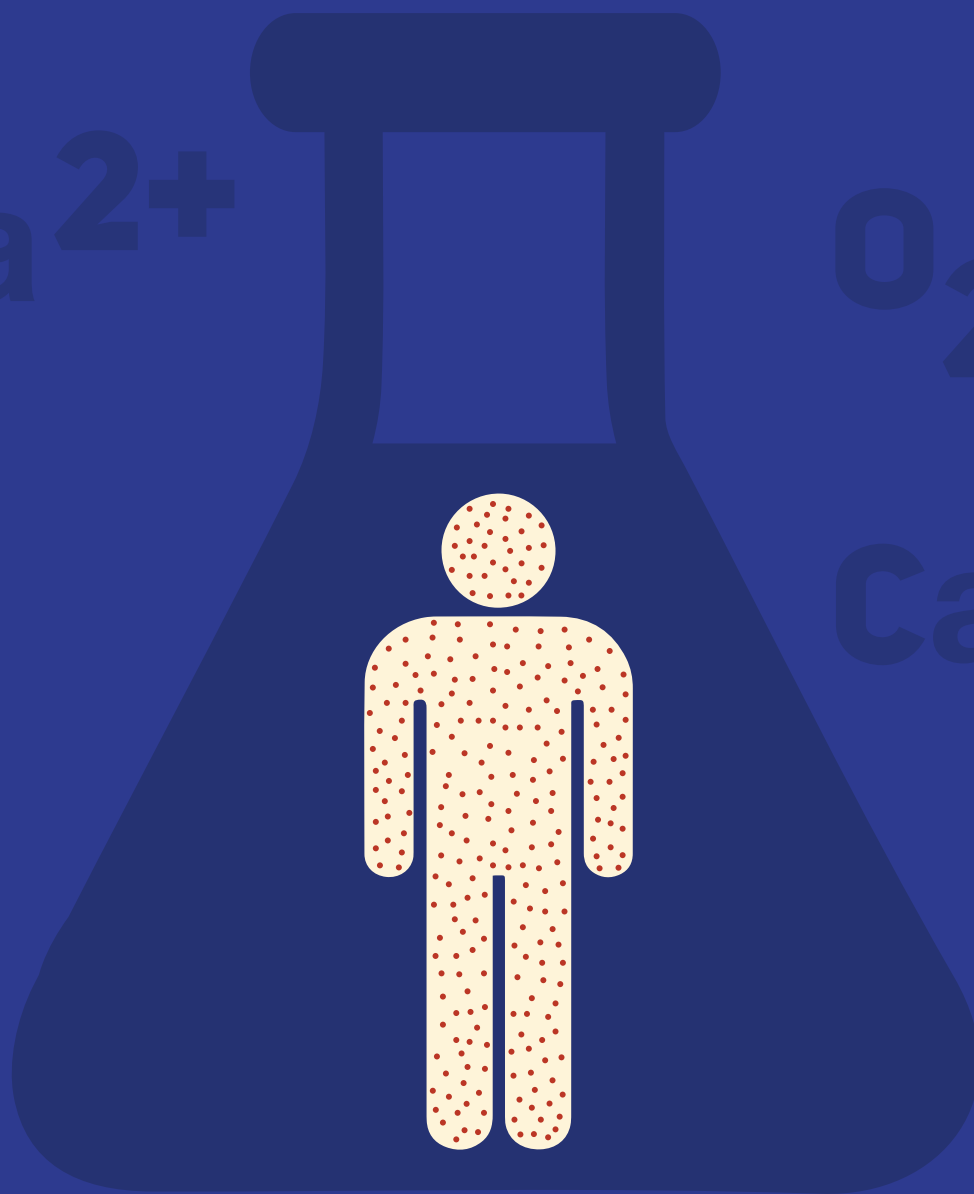


Электронный научно-методический журнал

ХИМИЯ ЛЕКАРСТВ

01 / 2026 / ЯНВАРЬ-МАРТ
DC.RSMU.PRESS



СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КОРИ ОБЗОР

СТАТЬЯ Биораспределение сидномининов 15

СТАТЬЯ Количественный анализ апрепитанта 43

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Вадим Витальевич Негребецкий, д. х. н., доцент, профессор РАН

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Борис Константинович Романов, д. м. н., доцент; Ольга Ивановна Яровая, д. х. н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ Марина Андреевна Рудакова

РЕДАКТОР Марина Владимировна Сырова

ПЕРЕВОДЧИК Диана Евгеньевна Куликова

ДИЗАЙН Марина Владимировна Доронина

ВЕРСТКА Игорь Александрович Кобзев



ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аксенов Александр Викторович, д. х. н., профессор, Северо-Кавказский федеральный университет (Ставрополь, Россия)

Балабаньян Вадим Юрьевич, д. фарм. н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) (Москва, Россия)

Бахрамов Хасан Каюмович, PhD, Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)

Блинова Екатерина Валериевна, д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Борисевич София Станиславовна, д. х. н., Уфимский институт химии УФИЦ РАН (Уфа, Россия)

Вахитова Юлия Венеровна, д. б. н., член-корр. РАН, НИИ трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) (Москва, Россия)

Вацадзе Сергей Зурабович, д. х. н., профессор, профессор РАН, Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (Москва, Россия)

Гаффорова Хилола Икрамовна, к. х. н., доцент, Ошский государственный университет (Ош, Кыргызстан)

Горбунова Юлия Германовна, д. х. н., профессор, академик РАН, МГУ им. М. В. Ломоносова (Москва, Россия)

Исобаев Музафар Джумаевич, д. х. н., профессор, Институт химии им. В. И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана (Душанбе, Таджикистан)

Киселева Нина Михайловна, д. б. н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) (Москва, Россия)

Поройков Владимир Васильевич, к. ф.-м. н., д. б. н., профессор, академик РАН, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (Москва, Россия)

Лаврентьева Ирина Николаевна, д. м. н., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора (Санкт-Петербург, Россия)

Назаров Алексей Анатольевич, к. х. н., доцент, МГУ имени М. В. Ломоносова (Москва, Россия)

Ниязов Лазиз Нурхонович, PhD, профессор, Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)

Лагунин Алексей Александрович, д. б. н., профессор РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Пироговский Университет) (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, д. м. н., доцент, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Пироговский Университет) (Москва, Россия)

Сухоруков Глеб Борисович, к. ф.-м. н., Сколковский институт науки и технологий (Москва, Россия)

Сепп Владислав Валентинович, к. фарм. н., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) (Москва, Россия)

Терентьев Александр Олегович, д. х. н., профессор, академик РАН, Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (Москва, Россия)

Файзилов Икром Усманович, д. х. н., профессор, Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибн Сино (Душанбе, Таджикистан)

Яровая Ольга Ивановна, д. х. н., Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)

Шмиголь Татьяна Анатольевна, к. б. н., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) (Москва, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ <https://dc.rsmu.press/login?lang=ru>

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ editor@rsmu.press

СОТРУДНИЧЕСТВО manager@rsmu.press

АДРЕС РЕДАКЦИИ ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997

Журнал включен в РИНЦ

Здесь находится открытый архив журнала



DOI выпуска: 10.24075/DC.2026-01

Свидетельство о регистрации средства массовой информации серия

Учредитель: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия).

Издатель: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; адрес: ул. Островитянова, д.1, г. Москва, 117997, Россия, 8(495)434-03-29

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 31.03.2026

Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula
www.print-formula.ru

DRUG CHEMISTRY

EDITOR-IN-CHIEF Vadim V. Negrebetsky, DSc (chemistry), associate professor, professor of RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Boris K. Romanov, DSc (medicine), associate professor; Olga I. Yarovaya, DSc (chemistry)

EXECUTIVE SECRETARY Marina A. Rudakova

EDITOR Marina V. Syrova

TRANSLATOR Diana E. Kullikova

DESIGN Marina V. Doronina

LAYOUT Igor A. Kobzev



SUBMISSION

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Aksenov AV, DSc (chemistry), professor, North Caucasus Federal University (Stavropol, Russia)

Balabanyan VY, DSc (pharmaceuticals), associate professor, Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov (Pirogov University) (Moscow, Russia)

Bakhranov HK, PhD, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

Blinova EV, DSc (medicine), professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Borisevich SS, DSc (chemistry), Ufa Institute of Chemistry, UFI TS RAS (Ufa, Russia)

Vakhitova YV, DSc (biology), corresponding member of RAS, Research Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University) (Moscow, Russia)

Vatsadze SZ, DSc (chemistry), professor, professor of RAS, N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

Gaffrova HI, CSc (chemistry), associate professor, Osh State University (Osh, Kyrgyzstan)

Gorbunova YG, DSc (chemistry), professor, member of RAS, Moscow State University. M. V. Lomonosova (Moscow, Russia)

Isobaev MD, PhD (chemistry), professor, V. I. Nikitin Institute of Chemistry of the National Academy of Sciences of Tajikistan (Dushanbe, Tajikistan)

Kiseleva NM, DSc (biology), associate professor, Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov (Pirogov University) (Moscow, Russia)

Poroikov VV, CSc (Physical and Mathematical Sciences), DSc (biology), professor, member of RAS, Research Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich (Moscow, Russia)

Lavrentyeva IN, DSc (medicine), Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology (St. Petersburg, Russia)

Nazarov AA, CSc (chemistry), associate professor, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Niyazov LN, PhD, professor, Bukhara State Medical Institute named after. Abu Ali ibn Sino (Bukhara, Uzbekistan)

Lagunin AA, DSc (biology), professor of RAS, Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov (Pirogov University) (Moscow, Russia)

Romanov BK, DSc (medicine), associate professor, Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov (Pirogov University) (Moscow, Russia)

Sukhorukov GB, CSc (Physical and Mathematical Sciences), Skolkovo Institute of Science and Technology (Moscow, Russia)

Sepp VV, CSc (pharmaceuticals), associate professor, Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov (Pirogov University) (Moscow, Russia)

Terentyev AO, DSc (chemistry), professor, member of RAS, N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

Fayzilov IU, DSc (chemistry), professor, Tajik State Medical University named after Abu Ali ibn Sino (Dushanbe, Tajikistan)

Yarovaya OI, DSc (chemistry), Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after. N.N. Vorozhtsov Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

Shmigol TA, CSc (biology), Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov (Pirogov University) (Moscow, Russia)

SUBMISSION <http://dc.rsmu.press/login?lang=en>

CORRESPONDENCE editor@rsmu.press

COLLABORATION manager@rsmu.press

ADDRESS ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997

Журнал включен в РИНЦ

Здесь находится открытый архив журнала



CYBERLENINKA

Issue DOI: 10.24075/dc.2026-01

Mass media registration certificate series

Founder: Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Publisher: Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia),
address: Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 119997, 8(495)434-03-29

All articles published by the Journal are licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. www.creativecommons.org



Approved for print 31.03.2026

Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**4****Специфическая терапия кори — современное состояние проблемы и перспективы дальнейших разработок**

В. В. Зарубаев, И. Н. Лаврентьева

Current problems and future prospects of specific measles therapy

Zarubaev VV, Lavrentieva IN

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**15****Дизайн и исследование биораспределения соединений лидеров из группы сиднониминов**

Н. С. Попов, Д. А. Гавриленко, М. С. Баранов, Д. Е. Каурова, И. Н. Мяснянко, В. Ю. Балабаньян, Д. С. Иванов

Design and study of the biodistribution of lead compounds from the sydnonimine group

Popov NS, Gavrilenko DA, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Balabanyan VYu, Ivanov DC

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**24****Радиопротекторы и радиомитигаторы: актуальное состояние**

М. А. Мельченко, О. И. Яровая

Radioprotectors and radiomitigators: current status

Melchenko MA, Yarovaya OI

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**32****Мнемотропные эффекты пептидов тимуса в норме и при патологии**

Н. М. Киселева, А. Г. Королев, А. Н. Иноземцев, Б. К. Романов

Mnemotropic effects of thymus peptides in normal and pathological conditions

Kiseleva NM, Korolev AG, Inozemtsev AN, Romanov BK

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**43****Влияние мембранной фильтрации на точность количественного анализа апрепитанта в водной среде**

С. В. Убушаев, В. В. Сепп, К. С. Бакулин, О. Ю. Сен

The effect of membrane filtration on the accuracy of quantitative determination of aprepitant in an aqueous medium

Ubushaev SV, Sepp VV, Bakulin KS, Sen OYu

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КОРИ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ РАЗРАБОТОК

В. В. Зарубаев, И. Н. Лаврентьева 


Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Корь — тяжелое инфекционное заболевание с исключительно высокой эффективностью передачи от человека к человеку. Корь является вакциноконтролируемой инфекцией, и контроль над заболеваемостью проводится при помощи вакцинации. До введения вакцинации против кори в 60-х годах прошлого века, ежегодно во всем мире регистрировалось около 30 миллионов случаев кори, из которых более 2 миллионов заканчивались смертью [1]. Смертность от кори начала снижаться в промышленно развитых странах в первой половине XX в. в связи с экономическим развитием, улучшением питания и более эффективной поддерживающей терапией, особенно антибиотикотерапией при кореассоциированной бактериальной пневмонии [2]. Оценка коэффициента летальности (КЛ) для кори варьирует в широких пределах от <0,01% до >5% и зависит от среднего возраста инфицирования, состояния питания населения, охвата вакцинацией и доступа к медицинскому обслуживанию [3]. Корь является основной причиной смерти среди перемещенного населения (особенно в лагерях беженцев), а КЛ у детей в условиях крупных гуманитарных кризисов, по оценкам, достигает 20–30% [4]. Корь протекает в менее тяжелой форме у вакцинированных лиц с ослабленным иммунитетом, и показатели смертности в этой группе ниже, чем у невакцинированных. По мере увеличения охвата населения вакцинацией средний возраст инфицирования увеличивается, что смещает бремя болезни в более старшие возрастные группы с тяжелым клиническим течением болезни и высоким КЛ.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, корь, вирусы, ингибиторы, специфическая терапия

Вклад авторов: В. В. Зарубаев — обзор литературы, подготовка рукописи; И. Н. Лаврентьева — подготовка рукописи.

