСМ не отличался от аналогичного показателя в группе с использованием свободной формы цитостатиков и превышал данный показатель у интактных крыс в 2,7 раза. Следовательно, несмотря на известное накопление липосом в печени, можно предположить, что не происходит усиления гепатотоксичности терапии. На фоне липосомального ксимедона в дозах 50 и 100 мг/кг на 3 сутки после химиотерапии отмечалось снижение уровня МСМ в печени на 34,2% и 33% соответственно, равно как и при использовании

свободной формы ксимедона в аналогичных дозах – на 45,2% и 42,5%, по сравнению с использованием только липосомальной комбинации Д+Ц. На 7 сутки после введения липосомальных цитостатиков уровень МСМ в группах с ксимедоном как в липосомальной, так и свободной форме уже не отличался от такового при использовании только липосомальной комбинации Д+Ц.

Выводы. Липосомальная комбинация доксорубицина и циклофосфида не способствует росту содержания молекул средней массы в тканях печени в сравнении с использованием свободной формы этих цитостатиков. Липосомальная форма ксимедона не имеет преимуществ перед его свободной формой, поскольку ксимедон в липосомальной и свободной формах в обеих исследуемых дозах одинаково корректирует уровень молекул средней массы в печени, но только на 3 сутки после химиотерапии.

СОДЕРЖАНИЕ

От редактора.....	3
<i>Алексеев И.В., Мирошкина И.А.</i> Исследование токсикологических характеристик готовой лекарственной формы ГК-2.....	4
<i>Ананьева П.Д., Шулькин А.В., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н., Гончаренко А.В., Котлярова М.С.</i> Использование рекомбинантной линии клеток, гиперэкспрессирующей белок-транспортер ОАТР1В1, для изучения межлекарственных взаимодействий.....	5
<i>Васильева Е.В., Абдуллина А.А., Колясникова К.Н., Ковалёв Г.И.</i> Влияние ноопепта при интраназальном введении на антидепрессантоподобную активность мышей BALB/c.....	6
<i>Гайдукова К.А.</i> Антитромбиновая активность нового производного триазолопиримидина.....	7
<i>Градинарь М.М.</i> Роль белка-транспортера Р-гликопротеина в развитии резистентности паркинсонизма к лекарственной терапии.....	9
<i>Грибакина О.Г., Бочков П.О., Кравцова О.Ю., Дворянинов Д.А.</i> Изучение метаболизма соединения ГИЖ-298 у крыс.....	10
<i>Ершов К.И., Шевцова А.М., Любушкина Е.М., Байкалов Г.И.</i> Исследование фармакокинетики пегилированной бовгиалуронидазы.....	12
<i>Есенина А.С.</i> Фармакокинетика сукцината после введения мексидола крысам вистар.....	13
<i>Ибрагимова У.М., Валуйский Н.В., Жукова К.И., Литвинов Р.А.</i> Антигликирующие свойства новых производных фенацилтиазолия.....	15
<i>Исаева М.О., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н.</i> Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на миогенез клеточной линии С2С12.....	16
<i>Качалов К.С., Родина А.В., Соломина А.С.</i> Оценка протамина сульфата и тилоксапола в качестве индукторов гипергликемии.....	17
<i>Кечемайкина М.И., Шубин Д.Ю., Сипров А.В.</i> Влияние сочетанного применения липосомальных форм цитостатиков и ксимедона на показатели сперматогенеза в эксперименте.....	19