Финансирование: при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема: «Разработка новых профилактических и лечебных препаратов против социально значимых вирусных заболеваний». УДК 578.2.213; № госрегистрации 121030200272-6.

 **Для корреспонденции:** Ирина Николаевна Лаврентьева
ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Россия; pasteur.lawr@mail.ru

Статья поступила: 19.01.2026 **Статья принята к печати:** 07.03.2026 **Опубликована онлайн:** 23.03.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.005

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CURRENT PROBLEMS AND FUTURE PROSPECTS OF SPECIFIC MEASLES THERAPY

Zarubaev VV, Lavrentieva IN 


St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian

Measles is a severe highly contagious and vaccine-preventable disease. Before the introduction of the measles vaccine in the 1960s, an estimated 30 million cases and over 2 million deaths were recorded annually [1]. In industrialized nations, measles mortality declined during the early 20th century due to economic development, better nutrition, and enhanced supportive care, particularly antibiotic therapy for secondary bacterial pneumonia [2]. Measles mortality rates (MR) range from less than 0.01% to over 5%, largely driven by average age of infection, nutritional status, vaccination coverage, and access to medical care [3]. Measles is the leading cause of mortality among displaced populations (especially in refugee camps), whereas MR among children from major humanitarian crises was estimated at 20–30% [4]. Measles is less severe in vaccinated individuals with weak immune systems, and mortality rates in this group are lower than for measles cases in unvaccinated individuals. Increased vaccination coverage often shifts the burden of disease from average ages toward older adults with severe clinical courses and high MR.

Keywords: infectious diseases, measles, viruses, inhibitors, specific therapy

Author contribution: Zarubaev VV — literature review, preparation of the manuscript; Lavrentieva IN — preparation of the manuscript.

Financing: supported by the Ministry of Health of the Russian Federation and devoted to Development of New Preventive and Therapeutic Drugs against Socially Significant Viral Diseases. UDC 578.2.213; State Registration Number 121030200272-6.

 **Correspondence should be addressed:** Irina N Lavrentieva
Mira St., 14, St. Petersburg, 197101, Russia; pasteur.lawr@mail.ru

Received: 19.01.2026 **Accepted:** 07.03.2026 **Published online:** 23.03.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.005

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСА КОРИ

Вирус кори принадлежит к роду *Morbillivirus* семейства *Paramyxoviridae*. Вирионы вируса кори имеют сферическую или плеоморфную форму, размер их варьирует от 120 нм до 300 нм в диаметре. Геном вируса представлен

одноцепочечной РНК отрицательной полярности. Он состоит приблизительно из 16 000 нуклеотидов и заключен в липидсодержащую оболочку, полученную в ходе почкования от клетки-хозяина. Геном содержит шесть генов, каждый из которых кодирует один структурный белок: белок нуклеокапсида (N), фосфопротеин

(P), матриксный белок (M), белок слияния (F), белок гемагглютинаина (H) и большой белок (L). Ген P кодирует два дополнительных неструктурных белка: белок V и белок С1. Трансмембранные гликопротеины H и F экспонированы на поверхности вируса. Связывание белка H с рецептором хозяина запускает конформационные изменения в белке F, что вызывает слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной и высвобождение рибонуклеопротеиновых (РНП) комплексов в цитоплазму клеток-мишеней. Репликация и транскрипция вирусного генома происходят полностью в цитоплазме [5]. Вирусная РНК служит матрицей для вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы как для транскрипции, так и для репликации [6]. Первичная транскрипция начинается на 3'-конце генома, и вирусные гены транскрибируются в направлении от 3' к 5' с помощью последовательного механизма «стоп-старт». Вновь синтезированные вирусные мРНК транслируются в вирусные белки с помощью трансляционного аппарата хозяина. (+)-геномная РНК затем служит матрицей для синтеза комплементарной цепи (-)-РНК, которая в дальнейшем входит в состав вирионов потомства. Координированные взаимодействия между вирусными компонентами (сборка белка M, комплекса РНП и гликопротеинов в определенных участках плазматической мембраны инфицированных клеток), а также между вирусными и клеточными факторами приводят к образованию полностью инфекционных частиц вируса. В ходе этих процессов вирус собирается и высвобождается из инфицированных клеток. Кроме того, белки H и F, экспрессируемые на поверхности клеток, инфицированных MeV, вызывают слияние инфицированных клеток с соседними клетками, образуя многоядерные гигантские клетки или синцитии. Большое количество инфекционных вирусов потомства остается связанным с клеткой, и распространение вируса внутри хозяина в первую очередь опосредовано прямой передачей вируса от клетки к клетке через инфекционные синапсы [5].

2. ПАТОГЕНЕЗ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

Первичными клетками-мишенями вируса кори являются клетки эпителия верхних дыхательных путей. После инфицирования вирус кори, присутствующий в дыхательных путях, захватывается дендритными клетками и макрофагами, а затем передается тимоцитам, Т- и В-клеткам, а также гемопоэтическим стволовым клеткам [7, 8]. Инфицированные мононуклеарные клетки обеспечивают проникновение и распространение вируса кори в лимфоидные органы, где репликация происходит в эндотелиальных и эпителиальных клетках. Системное распространение протекает клинически бессимптомно и длится 7–14 дней. Во время продромальной фазы кори обычно наблюдается лихорадка и, по крайней мере, один из следующих симптомов: кашель, насморк или конъюнктивит, что обусловлено повреждением эпителиальных клеток вследствие репликации вируса [9]. Характерная коревая сыпь — макулопапулезная экзантема — связана с иммунным ответом на вирус кори и присутствует практически у всех иммунокомпетентных пациентов. Инфицирование кератиноцитов может привести к кератоконъюнктивиту с развитием слепоты [10]. Инфицированные лимфоидные и миелоидные клетки затем уничтожаются иммунными клетками, и этот иммунный ответ при кори отвечает за кореподобную сыпь, гиперемиию и отек.

2.1 Иммуносупрессия при кори

Вирусные белки V, С и Р играют роль в уклонении от врожденного иммунного ответа хозяина на инфекцию. Они подавляют реакции врожденного иммунитета хозяина, блокируя как сигнальные, так и эффекторные его этапы, в том числе индукцию и выработку интерферона. Вместе взятые, эти процессы приводят к полному уходу от иммунного ответа хозяина и исключительно высокой вирулентности MeV *in vivo* [11]. Корь приводит также к подавлению адаптивного иммунного ответа, что происходит посредством различных механизмов и может привести к повышенной восприимчивости к оппортунистическим инфекциям. Как инфицированные, так и неинфицированные лимфоциты пациентов с корью подвержены клеточной гибели [12]. Иммунологические нарушения сохраняются как минимум несколько недель, месяцев или даже лет, вследствие чего корь может вызывать отсроченную смерть в течение 2–3 лет после заражения [2].

Пневмония остается одной из основных причин заболеваемости и смертности, связанных с инфекциями, вызванными вирусом кори [13]. Корь также может привести к стойкой инвалидности, например, слепоте у детей с дефицитом витамина А или глухоте, а также интеллектуальным нарушениям, связанным с энцефалитом [13, 14]. Одним из серьезных осложнений кори является синдром подострого склеротизирующего панэнцефалита (ПСПЭ), дегенеративное заболевание, обусловленное инфицированием вирусом клеток центральной нервной системы, и проявляющееся через 5–10 лет после заражения. ПСПЭ приводит к преждевременной смерти, которой предшествует прогрессирующее изменение личности, миоклонические судороги и двигательные расстройства, приводящие к коме и смерти больного. Смерть наступает обычно через 1–3 года после постановки диагноза ПСПЭ [15].

3. СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1 Вакцинация

Корь является вакциноуправляемой инфекцией; иммунизация против кори иммунокомпетентных лиц обеспечивает формирование длительного, стойкого иммунитета к этому заболеванию.

Вакцинные штаммы для живой аттенуированной вакцины против кори создавались в конце 50-х, начале 60-х годов прошлого века в разных странах мира. Наиболее успешные из них входят в состав моно- и ассоциированных вакцин и с успехом применяются и в настоящее время. Все современные вакцины содержат живой аттенуированный штамм вируса кори. Большинство вакцинных штаммов происходят от прототипного штамма Эдмонстон (штаммы Эдмонстон В, Моратен, Шварц и Эдмонстон-Загреб), хотя некоторые вакцины происходят от других вирусов дикого типа. Штамм Ленинград-16 был получен в НИИЭМ имени Пастера и с 1967 г. широко применялся для вакцинопрофилактики кори в СССР и странах Восточной Европы. В настоящее время он входит в состав всех моно- и ассоциированных вакцин российского производства.

Разработка эффективной вакцины позволила включить корь в Расширенную программу иммунизации ВОЗ (1974 г.), целью которой была активная иммунизация в глобальном масштабе детей 1 года жизни против 6

детских наиболее распространенных и опасных детских инфекций (полиомиелита, дифтерии, туберкулеза, столбняка, коклюша и кори), что привело к существенному снижению показателей заболеваемости и смертности от кори в последующие годы. Добавление в плановую иммунизацию второй (ревакцинирующей) прививки еще больше повысило защиту от заболевания. Вторая доза вакцины создает защиту у «неудачно привитых», по каким-либо причинам не ответивших выработкой антител на первую вакцинацию (иммуносупрессия, интеркуррентные заболевания), а также у детей, привитых в возрасте 9 месяцев, согласно национальному календарю профилактических прививок, действующему, например, во многих странах Африканского региона ВОЗ. Иммунный ответ у детей, привитых в возрасте до 1 года, со временем ослабевает из-за невозможности иммунной системы детей младшего возраста обеспечить формирование длительного, напряженного поствакцинального иммунитета.

Учитывая успехи, достигнутые в борьбе с корью, ВОЗ в начале 2000-х гг. приняла Программу элиминации кори в глобальном масштабе. Элиминация кори должна была быть достигнута в 5 из 6 регионов ВОЗ к 2020 г.

Тем не менее, несмотря на успешную в целом реализацию программы вакцинопрофилактики, до настоящего времени возникают крупные вспышки кори не только в развивающихся, но и в индустриально развитых странах [16, 17].

Так, в Европейском регионе ВОЗ особо высокая заболеваемость корью была документирована в 2018–2019 гг. (82599 и 104420 случаев соответственно) [18]. В 2019 г. в Европейском регионе по заболеваемости корью лидировали Украина (57282 случаев), Казахстан (13326 случаев), Грузия (3920 случаев). В регионе Юго-Восточной Азии — Индия (76588 случаев), в Западно-Тихоокеанском регионе наибольшее число случаев в 2019 г. было отмечено на Филиппинах (46689). На Африканском континенте крупные вспышки кори были отмечены в Мадагаскаре (151032 случая), Нигерии (27195 случаев) и ряде других стран [19].

Период пандемии COVID-19 характеризовался резким снижением распространения кори в странах, где осуществлялись противоэпидемические мероприятия в отношении новой коронавирусной инфекции. Локдаун привел к ограничению передачи не только SARS-CoV-2, но и вируса кори. Однако этот же период характеризовался существенным снижением охвата прививками против кори из-за резко возросшего числа медицинских отводов и отвлечения ресурсов на борьбу с пандемией. Следствием стала новая волна активного распространения кори, наблюдаемая в разных регионах ВОЗ в 2023–2024 гг., что подтверждает недостаточность профилактических мер, предпринимаемых в тех или иных регионах. Так, в Европейском регионе были выявлены 175 случаев кори, в том числе в Турции — 51 случай, Азербайджане — 38 случаев, Франции — 16, Украине — 15, Польше — 14, Таджикистане — 10 случаев. В России в 2021 г. лабораторно был подтвержден 1 случай кори; в 2022 г. — 117 случаев, а за девять месяцев 2023 г. было зарегистрировано 3378 случаев коревой инфекции.

На сегодняшний день среди причин распространения кори следует назвать:

- активные миграционные процессы и импортирование кори из эпидемически неблагополучных стран;
- при импортировании кори инфицирование лиц из групп риска: работников медицинской,

образовательной и социальной сфер; студентов, трудовых мигрантов, туристов — с дальнейшим распространением кори вследствие снижения уровня популяционного иммунитета;

- снижение настороженности в отношении кори у медицинских работников вследствие продолжительного эпидемического благополучия в 2000–2010 гг.;
- отказ от иммунизации отдельных групп населения (лица, ведущие кочевой образ жизни, члены религиозных общин и т.д.) и отсутствие приверженности вакцинации, активизация и увеличение числа «антипрививочников».

Таким образом, за счет всех перечисленных причин существует большая когорта населения, не охваченная вакцинацией и распространяющая корь в популяции. В таких условиях дополнительной мерой контроля коревой инфекции могут стать противовирусные химиопрепараты, способные ограничивать репликацию вируса и тем самым не только снижать тяжесть заболевания у отдельного больного, но и способствовать ограничению распространения вируса кори в популяции.

3.2. Специфическая терапия кори

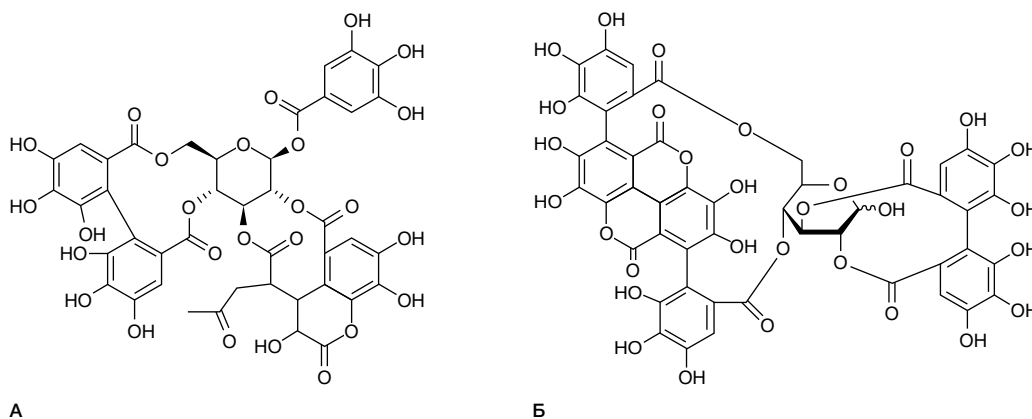
Лечение неосложненных случаев кори обычно включает поддерживающую терапию, включая жаропонижающие и противокашлевые средства, гидратацию и контроль окружающей среды, например увлажнение [20]. Правильное питание и прием добавок витамина А защищают от развития более тяжелых симптомов, связанных с корью [21].

Разработке химиопрепаратов для терапии кори, ввиду вакциноконтролируемости этой инфекции, традиционно уделялось мало внимания. Вследствие этого в настоящее время не существует противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью для лечения кори. Тем не менее, в этом направлении есть определенные наработки.

Жизненный цикл вируса кори происходит в цитоплазме клетки и включает несколько критически важных этапов с участием ключевых структурных компонентов. Это, во-первых, белки, обеспечивающие прикрепление к поверхности клетки, и во-вторых, слияние вирусной и клеточной мембран. В-третьих, это вирусная РНК-полимераза, обеспечивающая транскрипцию и репликацию вирусного генома. В настоящее время для каждого из этих компонентов существуют эффективные ингибиторы, не доведенные, однако, до стадии клинических испытаний. Кроме того, для многих соединений с показанной противовирусной активностью мишень не установлена. Помимо этого, для подавления репродукции вируса кори на уровне организма используются вещества, направленные не на вирусные, а на клеточные мишени, преимущественно вызывающие активацию иммунного ответа организма на инфекцию. Рассмотрим подробнее каждую из перечисленных групп соединений.

3.2.1. Ингибиторы связывания с рецептором

Первым этапом вирусного жизненного цикла является связывание вирусной частицы со специфическим рецептором на поверхности клеточной мишени. Вирус кори, как и многие другие вирусы, в качестве основных факторов входа используют гликозаминогликаны (ГАГ). Это



A

Б

Рис. 1. Хебулаговая кислота (А) и пуникалагин (Б) — ингибиторы проникновения вируса кори в клетку [22]

отрицательно заряженные линейные полисахариды, обычно сульфатированные и включающие хондроитинсульфат (ХС) и гепарансульфат (ГС). Они представляют собой репертуар сложных природных гликанов, локализованных во внеклеточном матриксе и на поверхности клеток. Взаимодействие вирусных гликопротеинов с ГАГ обеспечивает первоначальное прикрепление вирусных частиц к поверхности клетки-мишени, что в дальнейшем повышает эффективность следующего этапа — более аффинного связывания с вирусспецифическими клеточными рецепторами и проникновения вируса в целом [22].

Два полифенольных соединения класса танинов — хебулаговая кислота и пуникалагин (рис. 1) — ингибируют репродукцию многих оболочечных вирусов, включая и вирус кори [23].

Предполагается, что танины связываются с вирусными гликопротеинами на поверхности этих вирусов и на поверхности инфицированных клеток, блокируя прикрепление вируса, проникновение и распространение от клетки к клетке. При этом оба танина могут воздействовать не на один, а на несколько этапов инфицирования, включая прикрепление вируса к клетке, слияние мембран и вирус-опосредованное слияние инфицированных клеток друг с другом.

3.2.2. Ингибиторы белка слияния

Вирус кори является оболочечным вирусом, и его проникновение в клетку полностью зависит от эффективности процесса слияния вирусной оболочки и клеточной мембраны. Аппарат слияния вируса кори состоит из двух вирусных поверхностных белков, образующих гетероолигомерные комплексы. Эти комплексы состоят из тетрамерного гликопротеина адсорбции (Н) и тримерного гликопротеина слияния (F). При взаимодействии Н со специфическим рецептором клетки-хозяина запускается последовательный каскад конформационных изменений (сначала в Н, а затем в F). В конечном счете эти структурные перестройки приводят к слиянию мембран вируса и клетки, образованию в них так называемых пор слияния, через которые вирусный геном проникает в цитозоль клетки-хозяина. Важно отметить, что слияние мембран необходимо не только для проникновения вируса в клетку, но и для латерального распространения от клетки к клетке, что в конечном счете приводит к образованию многоядерных клеток (также называемых синцитиями) — отличительному признаку

морбилливирусных и многих других парамиксовирусных инфекций [23, 24].

Вирусный белок слияния F ассоциирован с оболочкой и состоит из трех основных доменов — головки, обеспечивающей связывание белка с клеточным рецептором, стебля, необходимого для последующего процесса слияния мембран, и трансмембранного домена, обеспечивающего закоривание белка в оболочке вируса. В процессе слияния мембран важную роль играют две высококонсервативные последовательности гептадных повторов (HR), одна из которых расположена рядом с пептидом слияния и вблизи N-конца белка (домен HRN, или HRA), а другая — рядом с трансмембранным доменом и вблизи C-конца (HRC или HRB). После активации белка F и встраивания пептида слияния в мембрану клетки следует рефолдинг F в промежуточное шпильковое промежуточное соединение и образование стабильной структуры ядра слияния типа шестиспирального пучка (6-НВ).

При активации, опосредованной белком Н, тримеры F, находящиеся исходно в метастабильной, неактивной, или так называемой префузионной, конформации, претерпевают ряд спонтанных и необратимых конформационных изменений. Каскад таких структурных перестроек представляет собой последовательность из нескольких этапов: 1) домен стебля, образованный тремя компактными доменами HRB, раскрывается; 2) одиннадцать сегментов области HRA трех мономеров затем перестраиваются в расширенную спиральную конформацию, что позволяет переместить и встроить высвободившийся пептид слияния в клеточную мембрану, образуя так называемый промежуточный продукт «прешпильки», и 3) три пептида HRB поворачиваются вокруг основания глобулярной головки, чтобы прикрепиться к спирали, тем самым формируя конечную структуру ядра 6НВ, типичную для постфузионной конформации белка. Этот каскад стадий рефолдинга, как полагают, связан со слиянием мембран, поскольку полная сборка 6НВ подразумевает, что трансмембранный домен ТМ (встроенный в вирусную оболочку) и пептид слияния (закрепленный в мембране клетки-хозяина) оказываются в непосредственной близости, что, в свою очередь, вызывает искривление мембраны, смешивание внешних липидных монослоев обеих — клеточной и вирусной — мембран и последующее спонтанное их слияние. Важно отметить, что энергия, выделяющаяся при рефолдинге F из метастабильного префузионного состояния в термодинамически высокостабильную постфузионную конформацию, превышает свободную

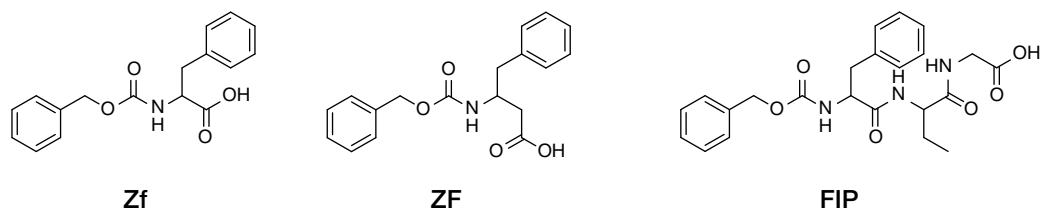


Рис. 2. Соединения ZF и Zf и малый гидрофобный ингибитор пептида слияния (карбобензоксид [Z]-D-Phe-L-Phe-Gly, FIP) — ингибиторы белка слияния F вируса кори

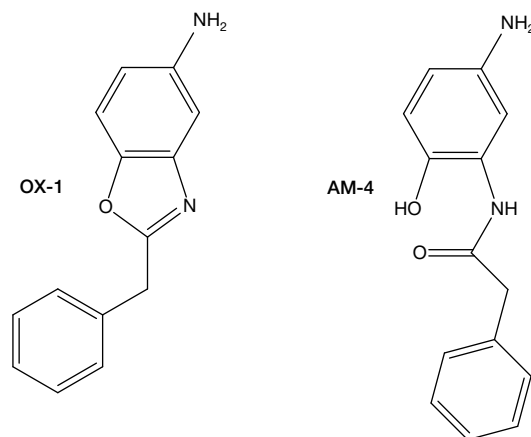


Рис. 3. Соединения OX-1 и AM-4 — ингибиторы белка слияния F вируса кори [26]

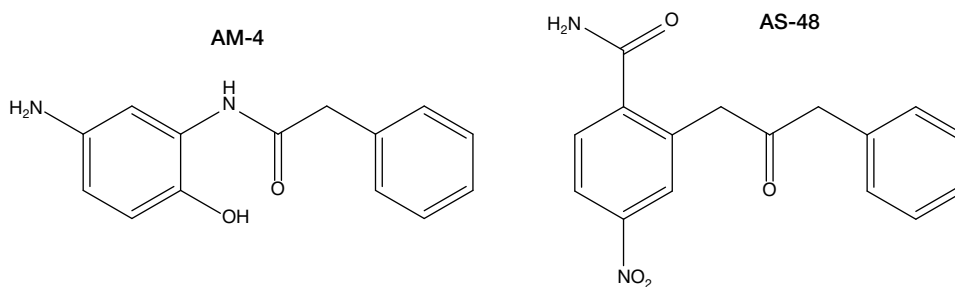


Рис. 4. Структуры AM-4 и AS-48 — оптимизированного ингибитора белка слияния A вируса кори [30]

энергию промежуточной структуры липидного слияния, что и позволяет сформировать пору слияния [24].

Благодаря тому, что процесс слияния мембран является специфическим для вируса и обеспечивается вирусспецифическими белками, не имеющими клеточных аналогов, эти белки в течение долгого времени представляют привлекательную мишень для разработки специфических ингибиторов. Были идентифицированы несколько групп соединений, среди которых были выделены лидеры с высокой противовирусной активностью и благоприятными фармакологическими свойствами.

Так, было показано, что соединения ZF и Zf и схожий с ними по структуре малый гидрофобный ингибитор пептида слияния (карбобензоксид [Z]-D-Phe-L-Phe-Gly, FIP) (рис. 2) блокирует продукцию вируса и образование синцития при инфекции вирусом кори клеток Vero, CV-1 и HeLa [25].

Известно, что FIP блокирует стадию образования поры слияния путем ингибирования смешивания внешних липидных слоев вирусной оболочки и клеточной мембраны, что обусловлено блокировкой перехода между префузионной и постфузионной конформациями белка F. Было показано также, что аминокислотный остаток в положении 94 влияет на фузогенную активность белка F, а также обуславливает устойчивость к FIP [26, 27].

При помощи использования модели, основанной на постфузионной структуре F, была описана включающая этот остаток небольшая консервативная гидрофобная полость, в которую входит область HRC на C-конце F2 [28]. Структура этой полости послужила основой для дальнейшей рациональной идентификации лекарственных средств. Ведущие кандидаты, OX-1 и AM-4 (рис. 3), имели 50% ингибирующие концентрации (IC_{50}) 50 мкМ и 260 нМ соответственно против вируса кори штамма Edmonston и специфически ингибировали проникновение вируса и образование синцития [26].

Мутация V94A обусловила устойчивость к OX-1, как было ранее показано и для FIP. Структура AM-4 впоследствии была подвергнута дальнейшей оптимизации, что привело к созданию ведущего препарата первого поколения, AS-48 (рис. 4), с более низкой цитотоксичностью, повышенной стабильностью и мощной ингибирующей активностью против различных изолятов MeV дикого типа.

Таким образом, в 2004–2006 гг. были описаны низкомолекулярные ингибиторы проникновения вируса кори, полученные на основе структурного моделирования белка F [26, 29, 30]. Теоретический механизм действия этих ингибиторов был подробно изучен с использованием лекарственных-устойчивых мутантов [31, 32]. Были также получены FIP-устойчивые мутанты вируса, у которых

в области гептадного повтора (HRB) белка слияния были локализованы десять мутаций (рис. 5). Эти мутации располагались в небольшой области между головкой и ножкой префузионной конформации F [33]. Важно, что мутации устойчивости к FIP также обеспечивали устойчивость вируса кори и к AS-48.

При помощи культивирования в присутствии OX-1 и AM-4 и последующей очистки бляшек были выделены резистентные «ускользающие» мутанты варианты вируса кори [32]. Основными мутациями резистентности оказались аминокислотные замены N462S, N462D, A367T и N462K, локализованные преимущественно в области HRB. Мутации N462S, N462D, N462K и A367T функционируют в области, состоящей из HRB, линкера HRB и глобулярной головки (домена I), которая функционирует как «конформационный переключатель». Изменения в сторону более гидрофильных аминокислотных остатков в этом участке снизили порог активации, что облегчило переход к постфузионному F-тримеру. Было высказано предположение, что AS-48 взаимодействует с промежуточной структурой вдоль конформационного пути слияния и препятствует перестройкам, приближающим HRB к HRA, необходимым для образования постфузионного 6HB. Связывание AS-48 с промежуточным соединением увеличивает энергетический барьер от промежуточного соединения к постфузионной структуре. Мутации ускользания от действия FIP (I452T, L454W, D458G, D458N, D458G/V459A, N462H, N462K, G464E, G464R и I483R) также могут снижать энергию активации слияния. По-видимому, FIP использует механизм действия, аналогичный механизму AS-48 и направленный на ингибирование перестроек белка F, связываясь с ним в префузионной конформации.