<i>Колесников А.В., Щулькин А.В., Курсанова И.В.</i> Влияние местного применения лактоферрина на течение ожогов роговицы в эксперименте.....	20
<i>Коняхин Е.А., Ананьева П.Д., Слепнев А.А., Мильников П.Ю., Ганина С.О., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.</i> Клеточная линия НерG2 как модель для изучения полипептидов, транспортирующих органические анионы ОАТР1В1 и ОАТР1В3.....	22
<i>Кузьмин И.И., Платова А.И., Константинова А.С.</i> Методика определения бензодиазепинов в плазме крови.....	23
<i>Маль Г.С., Чуланова А.А., Смахтин М.Ю., Смахтина А.М.</i> Влияние новых аналогов тимогена на активность свободно-радикального окисления в условиях тетрахлорметановой гепатопатии.....	24
<i>Мариевский В.Е., Кадников И.А., Зайнуллина Л.Ф., Середенин С.Б.</i> Ладастен уменьшает степень акинезии передней конечности мышцей в модели паркинсонического синдрома <i>in vivo</i>	26
<i>Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Столярук В.Н., Кожевникова Л.М., Цорин И.Б., Колик Л.Г., Крыжановский С.А.</i> Исследование механизмов кардиопротективного действия фабомотизола при алкогольной кардиомиопатии у крыс.....	27
<i>Мильников П.Ю., Селезнев С.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.</i> Разработка и валидация методики количественного определения антигипертензивных лекарственных препаратов методом ВЭЖХ-МС/МС.....	29
<i>Поветко М.И., Транова Ю.С., Мильников П.Ю., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.</i> Оценка транспорта субстратов ВСРР с использованием клеточной линии САСО-2.....	31
<i>Родина А.В., Соломина А.С.</i> Фабомотизол корректирует репродуктивные нарушения в модели преэклампсии у крыс....	32
<i>Садовский М.С., Котельникова С.О.</i> Изучение антидепрессивных свойств ГМЛ-3 на модели вынужденного плавания по Порсолту.....	34
<i>Сучкова О.Н., Рокунов Е.Д., Абаленихина Ю.В., Ананьева П.Д., Сеидкулиева А.А., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.</i> Влияние S-нитрозоглутатиона на относительное количество	

полипептида, транспортирующего органические анионы, 1B1 (OATP1B1) в клетках линии HepG2.....	35
<i>Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б.</i> Применение антигипертензивных препаратов в терапии бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии.....	36
<i>Черных И.В., Копаница М.А., Шулькин А.В., Мыльников П.Ю.</i> Гликонаночастицы золота как ингибиторы ABCB1-белка in vitro.....	38
<i>Чернышевская М.А., Ягубова С.С., Горелов П.И., Островская Р.У.</i> Низкомолекулярный миметик NT-3, ГТС-301, восстанавливает нарушение кратковременной памяти на стрептозотоциновой модели диабета.....	39
<i>Шангин С.В., Литвинова С.А., Вахитова Ю.В., Середенин С.Б.</i> Изучение влияния лигандов Sigma1R на фармакологические эффекты, опосредуемые барбитуровыми сайтами связывания ГАМК _A -рецепторов.....	40
<i>Швецова А.М., Ершов К.И., Мадонов П.Г.</i> Иммунотоксические эффекты гиалуронидазы, модифицированной иммобилизацией с помощью технологии электронно-лучевого синтеза.....	42
<i>Шевченко А.А., Таран А.С., Науменко Л.В.</i> Влияние нового биоизостера мелатонина - производного 2,3-дигидробензодиоксина на внутриглазное давление.....	43
<i>Шиндяйкина В.С., Сипров А.В.</i> Влияние сочетанного применения липосомальных форм цитостатиков и ксимедона на уровень молекул средней массы в гомогенатах печени крыс с перевиваемой опухолью Walker-256.....	45

Научное издание

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
2-й Всероссийской научной конференции
молодых ученых

ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ

Рязань, 28-29 октября 2023 г.

Подписано в печать 28.11.2023. Дата выхода в свет 15.12.2023.

Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 2,9. Уч.-изд. л. 2,3.

Бумага ксероксная. Печать ризографическая. Тираж 30 экз.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Отпечатано в типографии Book Jet
390005, г. Рязань, ул. Пушкина, д. 18
Сайт: <http://bookjet.ru> e-mail: info@bookjet.ru
Тел.: +7(4912) 466-151