Важно, что мутации резистентности часто встречались в регионе HRB, но никогда в регионе HRA. Мутации, связанные с ускользанием от FIP, встречались исключительно в HRB (I452T, L454W, D458G, D458N, D458G/V459A, N462H, N462K, G464E, G464R и I483R) и не появлялись вблизи пептида F (V94M) или богатого цистеином региона (A362T), как наблюдалось с использованием AS-48. Удаление селективного отбора ингибитора позволило FIP-устойчивым вирусам быстро вернуться к исходному фенотипу.

3.2.3. Ингибиторы вирусной полимеразы

Как и у других членов семейства парамиксовирусов, проимеразный комплекс вируса кори состоит из трех вирусных белков: нуклеопротеина (N), фосфопротеина (P) и большого белка (L). Ферментативная активность локализована в субъединице L. Комплекс RdRp функционирует как транскриптаза и репликаза для синтеза отрицательно-полярного генома и положительно-полярного антигена. Связывание L с матрицей N-РНК нуклеокапсида происходит посредством взаимодействий L-P и P-N-РНК. Помимо вирусных компонентов, синтезу вирусной РНК способствуют клеточные факторы [34, 35]. После инфицирования клетки вирусный геном служит матрицей для синтеза вирусных мРНК. Для инициации цикла репликации, помимо РНП и белка L, инфекционные вирусные частицы должны содержать белок Р. Переключение активности RdRp с транскрипции на репликацию РНК приводит к синтезу полноразмерных антигенов, которые затем служат матрицами для синтеза генома потомства отрицательной

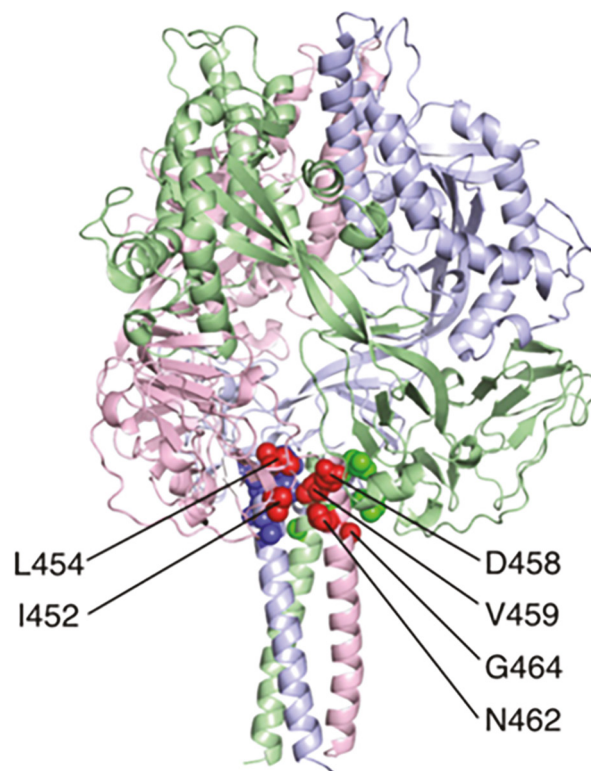


Рис. 5. Локализация мутаций устойчивости к FIP в F-белке вируса кори [33] (2017)

полярности. Учитывая, что в эукариотических клетках нет подобных ферментативных комплексов, обеспечивающих синтез РНК на матрице РНК, полимеразы вируса кори представляется очень привлекательной мишенью для разработки направленных ингибиторов [36].

Действительно, в 2007 г. была разработана клеточная система для масштабного скрининга соединений против вируса кори, и при ее помощи оценена активность химической библиотеки из 34 000 веществ [37]. В результате было идентифицировано 4 соединения-лидера, наиболее активное из которых, 16677 (рис. 6) было нетоксичным при высоких концентрациях и подавляло репродукцию вируса в субмикромольном диапазоне доз ($IC_{50} = 0,24 \text{ мкМ}$), что в итоге дало индекс селективности свыше 2000. Соединение оказалось активным для разных вирусов кори, включая вирусы, резистентные к ранее описанному ингибитору слияния AS-48, что свидетельствует о том, что мишени этих двух соединений разные. Действительно, в отдельной серии экспериментов было показано, что 16677 обратимо связывается с полимеразным комплексом, что позволило рассматривать его как первый в классе ингибитор вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Синтез библиотеки аналогов 16677 путем модификаций пирозолового и пиримидинового колец и анализ зависимости «структура-активность» позволили идентифицировать соединение 15f (рис. 6), имеющее $IC_{50} = 5 \text{ нМ}$ и индекс селективности 85 000 (10.1021/jm701239a). Дальнейшая оптимизация химической структуры 16677 привела к созданию соединения AS-136A (рис. 6), [36, 38], обладающего более благоприятными фармакологическими характеристиками.

Дальнейшие исследования в этом направлении привели к разработке соединения ERDRP-0519 (рис. 7) [39],

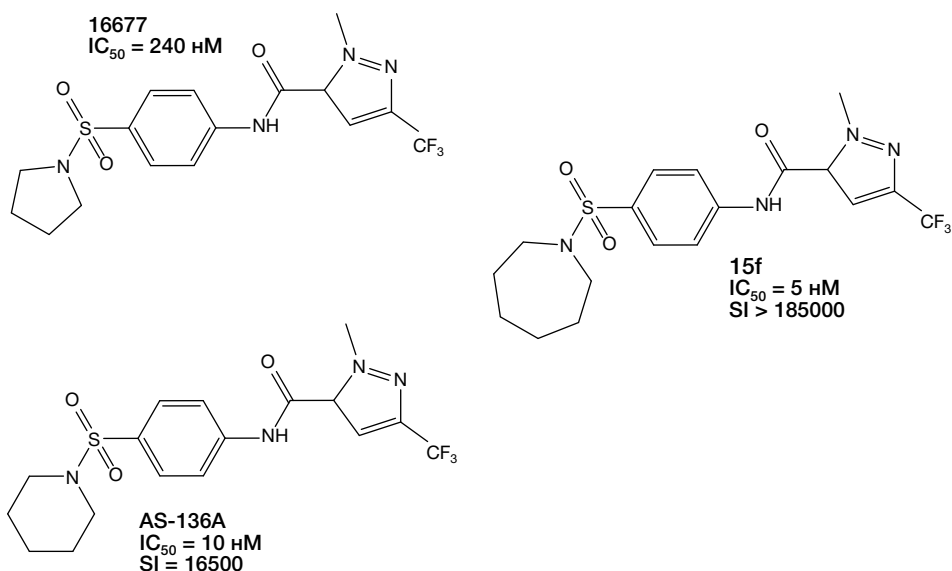


Рис. 6. Аллостерические ингибиторы полимеразы вируса кори

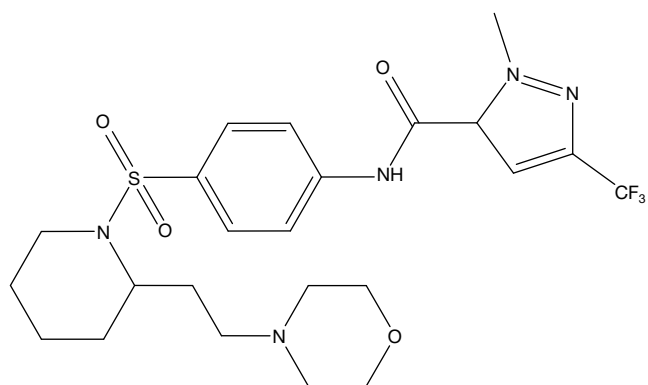


Рис. 7. Структура ERDRP-0519 — ингибитор полимеразы вируса кори, обладающий пан-морбилливирусной активностью [39]

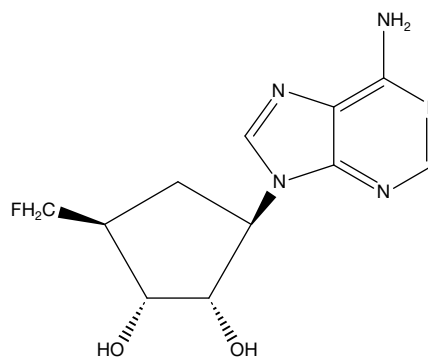


Рис. 8. 5'-F-5'-дезоксикаристеромицин, ингибитор репродукции вируса кори [46]

активного в отношении морбилливирусов в целом, включая изоляты вируса кори, относящихся к разным генотипам (IC₅₀ от 0,07 до 0,3 мкМ), а также родственный вирус чумы собак. Это вещество, как и его предшественники 16677, 15f и AS-136A, является аллостерическим ингибитором полимеразной субъединицы L. Оно специфично именно для морбилливирусов и не работает, например, против полимеразы респираторно-синцитиального вируса — представителя того же семейства *Paramyxoviridae*.

Важно, что этот ингибитор был активен при пероральном способе применения. В соответствующих опытах была получена 100% защита при 100% гибели в контроле, а также существенное снижение вирусного титра в крови. Важно также, что устойчивые к этому соединению штаммы были менее патогенны для животных, т.е. резистентность к ингибитору достигалась путем утраты вирулентности вируса.

Уникальность механизма действия ERDRP-0519 заключается в том, что оно блокирует образование всех фосфодиэфирных связей, образующихся как при инициации синтеза РНК на промоторе *de novo*, так и при элонгации РНК, в отличие от всех других известных ингибиторов полимеразы вирусов с негативным геномом. Этот механизм действия ERDRP-0519 обусловлен одновременным взаимодействием с полирибонуклеотидилтрансферазным доменом L-белка и гибкой вставочной петлей, что приводит к блокировке

полимеразы в конформации пре-инициации, которая при этом стерически не может вместить матричную РНК [40].

Немногочисленные сообщения свидетельствуют, что внутривенное или аэрозольное введение рибавирина может принести некоторую пользу при тяжелом течении заболевания [41, 42]. Фавипиравир (6-фторо-3-гидрокси-пиперазин-2-карбоксамид), разработанный против гриппа и с успехом использованный как средство контроля коронавирусной инфекции COVID-19, проявляет активность также и против вируса кори [43]. Благодаря его способности распознаваться полимеразным комплексом и как аденин, и как гуанин, фавипиравир при репликации вирусного генома приводит к летальному мутагенезу.

Другие аналоги нуклеозидов, модифицированные по сахарному остатку или по азотистому основанию, также проявляют высокую активность против вируса кори, задействуя механизмы, связанные с терминацией цепи или летальным мутагенезом при синтезе дочерних цепей РНК, осуществляемом вирусной полимеразой [44, 45]. Сюда же относится, например, производное антибиотика аристеромицина (рис. 8). Будучи нуклеозидным аналогом, оно проявляет специфическую активность против вируса кори и не действует при этом ни на один из многих других вирусов, как родственных (парамиксо-, пикорна- и реовирусы), так и неродственных (герпес- и аденовирусы).

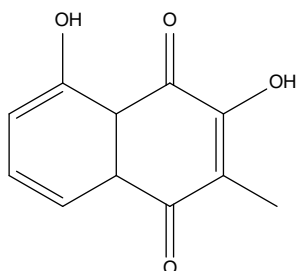


Рис. 9. Растительный метаболит — нафтохинон дросерон, проявляющий активность против вируса кори на ранних стадиях вирусного цикла [47]

3.2.4. Ингибиторы с неустановленной мишенью и ингибиторы опосредованного действия

Идентифицированы также соединения, эффективные против вируса кори, мишень которых не установлена достоверно. Так, природный растительный метаболит — нафтохинон дросерон (рис. 9) ингибирует заражение клеток-мишеней вирусом кори на ранней стадии инфекции, когда вирусные частицы инициируют слияние вируса с клеточной мембраной, и вирусный рибонуклеопротеиновый комплекс (РНП) поглощается клеткой [46]. Дросерон, следовательно, может взаимодействовать с вирусными структурами, участвующими в распознавании рецепторов и/или индукции слияния мембран. Конкретная вирусная структура — мишень для дросерона в настоящее время неизвестна.

Существенную ингибирующую активность обнаруживают у тритерпеновых соединений класса брассиностероидов (рис. 10) [48]. Наиболее активное вещество из библиотеки — (22R,23R)-2 α ,3 α ,22,23-тетрагидрокси- β -гомо-7-окса-стигмастан-6-он — имело показатели CC_{50} =427 μ M, EC_{50} =8 μ M, и SI =53. Мишень действия соединений этого класса на сегодняшний день не определена.

Из препаратов опосредованного действия следует отметить соединение 09167 (рис. 11) [49], активное против всех миксовирусов: против вирусов гриппа разных подтипов, против вируса кори, против РС-вируса. При этом значения его IC_{50} лежат в пределах десятков наномолей, а индексы селективности — от 200 до 1500 в зависимости от целевого вируса. Механизм его активности заключается в стимуляции врожденного иммунитета, что проявляется активацией интерферон-стимулированных генов, таких как ISG15, RIG-I и IFIT1, причем происходит это напрямую, минуя собственно индукцию самого интерферона. Таким

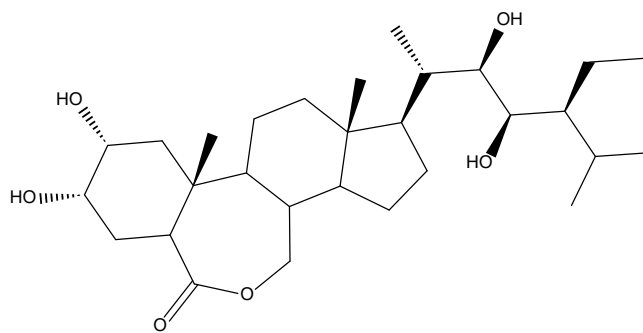


Рис. 10. Соединение класса брассиностероидов, (22R,23R)-2 α ,3 α ,22,23-тетрагидрокси- β -гомо-7-окса-стигмастан-6-он, активное против вируса кори [48]

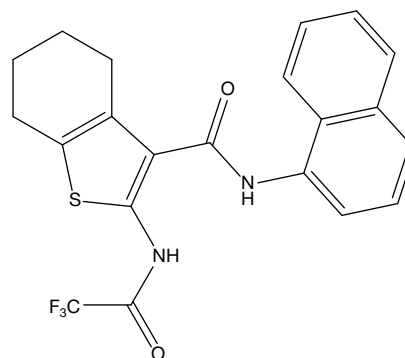


Рис. 11. Соединение 09167 — иммуностимулятор широкого спектра действия, активный против миксовирусов [49]

образом, 09167 представляет собой эффективный ингибитор, активный против широкого спектра миксовирусов.

Клиническую эффективность имеет также применение при кори витамина А. Точный механизм, посредством которого он снижает заболеваемость и смертность от кори, остается неизвестным, но, скорее всего, он связан с благоприятным воздействием на эпителиальные клетки и иммунный ответ хозяина [50].

Таким образом, суммируя всё сказанное, следует отметить, что в практике вакцинопрофилактики кори есть критические точки, снижающие эффективность такого способа контроля этой инфекции. В то же время результаты многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности низкомолекулярных соединений как ингибиторов репродукции вируса кори. Таким образом, рациональная комбинация средств профилактики и терапии кори может значительно повысить эффективность контроля за этим заболеванием.

Литература

- Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, Hoekstra EJ, McFarland JW, Hersh BS; Measles Initiative. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet*. 2007 Jan 20; 369(9557): 191–200. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60107-X.
- Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015 May 8; 348(6235): 694–9. DOI: 10.1126/science.aaa3662.
- Wolfson LJ, Grais RF, Luquero FJ, Birmingham ME, Strebel PM. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol*. 2009 Feb; 38(1): 192–205. DOI: 10.1093/ije/dyn224.
- Salama P, Assefa F, Talley L, Spiegel P, van Der Veen A, Gotway CA. Malnutrition, measles, mortality, and the humanitarian response during a famine in Ethiopia. *JAMA*. 2001 Aug 1; 286(5): 563–71. DOI: 10.1001/jama.286.5.563.
- Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 14; 2: 16049. DOI: 10.1038/nrdp.2016.49.
- Cox R, Plemper RK. The paramyxovirus polymerase complex as a target for next-generation anti-paramyxovirus therapeutics. *Front Microbiol*. 2015 May 12; 6: 459. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00459.
- Allen IV, McQuaid S, Penalva R, Ludlow M, Duprex WP, Rima BK. Macrophages and Dendritic Cells Are the Predominant Cells

- Infected in Measles in Humans. *mSphere*. 2018 May 9; 3(3): e00570–17. DOI: 10.1128/mSphere.00570-17.
8. Laksono BM, Grosserichter-Wagener C, de Vries RD, Langeveld SAG, Brem MD, van Dongen JJM, Katsikis PD, Koopmans MPG, van Zelm MC, de Swart RL. In Vitro Measles Virus Infection of Human Lymphocyte Subsets Demonstrates High Susceptibility and Permissiveness of both Naive and Memory B Cells. *J Virol*. 2018 Mar 28; 92(8): e00131–18. DOI: 10.1128/JVI.00131-18.
 9. Griffin DE, Lin WH, Pan CH. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev*. 2012 May; 36(3): 649–62. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x.
 10. Laksono BM, Fortugno P, Nijmeijer BM, de Vries RD, Cordisco S, Kuiken T, Geijtenbeek TBH, Duprex WP, Brancati F, de Swart RL. Measles skin rash: Infection of lymphoid and myeloid cells in the dermis precedes viral dissemination to the epidermis. *PLoS Pathog*. 2020 Oct 8; 16(10): e1008253. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008253.
 11. Devaux P, Hodge G, McChesney MB, Cattaneo R. Attenuation of V- or C-defective measles viruses: infection control by the inflammatory and interferon responses of rhesus monkeys. *J Virol*. 2008 Jun; 82(11): 5359–67. DOI: 10.1128/JVI.00169-08.
 12. Ryon JJ, Moss WJ, Monze M, Griffin DE. Functional and phenotypic changes in circulating lymphocytes from hospitalized zambian children with measles. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Sep; 9(5): 994–1003. DOI: 10.1128/cdli.9.5.994-1003.2002.
 13. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis*. 2004 May 1; 189 Suppl 1: S4–16. DOI: 10.1086/377712.
 14. Thompson KM, Odahowski CL. The Costs and Valuation of Health Impacts of Measles and Rubella Risk Management Policies. *Risk Anal*. 2016 Jul; 36(7): 1357–82. DOI: 10.1111/risa.12459.
 15. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, Casanova JL, Hauw JJ. Measles Sclerosis Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Nov; 177(9): 1059–1068. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.02.387. Erratum in: *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Jun; 178(6): 634. DOI: 10.1016/j.neurol.2022.04.002.
 16. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. 2021;1:8. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-10248-50020-75273>. (дата обращения: 12.01.2026)
 17. Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva: World Health Organization. 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 18. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. 2021;1:8. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-10248-50020-75273>. (дата обращения: 12.01.2026)
 19. WHO EpiData. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — March 2022. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/epidata-3-2022> (дата обращения: 12.01.2026) Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 20. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP & Halsey NA in Vaccines: Expert Consult 6th edn (eds Plotkin SA, Orenstein WA & Offit PA) 352–387 (Elsevier Saunders, 2012).
 21. Mawson AR. Pathogenesis of measles and the mechanism of vitamin A treatment. *J Transl Med*. 2025 May 26; 23(1): 587. DOI: 10.1186/s12967-025-06545-9.
 22. Lin LT, Chen TY, Lin SC, Chung CY, Lin TC, Wang GH, Anderson R, Lin CC, Richardson CD. Broad-spectrum antiviral activity of chebulagic acid and punicalagin against viruses that use glycosaminoglycans for entry. *BMC Microbiol*. 2013 Aug 7; 13: 187. DOI: 10.1186/1471-2180-13-187.
 23. Fukuhara H, Mwaba MH, Maenaka K. Structural characteristics of measles virus entry. *Curr Opin Virol*. 2020 Apr; 41: 52–58. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.04.002.
 24. Plattet P, Alves L, Herren M, Aguilar HC. Measles Virus Fusion Protein: Structure, Function and Inhibition. *Viruses*. 2016 Apr 21; 8(4): 112. DOI: 10.3390/v8040112.
 25. Richardson CD, Scheid A, Choppin PW. Specific inhibition of paramyxovirus and myxovirus replication by oligopeptides with amino acid sequences similar to those at the N-termini of the F1 or HA2 viral polypeptides. *Virology*. 1980 Aug; 105(1): 205–22. DOI: 10.1016/0042-6822(80)90168-3.
 26. Plemper RK, Erlandson KJ, Lakdawala AS, Sun A, Prussia A, Boonsombat J, Aki-Sener E, Yalcin I, Yildiz I, Temiz-Arpaci O, Tekiner B, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW. A target site for template-based design of measles virus entry inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 13; 101(15): 5628–33. DOI: 10.1073/pnas.0308520101.
 27. Plemper RK, Lakdawala AS, Gernert KM, Snyder JP, Compans RW. Structural features of paramyxovirus F protein required for fusion initiation. *Biochemistry*. 2003 Jun 10; 42(22): 6645–55. DOI: 10.1021/bi034385k.
 28. Plemper RK, Compans RW. Mutations in the putative HR-C region of the measles virus F2 glycoprotein modulate syncytium formation. *J Virol*. 2003 Apr; 77(7): 4181–90. DOI: 10.1128/jvi.77.7.4181-4190.2003.
 29. Plemper RK, Doyle J, Sun A, Prussia A, Cheng LT, Rota PA, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW. Design of a small-molecule entry inhibitor with activity against primary measles virus strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep; 49(9): 3755–61. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3755-3761.2005.
 30. Sun A, Prussia A, Zhan W, Murray EE, Doyle J, Cheng LT, Yoon JJ, Radchenko EV, Palyulin VA, Compans RW, Liotta DC, Plemper RK, Snyder JP. Nonpeptide inhibitors of measles virus entry. *J Med Chem*. 2006 Aug 24; 49(17): 5080–92. DOI: 10.1021/jm0602559.
 31. Doyle J, Prussia A, White LK, Sun A, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW, Plemper RK. Two domains that control prefusion stability and transport competence of the measles virus fusion protein. *J Virol*. 2006 Feb; 80(3): 1524–36. DOI: 10.1128/JVI.80.3.1524-1536.2006.
 32. Prussia AJ, Plemper RK, Snyder JP. Measles virus entry inhibitors: a structural proposal for mechanism of action and the development of resistance. *Biochemistry*. 2008 Dec 23; 47(51): 13573–83. DOI: 10.1021/bi801513p.
 33. Ha MN, Delpeut S, Noyce RS, Sisson G, Black KM, Lin LT, Bilimoria D, Plemper RK, Privé GG, Richardson CD. Mutations in the Fusion Protein of Measles Virus That Confer Resistance to the Membrane Fusion Inhibitors Carbobenzoxy-d-Phe-l-Phe-Gly and 4-Nitro-2-Phenylacetyl Amino-Benzamide. *J Virol*. 2017 Nov 14; 91(23): e01026–17. DOI: 10.1128/JVI.01026-17.
 34. Moyer SA, Baker SC, Horikami SM. Host cell proteins required for measles virus reproduction. *J Gen Virol*. 1990 Apr; 71 (Pt 4): 775–83. DOI: 10.1099/0022-1317-71-4-775.
 35. Bose S, Banerjee AK. Beta-catenin associates with human parainfluenza virus type 3 ribonucleoprotein complex and activates transcription of viral genome RNA in vitro. *Gene Expr*. 2004; 11(5–6): 241–9. DOI: 10.3727/000000003783992252.
 36. Yoon JJ, Krumm SA, Ndungu JM, Hoffman V, Bankamp B, Rota PA, Sun A, Snyder JP, Plemper RK. Target analysis of the experimental measles therapeutic AS-136A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Sep; 53(9): 3860.
 37. White LK, Yoon JJ, Lee JK, Sun A, Du Y, Fu H, Snyder JP, Plemper RK. Nonnucleoside inhibitor of measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jul; 51(7): 2293–303. DOI: 10.1128/AAC.00289-07.
 38. Sun A, Chandrakumar N, Yoon JJ, Plemper RK, Snyder JP. Non-nucleoside inhibitors of the measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity: Synthesis and in vitro evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Sep 15; 17(18): 5199–203. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.084.
 39. Krumm SA, Yan D, Hovingh ES, Evers TJ, Enkirch T, Reddy GP, Sun A, Saindane MT, Arrendale RF, Painter G, Liotta DC, Natchus MG, von Messling V, Plemper RK. An orally available, small-molecule polymerase inhibitor shows efficacy against a lethal morbillivirus infection in a large animal model. *Sci Transl Med*. 2014 Apr 16; 6(232): 232–52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008517.
 40. Cox RM, Sourimant J, Govindarajan M, Natchus MG, Plemper RK. Therapeutic targeting of measles virus polymerase with

- ERDRP-0519 suppresses all RNA synthesis activity. *PLoS Pathog.* 2021 Feb 23; 17(2): e1009371. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009371.
41. Forni AL, Schluger NW, Roberts RB. Severe measles pneumonitis in adults: evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis.* 1994 Sep; 19(3): 454–62. DOI: 10.1093/clinids/19.3.454.
 42. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA.* 1989 May 5; 261(17): 2512–6.
 43. Hashimoto K, Maeda H, Miyazaki K, Watanabe M, Norito S, Maeda R, Kume Y, Ono T, Chishiki M, Suyama K, Sato M, Hosoya M. Antiviral Effect of Favipiravir (T-705) against Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis Viruses. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Mar 24; 74(2): 154–156. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.481.
 44. Chen Q, Liu C, Komazin G, Bowlin TL, Schneller SW. Synthesis and antiviral activities of 3-deaza-3-fluoroaristeromycin and its 5' analogues. *Bioorg Med Chem.* 2014 Dec 15; 22(24): 6961–4. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.10.014.
 45. Barnard DL, Stowell VD, Seley KL, Hegde VR, Das SR, Rajappan VP, Schneller SW, Smee DF, Sidwell RW. Inhibition of measles virus replication by 5'-nor carbocyclic adenosine analogues. *Antivir Chem Chemother.* 2001 Jul; 12(4): 241–50. DOI: 10.1177/095632020101200405.
 46. Li W, Yin X, Schneller SW. 5'-Fluoro-5'-deoxyaristeromycin. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008 Jan 1; 18(1): 220–2. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.10.095.
 47. Lieberherr C, Zhang G, Grafen A, Singethan K, Kendl S, Vogt V, Maier J, Bringmann G, Schneider-Schaulies J. The Plant-Derived Naphthoquinone Droserone Inhibits In Vitro Measles Virus Infection. *Planta Med.* 2017 Feb; 83(3–04): 232–238. DOI: 10.1055/s-0042-111825.
 48. Wachsmann MB, Ramirez JA, Galagovsky LR, Coto CE. Antiviral activity of brassinosteroids derivatives against measles virus in cell cultures. *Antivir Chem Chemother.* 2002 Jan; 13(1): 61–6. DOI: 10.1177/095632020201300105.
 49. Yan D, Krumm SA, Sun A, Steinhauer DA, Luo M, Moore ML, Plemper RK. Dual myxovirus screen identifies a small-molecule agonist of the host antiviral response. *J Virol.* 2013 Oct; 87(20): 11076–87. DOI: 10.1128/JVI.01425-13.
 50. Sinopoli A, Caminada S, Isonne C, Santoro MM, Baccolini V. What Are the Effects of Vitamin A Oral Supplementation in the Prevention and Management of Viral Infections? A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2022 Oct 1; 14(19): 4081. DOI: 10.3390/nu14194081.

References

1. Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, Hoekstra EJ, McFarland JW, Hersh BS; Measles Initiative. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet.* 2007 Jan 20; 369(9557): 191–200. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60107-X.
2. Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science.* 2015 May 8; 348(6235): 694–9. DOI: 10.1126/science.aaa3662.
3. Wolfson LJ, Grais RF, Luquero FJ, Birmingham ME, Strebel PM. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol.* 2009 Feb; 38(1): 192–205. DOI: 10.1093/ije/dyn224.
4. Salama P, Assefa F, Talley L, Spiegel P, van Der Veen A, Gotway CA. Malnutrition, measles, mortality, and the humanitarian response during a famine in Ethiopia. *JAMA.* 2001 Aug 1; 286(5): 563–71. DOI: 10.1001/jama.286.5.563.
5. Rota PA, Moss WJ, Takeda M, de Swart RL, Thompson KM, Goodson JL. Measles. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jul 14; 2: 16049. DOI: 10.1038/nrdp.2016.49.
6. Cox R, Plemper RK. The paramyxovirus polymerase complex as a target for next-generation anti-paramyxovirus therapeutics. *Front Microbiol.* 2015 May 12; 6: 459. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00459.
7. Allen IV, McQuaid S, Penava R, Ludlow M, Duprex WP, Rima BK. Macrophages and Dendritic Cells Are the Predominant Cells Infected in Measles in Humans. *mSphere.* 2018 May 9; 3(3): e00570–17. DOI: 10.1128/mSphere.00570-17.
8. Laksono BM, Grosserichter-Wagener C, de Vries RD, Langeveld SAG, Brem MD, van Dongen JJM, Katsikis PD, Koopmans MPG, van Zelm MC, de Swart RL. In Vitro Measles Virus Infection of Human Lymphocyte Subsets Demonstrates High Susceptibility and Permissiveness of both Naive and Memory B Cells. *J Virol.* 2018 Mar 28; 92(8): e00131–18. DOI: 10.1128/JVI.00131-18.
9. Griffin DE, Lin WH, Pan CH. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 May; 36(3): 649–62. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2012.00330.x.
10. Laksono BM, Fortugno P, Nijmeijer BM, de Vries RD, Cordisco S, Kuiken T, Geijtenbeek TBH, Duprex WP, Brancati F, de Swart RL. Measles skin rash: Infection of lymphoid and myeloid cells in the dermis precedes viral dissemination to the epidermis. *PLoS Pathog.* 2020 Oct 8; 16(10): e1008253. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008253.
11. Devaux P, Hodge G, McChesney MB, Cattaneo R. Attenuation of V- or C-defective measles viruses: infection control by the inflammatory and interferon responses of rhesus monkeys. *J Virol.* 2008 Jun; 82(11): 5359–67. DOI: 10.1128/JVI.00169-08.
12. Ryan JJ, Moss WJ, Monze M, Griffin DE. Functional and phenotypic changes in circulating lymphocytes from hospitalized zambian children with measles. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Sep; 9(5): 994–1003. DOI: 10.1128/cdli.9.5.994-1003.2002.
13. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis.* 2004 May 1; 189 Suppl 1: S4–16. DOI: 10.1086/377712.
14. Thompson KM, Odahowski CL. The Costs and Valuation of Health Impacts of Measles and Rubella Risk Management Policies. *Risk Anal.* 2016 Jul; 36(7): 1357–82. DOI: 10.1111/risa.12459.
15. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, Casanova JL, Hauw JJ. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris).* 2021 Nov; 177(9): 1059–1068. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.02.387. Erratum in: *Rev Neurol (Paris).* 2022 Jun; 178(6): 634. DOI: 10.1016/j.neurol.2022.04.002.
16. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. 2021; 1:8. Available from URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-10248-50020-75273>. (accessed: 12.01.2026).
17. Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. 2021;1:8. Available from URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2024-10248-50020-75273>. (accessed: 12.01.2026).
19. WHO EpiData. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — March 2022. Available from URL: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/epidata-3-2022>(accessed: 12.01.2026). Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP & Halsey NA in *Vaccines: Expert Consult 6th edn* (eds Plotkin SA, Orenstein WA & Offit PA) 352–387 (Elsevier Saunders, 2012).
21. Mawson AR. Pathogenesis of measles and the mechanism of vitamin A treatment. *J Transl Med.* 2025 May 26; 23(1): 587. DOI: 10.1186/s12967-025-06545-9.
22. Lin LT, Chen TY, Lin SC, Chung CY, Lin TC, Wang GH, Anderson R, Lin CC, Richardson CD. Broad-spectrum antiviral activity of chebulagic acid and punicalagin against viruses that use glycosaminoglycans for entry. *BMC Microbiol.* 2013 Aug 7; 13: 187. DOI: 10.1186/1471-2180-13-187.

23. Fukuhara H, Mwaba MH, Maenaka K. Structural characteristics of measles virus entry. *Curr Opin Virol.* 2020 Apr; 41: 52–58. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.04.002.
24. Plattet P, Alves L, Herren M, Aguilar HC. Measles Virus Fusion Protein: Structure, Function and Inhibition. *Viruses.* 2016 Apr 21; 8(4): 112. DOI: 10.3390/v8040112.
25. Richardson CD, Scheid A, Choppin PW. Specific inhibition of paramyxovirus and myxovirus replication by oligopeptides with amino acid sequences similar to those at the N-termini of the F1 or HA2 viral polypeptides. *Virology.* 1980 Aug; 105(1): 205–22. DOI: 10.1016/0042-6822(80)90168-3.
26. Plemper RK, Erlandson KJ, Lakdawala AS, Sun A, Prussia A, Boonsombat J, Aki-Sener E, Yalcin I, Yildiz I, Temiz-Arpaci O, Tekiner B, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW. A target site for template-based design of measles virus entry inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Apr 13; 101(15): 5628–33. DOI: 10.1073/pnas.0308520101.
27. Plemper RK, Lakdawala AS, Gernert KM, Snyder JP, Compans RW. Structural features of paramyxovirus F protein required for fusion initiation. *Biochemistry.* 2003 Jun 10; 42(22): 6645–55. DOI: 10.1021/bi034385k.
28. Plemper RK, Compans RW. Mutations in the putative HR-C region of the measles virus F2 glycoprotein modulate syncytium formation. *J Virol.* 2003 Apr; 77(7): 4181–90. DOI: 10.1128/jvi.77.7.4181-4190.2003.
29. Plemper RK, Doyle J, Sun A, Prussia A, Cheng LT, Rota PA, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW. Design of a small-molecule entry inhibitor with activity against primary measles virus strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep; 49(9): 3755–61. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3755-3761.2005.
30. Sun A, Prussia A, Zhan W, Murray EE, Doyle J, Cheng LT, Yoon JJ, Radchenko EV, Palyulin VA, Compans RW, Liotta DC, Plemper RK, Snyder JP. Nonpeptide inhibitors of measles virus entry. *J Med Chem.* 2006 Aug 24; 49(17): 5080–92. DOI: 10.1021/jm0602559.
31. Doyle J, Prussia A, White LK, Sun A, Liotta DC, Snyder JP, Compans RW, Plemper RK. Two domains that control prefusion stability and transport competence of the measles virus fusion protein. *J Virol.* 2006 Feb; 80(3): 1524–36. DOI: 10.1128/JVI.80.3.1524-1536.2006.
32. Prussia AJ, Plemper RK, Snyder JP. Measles virus entry inhibitors: a structural proposal for mechanism of action and the development of resistance. *Biochemistry.* 2008 Dec 23; 47(51): 13573–83. DOI: 10.1021/bi801513p.
33. Ha MN, Delpout S, Noyce RS, Sisson G, Black KM, Lin LT, Bilimoria D, Plemper RK, Privé GG, Richardson CD. Mutations in the Fusion Protein of Measles Virus That Confer Resistance to the Membrane Fusion Inhibitors Carbobenzoxy-d-Phe-l-Phe-Gly and 4-Nitro-2-Phenylacetyl Amino-Benzamide. *J Virol.* 2017 Nov 14; 91(23): e01026–17. DOI: 10.1128/JVI.01026-17.
34. Moyer SA, Baker SC, Horikami SM. Host cell proteins required for measles virus reproduction. *J Gen Virol.* 1990 Apr; 71 (Pt 4): 775–83. DOI: 10.1099/0022-1317-71-4-775.
35. Bose S, Banerjee AK. Beta-catenin associates with human parainfluenza virus type 3 ribonucleoprotein complex and activates transcription of viral genome RNA in vitro. *Gene Expr.* 2004; 11(5–6): 241–9. DOI: 10.3727/000000003783992252.
36. Yoon JJ, Krumm SA, Ndungu JM, Hoffman V, Bankamp B, Rota PA, Sun A, Snyder JP, Plemper RK. Target analysis of the experimental measles therapeutic AS-136A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Sep; 53(9): 3860.
37. White LK, Yoon JJ, Lee JK, Sun A, Du Y, Fu H, Snyder JP, Plemper RK. Nonnucleoside inhibitor of measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jul; 51(7): 2293–303. DOI: 10.1128/AAC.00289-07.
38. Sun A, Chandrakumar N, Yoon JJ, Plemper RK, Snyder JP. Non-nucleoside inhibitors of the measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity: Synthesis and in vitro evaluation. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 Sep 15; 17(18): 5199–203. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.084.
39. Krumm SA, Yan D, Hovingh ES, Evers TJ, Enkirch T, Reddy GP, Sun A, Saindane MT, Arrendale RF, Painter G, Liotta DC, Natchus MG, von Messling V, Plemper RK. An orally available, small-molecule polymerase inhibitor shows efficacy against a lethal morbillivirus infection in a large animal model. *Sci Transl Med.* 2014 Apr 16; 6(232): 232ra52. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008517.
40. Cox RM, Sourimant J, Govindarajan M, Natchus MG, Plemper RK. Therapeutic targeting of measles virus polymerase with ERDRP-0519 suppresses all RNA synthesis activity. *PLoS Pathog.* 2021 Feb 23; 17(2): e1009371. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009371.
41. Forni AL, Schluger NW, Roberts RB. Severe measles pneumonitis in adults: evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis.* 1994 Sep; 19(3): 454–62. DOI: 10.1093/clinids/19.3.454.
42. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA.* 1989 May 5; 261(17): 2512–6.
43. Hashimoto K, Maeda H, Miyazaki K, Watanabe M, Norito S, Maeda R, Kume Y, Ono T, Chishiki M, Suyama K, Sato M, Hosoya M. Antiviral Effect of Favipiravir (T-705) against Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis Viruses. *Jpn J Infect Dis.* 2021 Mar 24; 74(2): 154–156. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.481.
44. Chen Q, Liu C, Komazin G, Bowlin TL, Schneller SW. Synthesis and antiviral activities of 3-deaza-3-fluoroaristeromycin and its 5' analogues. *Bioorg Med Chem.* 2014 Dec 15; 22(24): 6961–4. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.10.014.
45. Barnard DL, Stowell VD, Seley KL, Hegde VR, Das SR, Rajappan VP, Schneller SW, Smee DF, Sidwell RW. Inhibition of measles virus replication by 5'-nor carbocyclic adenosine analogues. *Antivir Chem Chemother.* 2001 Jul; 12(4): 241–50. DOI: 10.1177/095632020101200405.
46. Li W, Yin X, Schneller SW. 5'-Fluoro-5'-deoxyaristeromycin. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008 Jan 1; 18(1): 220–2. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.10.095.
47. Lieberherr C, Zhang G, Grafen A, Singethan K, Kendl S, Vogt V, Maier J, Bringmann G, Schneider-Schaulies J. The Plant-Derived Naphthoquinone Droserone Inhibits In Vitro Measles Virus Infection. *Planta Med.* 2017 Feb; 83(3–04): 232–238. DOI: 10.1055/s-0042-111825.
48. Wachsmann MB, Ramirez JA, Galagovsky LR, Coto CE. Antiviral activity of brassinosteroids derivatives against measles virus in cell cultures. *Antivir Chem Chemother.* 2002 Jan; 13(1): 61–6. DOI: 10.1177/095632020201300105.
49. Yan D, Krumm SA, Sun A, Steinhauer DA, Luo M, Moore ML, Plemper RK. Dual myxovirus screen identifies a small-molecule agonist of the host antiviral response. *J Virol.* 2013 Oct; 87(20): 11076–87. DOI: 10.1128/JVI.01425-13.
50. Sinopoli A, Caminada S, Isonne C, Santoro MM, Baccolini V. What Are the Effects of Vitamin A Oral Supplementation in the Prevention and Management of Viral Infections? A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2022 Oct 1; 14(19): 4081. DOI: 10.3390/nu14194081.

ДИЗАЙН И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ЛИДЕРОВ ИЗ ГРУППЫ СИДНОНИМИНОВ

Н. С. Попов¹ ✉, Д. А. Гавриленко¹, М. С. Баранов^{2,3}, Д. Е. Каурова², И. Н. Мяснянко^{2,3}, В. Ю. Балабаньян², Д. С. Иванов³

¹ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

³ Институт биоорганической химии им. Академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова», Москва, Россия

Сиднонимины — перспективный для разработки новых лекарственных средств класс химических соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности. Благодаря способности высвобождать оксид азота и оказывать сосудорасширяющий эффект эти соединения потенциально для разработки лекарств из группы корректоров нарушений мозгового кровообращения. Настоящее исследование направлено на оптимизацию соединений-лидеров группы сиднониминнов с целью создания лекарственного кандидата, обладающего преимущественной церебральной вазодилатирующей активностью. В качестве объекта исследования выступили производные N-(этоксикарбонил)сиднонимина, содержащие различные заместители у 3-го атома 1,2,3-оксадиазола. В фармакологическом эксперименте на крысах с помощью валидированной хромато-масс-спектрометрической методики оценивали концентрацию соединений-лидеров в плазме крови и тканях мозга после однократного внутривенного введения и рассчитывали коэффициенты межтканевого распределения. Усредненные значения коэффициентов межтканевого распределения «головной мозг/плазма крови» достоверно различаются у исследуемых веществ. Соединения, имеющие в структуре радикалы: децил, октил и 4-метилгексан-2-ил (BBP2023), преобладают в тканях ЦНС по сравнению с плазмой крови на всем протяжении наблюдения. Среди изученных веществ наибольший интерес представляет соединение-лидер BBP2023, для которого установлено наличие церебральной вазодилатирующей активности, оптимального фармакокинетического профиля и плейотропных эффектов (прокогнитивный, психостимулирующий). Данный лекарственный кандидат рекомендован для дальнейших расширенных доклинических исследований.

Ключевые слова: фармакокинетика, сиднонимины, вазодилататоры, хромато-масс-спектрометрия

Вклад авторов: Н. С. Попов — разработка биоаналитической методики, проведение исследований фармакокинетики, подготовка рукописи; Д. А. Гавриленко — проведение исследований фармакокинетики, подготовка рукописи; М. С. Баранов — синтез соединений группы сиднониминнов, подготовка рукописи; В. Ю. Балабаньян — постановка цели, разработка дизайна исследования, подготовка рукописи; Д. Е. Каурова — обзор литературы, подготовка рукописи; И. Н. Мяснянко — синтез соединений группы сиднониминнов, подготовка рукописи; все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку публикации, подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, Д. С. Иванов — синтез соединений группы сиднониминнов, подготовка рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 19 июня 2024 г.). Все эксперименты выполнены в соответствии с Правилами лабораторной практики (приказ Минздрава России от 23.08.2010 № 708н, Директива Европейского парламента, Совет Европейского союза 2010/63/ЕС по защите позвоночных животных, используемых для научных целей).

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания, тема научно-исследовательской работы: «Разработка лекарственного кандидата, обладающего преимущественно центральным сосудорасширяющим действием для лечения цереброваскулярных патологий», номер госрегистрации — 124020900020-4.

✉ **Для корреспонденции:** Никита Сергеевич Попов
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия; ns.popov@mail.ru

Статья поступила: 16.02.2026 **Статья принята к печати:** 25.02.2026 **Опубликована онлайн:** 13.03.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.003

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DESIGN AND STUDY OF THE BIODISTRIBUTION OF LEAD COMPOUNDS FROM THE SYDNONIMINE GROUP

Popov NS¹ ✉, Gavrilenco DA¹, Baranov MS^{2,3}, Kaurova DE², Myasnyanko IN^{2,3}, Balabanyan VYu², Ivanov DC³

¹ Tver State Medical University, Tver, Russia

² Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

Sydnonimines represent a promising class of chemical compounds for the development of new drugs, exhibiting a wide spectrum of pharmacological activity. Due to their ability to release nitric oxide and exert a vasodilatory effect, these compounds are potential candidates for the development of drugs for correcting cerebral circulation disorders. The present study is aimed at optimizing lead compounds of the sydnonimine group to create a drug candidate possessing predominant cerebral vasodilatory activity. The objects of the study were N-(ethoxycarbonyl)sydnonimine derivatives containing various substituents at the 3-position of the 1,2,3-oxadiazole ring. In a pharmacological experiment on rats, using a validated chromatographic-mass spectrometric method, the concentration of lead compounds in blood plasma and brain tissues was assessed after a single intragastric administration, and tissue distribution coefficients were calculated. The mean brain/plasma tissue distribution coefficients significantly differ among the studied substances. Compounds with radicals in their structure such as decyl, octyl, and 4-methylhexan-2-yl (BBP2023) predominate in CNS tissues compared to blood plasma throughout the entire observation period. Among the studied substances, the lead compound BBP2023 is of greatest interest, for which cerebral vasodilatory activity, an optimal pharmacokinetic profile, and pleiotropic effects (procognitive, psychostimulant) have been established. This drug candidate is recommended for further expanded preclinical studies.

Keywords: pharmacokinetics, sydnonimines, vasodilators, chromatography-mass spectrometry

Author contribution: Popov NS — development of the bioanalytical method, conducting pharmacokinetic studies, manuscript preparation; Gavrilenco DA — conducting pharmacokinetic studies, manuscript preparation; Baranov MS — synthesis of sydnonimine group compounds, manuscript preparation; Balabanyan VYu — defining the aim, developing the study design, manuscript preparation; Kaurova DE — literature review, manuscript preparation; Myasnyanko IN — synthesis of sydnonimine group compounds, manuscript preparation. All authors made an equal contribution to the preparation of the publication and confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria, Ivanov DS — synthesis of compounds of the sydnone imine group, preparation of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Ethics Committee of Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 5 dated June 19, 2024). All experiments were performed in accordance with the Rules of Laboratory Practice (Order of the Ministry of Health of Russia No. 708n dated August 23, 2010, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of vertebrate animals used for scientific purposes).

Financing: The study was carried out within the framework of a state assignment, the research topic: "Development of a drug candidate with predominantly central vasodilatory action for the treatment of cerebrovascular pathologies", state registration number — 124020900020-4.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nikita S Popov
Sovetskaya St., 4, Tver, 170100, Russia; ns.popov@mail.ru

Received: 16.02.2026 **Accepted:** 25.02.2025 **Published online:** 13.03.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.003

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Сиднонимины представляют собой класс химических соединений, перспективный для разработки новых лекарственных средств [1]. Известно, что данные вещества обладают противовоспалительной, жаропонижающей [2] и противоопухолевой [3, 4] активностью, являются ингибиторами моноаминоксидазы [5, 6], оказывают спазмолитический эффект [1]. Однако сиднонимины более известны как донаторы оксида азота, обладающие вазодилатирующей активностью [7]. Наиболее известным препаратом данной группы является молсидомин, в настоящее время применяемый в качестве антиангинального средства [8]. Еще один представитель данной группы соединений — лекарственный кандидат пирсидомин (и его гидролизованная форма — дарсидомин) [9], обладающий сосудорасширяющей активностью, не прошел вторую фазу клинических испытаний и в настоящее время не применяется [2]. Также известно применение препаратов сиднонимин в качестве психостимуляторов. Представителями данной фармакологической группы являются мезокарб и его активный энантиомер — армезокарб, а также препарат фепросиднин [10].

Установленная сосудорасширяющая активность сиднонимин позволяет рассматривать данные вещества в качестве соединений-лидеров на ранних этапах разработки средств для коррекции нарушений мозгового кровообращения. Выбор соединений данной химической группы также обусловлен наличием нейропротективного эффекта, связанного с увеличением содержания глутатиона в тканях головного мозга [11] или стимуляцией растворимой гуанилатциклазой с последующим накоплением цГМФ [12]. Для реализации церебральной вазодилатирующей активности в сочетании с отсутствием выраженного влияния на системную гемодинамику требуется оптимизация соединений-лидеров по пути взаимодействия со специфическими мишенями в структурах центральной нервной системы (ЦНС) или улучшения фармакокинетических свойств молекул, позволяющих достичь более высоких значений концентраций в тканях ЦНС [13, 14]. Учитывая механизм реализации сосудорасширяющей активности сиднонимин, связанный с самопроизвольным высвобождением оксида азота при физиологических значениях pH плазмы крови и не требующий взаимодействия со специфической мишенью, фармакокинетический подход в оптимизации соединений-лидеров данной химической группы является наиболее приемлемым. Принимая во внимание тот факт, что ткани ЦНС отличаются высокой липофильностью, повышение гидрофобности молекул фармакологически активных веществ будет способствовать более выраженному их распределению в структуры головного мозга и замедлению элиминации.

Оптимизация соединений-лидеров группы сиднонимин с целью повышения их липофильности может быть осуществлена путем введения в структуру молекулы различных гидрофобных радикалов. Последующее проведение экспериментальных фармакокинетических исследований, включая оценку распределения соединений-лидеров между плазмой крови и тканями головного мозга, позволит выявить оптимальное соединение-лидер, которое в дальнейшем может рассматриваться в качестве перспективного лекарственного кандидата для фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения.

Цель настоящего исследования — оптимизация соединений-лидеров группы сиднонимин для получения лекарственного кандидата с преимущественной церебральной вазодилатирующей активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

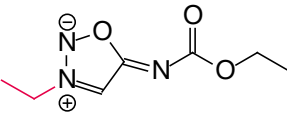
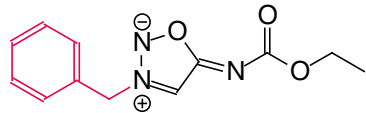
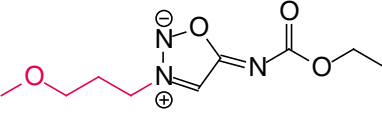
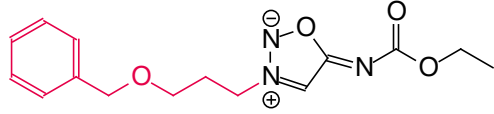
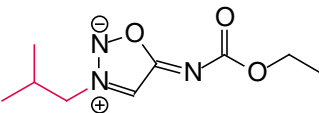
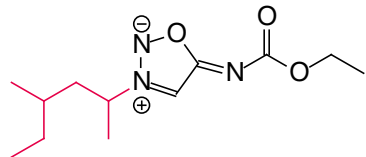
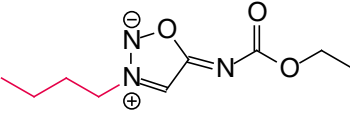
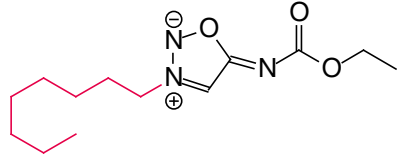
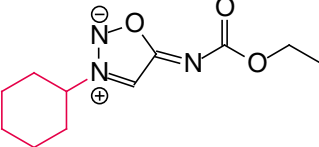
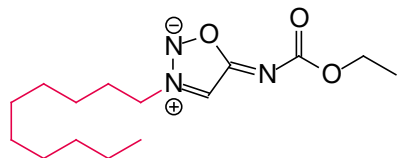
Синтез соединений-лидеров группы сиднонимин осуществлен в научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Фармакологическая и биоаналитическая части эксперимента были выполнены на базе НПЦ фармацевтических и биоаналитических исследований ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России.

Объектом исследования явились соединения, являющиеся производными N-(этоксикарбонил) сиднонимина с различными заместителями у 3-го атома 1,2,3-оксадиазола (табл. 1).

Для изучения накопления соединений-лидеров в структурах центральной нервной системы был выполнен фармакологический эксперимент на крысах, целью которого явилась сравнительная оценка концентрации того или иного вещества в плазме крови и тканях головного мозга после однократного внутривенного введения с последующим вычислением коэффициентов межтканевого распределения.

Исследования были выполнены на 65 крысах Wistar мужского пола массой около 300 г (питомник ООО «СМК СТЕЗАР», Россия). Клетки с животными находились в контролируемых условиях окружающей среды (20–26 °C и 30–70% относительная влажность). В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения и 8–10-кратная смена объема воздуха в час. Крыс кормили полнорационным комбикормом ПК-120 (ООО «Лабораторкорм»), поили фильтрованной водопроводной водой *ad libitum*. Чистка клеток, влажная уборка комнат, а также замена бутылок с водой на

Таблица 1. Структурные формулы соединений-лидеров группы сиднонимина

Структурная формула	Шифр	Структурная формула	Шифр
	925		918
	935		936
	937		BBP2023
	926		934
	930		933

новые осуществлялась ежедневно. Вечером накануне эксперимента животные были лишены корма.

Из активных фармацевтических субстанций (АФС) исследуемых соединений-лидеров в выпарной колбе была приготовлена смесь, содержащая по 270 мкмоль каждого вещества. Дополнительно в состав комбинации была введена АФС молсидомина в эквивалентном количестве. Полученная смесь была количественно перенесена в мерную колбу объемом 10 мл и растворена в диметилсульфоксиде. Аликвота (926 мкл) полученного комбинированного раствора (индивидуальная концентрация каждого вещества 27 мкмоль/мл) перенесена в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворена в кукурузном масле. Комбинированный масляный раствор (0,5 мкмоль/мл) был использован для приготовления 10% эмульсии кукурузного масла в воде, с индивидуальной концентрацией каждого соединения 0,05 мкмоль/мл. Полученную эмульсию вводили подопытным крысам однократно внутрижелудочно с помощью одноразового шприца, снабженного зондом, из расчета 5 мл на 300 г массы тела. Индивидуальные дозы комбинированного препарата были определены после предварительного взвешивания крыс и обеспечены изменением вводимого объема эмульсии. Таким образом, индивидуальная доза каждого соединения для крыс составила 0,82 мкмоль/кг, что эквивалентно однократному применению молсидомина у человека в стандартной дозе 2 мг.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации с помощью гильотины (Open Science) в следующих временных точках от момента введения эмульсии: 7,5; 15; 30; 45; 60; 90 минут; 2; 4; 6; 8; 12 и 24 часа, кроме этого дополнительно использовали группу

интактных крыс (точка 0 часов). На каждую временную точку приходилось по 5 крыс. Во время проведения декапитации отбирали кровь в объеме 2 мл в полипропиленовые пробирки, содержащие K_2 ЭДТА, интенсивно перемешивали покачиванием, после чего немедленно отделяли плазму центрифугированием при 3500 об./мин в течение 10 мин с помощью лабораторной центрифуги LMC-4200R (Biosan, Латвия). Аликвоту плазмы объемом 100 мкл объединяли с 400 мкл раствора внутреннего стандарта (IS, N-(этоксикарбонил)-3-(4-метилпентан-2-ил)сиднонимин, 100 нг/мл) в метаноле с добавлением 0,1% муравьиной кислоты, смешивали на вортексе Microspin FV-2400 (Biosan, Латвия) в течение 30 секунд и помещали в морозильную камеру.

После забора крови немедленно проводили извлечение головного мозга, который промывали в физиологическом растворе, обсушивали фильтровальной бумагой, разделяли на две части по продольной щели. Половину мозга помещали в предварительно взвешенную на аналитических весах пробирку Эппендорфа объемом 2 мл. Определяли массу фрагмента путем повторного взвешивания заполненной пробирки. Немедленно добавляли 0,1% водный раствор муравьиной кислоты из расчета на 100 мг ткани — 400 мкл. В пробирку добавляли бусину из кварцевого стекла и подвергали обработке с помощью гомогенизатора Minilys (Bertin Technologies, Франция) в два подхода по 2 минуты. Пробоподготовку полученных гомогенатов осуществляли аналогично плазме крови.

Гомогенаты головного мозга, плазму крови и готовые экстракты хранили до анализа при температуре -40°C в морозильной камере MDF-136

(Sano, Япония). В биоаналитической лаборатории надосадочную жидкость отделяли с помощью центрифуги ЕВА 400Р (ЕАС, Россия) при ускорении 21 000 g и температуре –10 °С в течение 20 мин, 50 мкл супернатанта переносили в одноразовые полиэтиленовые вставки в хроматографические виалы и помещали в автосамплер хроматографа.

Для количественного определения соединений-лидеров группы сидномина в плазме крови и гомогенатах головного мозга была разработана и валидирована биоаналитическая ВЭЖХ–МС/МС методика. Разделение исследуемых веществ проводили на колонке Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4,6 × 100 мм, 2,7 мкм с предколонкой Phenomenex C18 4,0 × 3 мм, элюирование осуществляли смесью деионизированной воды и ацетонитрила с добавлением 0,1% муравьиной кислоты в градиентном режиме. Хроматографирование выполняли с помощью ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Германия), детектирование осуществляли с использованием квадрупольного масс-спектрометра Sciex QTrap 3200 MD (AB Sciex, Сингапур) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) при положительной ионизации. Концентрации аналитов были рассчитаны с помощью ПО Analyst 1.6.3 (AB Sciex)

по калибровочным графикам зависимости площади хроматографического пика аналита, нормированной на площадь IS, от номинальной концентрации аналита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе разработки биоаналитической методики для всех аналитов и внутреннего стандарта были выбраны по два фрагментарных иона, для которых была выполнена оптимизация параметров, обеспечивающих наилучшую чувствительность анализа (табл. 2). Масс-спектры ионов-продуктов определяемых веществ представлены на рис. 1.

Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4,6 × 100 мм, 2,7 мкм в сочетании с предколонкой Phenomenex C18 4,0 × 3 мм 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле и деионизированной воде в градиентном режиме при скорости потока 0,6 мл/мин (табл. 3). На рис. 2 представлена общая хроматограмма стандартного образца плазмы крови крыс с индивидуальной концентрацией каждого исследуемого соединения 0,2 нмоль/мл.

После проведения пробоподготовки образцы плазмы крови и гомогенатов головного мозга крыс были проанализированы в отдельных аналитических сериях.

Таблица 2. Параметры масс-спектрометрической детекции определяемых соединений

Масс-спектрометр			Sciex QTrap 3200 MD		
Температура источника ионов, °С			450		
Напряжение ионизации, В			5500		
Давление газа-завесы, psi			20		
Давление газа-распылителя, psi			35		
Давление газа-нагревателя, psi			45		
Потенциал на входе в ячейку соударений (EP), В			10		
Вещество, шифр	MRM-переход, m/z	Dwell, мсек	Потенциал декластеризации (DP), В	Энергия соударений (CE), эВ	Потенциал на выходе из ячейки соударений (CXP), В
925	186,1/102,1	50	46,0	19,0	3,4
	186,1/126,1			21,0	3,0
935	230,1/102,1	50	19,0	17,0	3,2
	230,1/73,2			15,0	2,5
937; 926	214,1/102,1	50	40,0	14,0	3,0
	214,1/57,0			22,0	2,4
930	240,1/102,1	50	37,0	15,0	3,5
	240,1/83,1			22,0	2,8
918	248,1/131,2	50	21,0	26,0	3,4
	248,1/91,1			25,0	3,0
936	306,1/102,1	50	34,0	22,0	3,7
	306,1/91,1			32,0	2,9
ВВР2023	256,2/102,0	50	38,0	14,0	3,5
	256,2/57,1			25,0	2,5
934	270,2/102,1	50	49,0	17,0	3,4
	270,2/71,0			25,0	2,7
933	298,2/102,1	50	56,0	19,0	3,2
	298,2/85,1			21,0	2,7
Молсидомин	243,1/86,1	50	20,0	14,0	2,8
	243,1/56,1			29,0	3,0
IS	242,2/102,0	50	32,0	14,0	3,5
	242,2/57,1			25,0	2,7

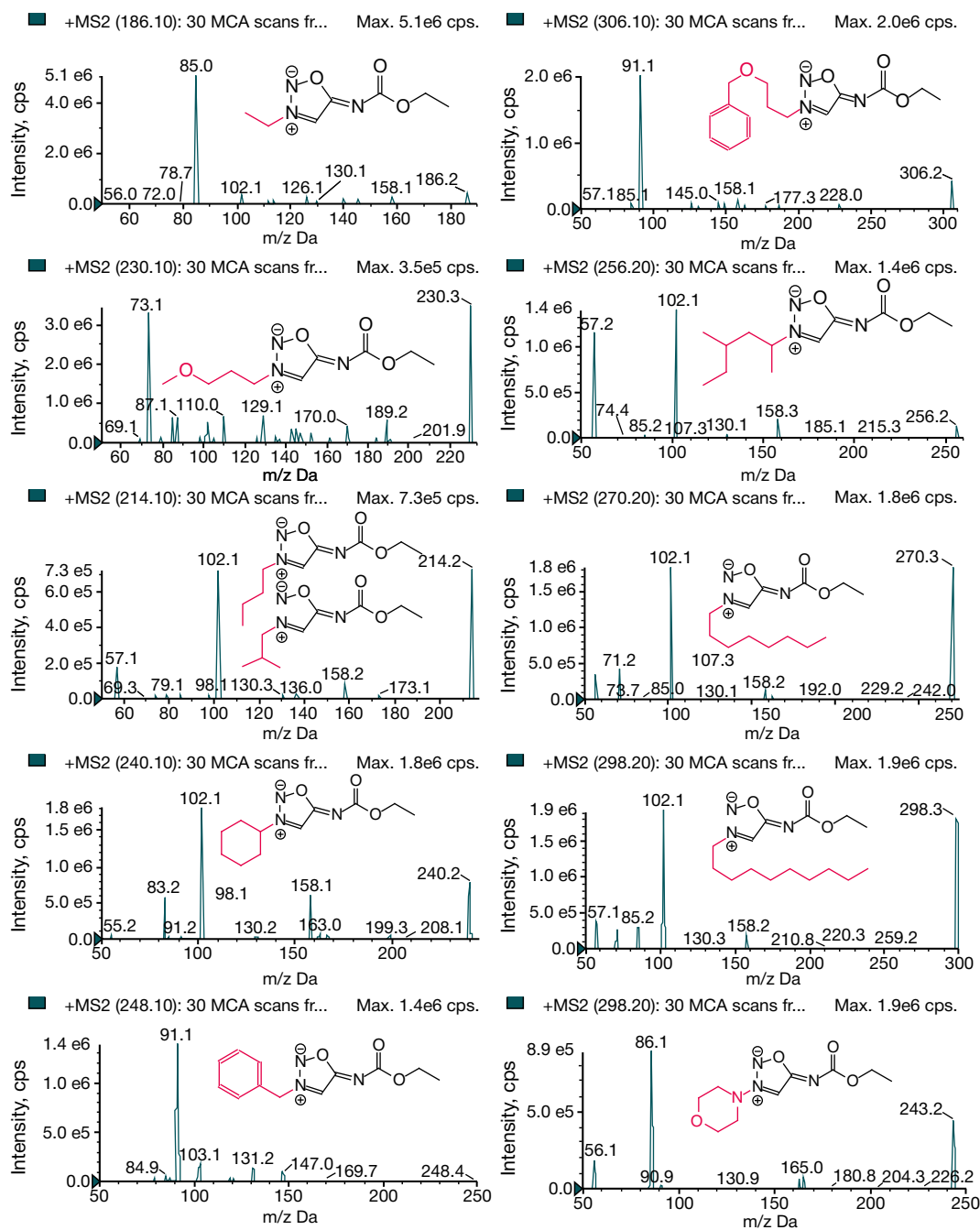


Рис. 1. Масс-спектры ионов-продуктов исследуемых соединений-лидеров группы сиднонимина, молсидомина и внутреннего стандарта

Каждая серия включала в себя холостой образец (не содержащий исследуемые соединения и внутренний стандарт), нулевой образец (содержащий только внутренний стандарт), калибровочные образцы, образцы контроля качества в 4 уровнях концентраций и исследуемые образцы. Концентрации соединений группы сиднонимина были рассчитаны по калибровочной зависимости площади хроматографического пика аналита, нормированной на площадь внутреннего стандарта, от номинальной концентрации аналита. Для построения калибровочных кривых использовали линейную регрессию. Контроль точности и прецизионности (CV%) анализа в каждой аналитической серии был осуществлен с помощью образцов контроля качества. Отклонения от номинальной концентрации аналитов и CV% между повторными инъекциями калибровочных и контрольных образцов

были в пределах 15% на всех уровнях концентраций, что демонстрировало приемлемость аналитической серии.

По усредненным результатам количественного определения соединений группы сиднонимина в биоматериале были построены фармакокинетические кривые в плазме крови (рис. 3) и тканях головного мозга крыс (рис. 4).

Для сравнительной оценки проникновения исследуемых соединений в структуры головного мозга крыс были рассчитаны коэффициенты межтканевого распределения (K_p) как отношение индивидуальной концентрации каждого вещества в тканях головного мозга к концентрации в плазме крови. Данный показатель был рассчитан для всех животных в каждой временной точке, на основании индивидуальных значений K_p были вычислены средние значения показателя в каждую временную точку после

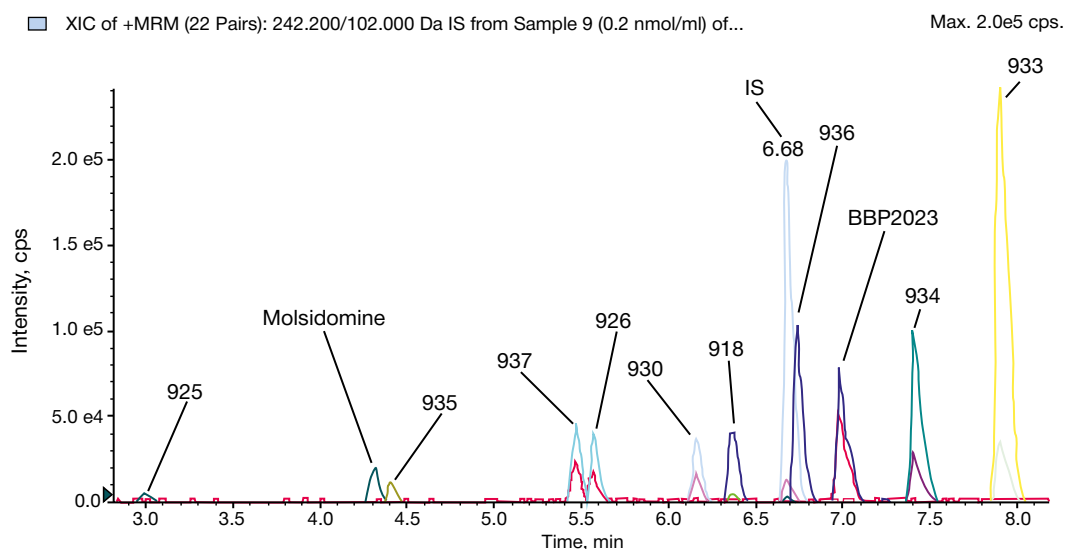


Рис. 2. Общая хроматограмма стандартного образца плазмы крови крыс с индивидуальной концентрацией каждого исследуемого соединения 0,2 нмоль/мл

Таблица 3. Хроматографические параметры определения соединений-лидеров группы сиднонимина

Хроматограф	Agilent Technologies 1260 Infinity II			
Хроматографическая колонка	Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 4,6 × 100 мм, 2,7 мкм			
Защитная колонка	Phenomenex C18 4,0 × 3 мм			
Элюент А	Деионизированная вода + 0,1% муравьиной кислоты			
Элюент В	Ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты			
Программа градиента	Время, мин	Скорость потока, мл/мин	% А	% В
	0,0	0,6	90	10
	3,5		55	45
	4,5		0	100
	8,0		0	100
	8,01		90	10
10,0	90		10	
Температура термостата колонки, °С	30			
Объем пробы, мкл	10			
Общая продолжительность анализа, мин	10			
Промывка инжектора	Через порт промывки, 5 с, 50%-й водный раствор метанола			

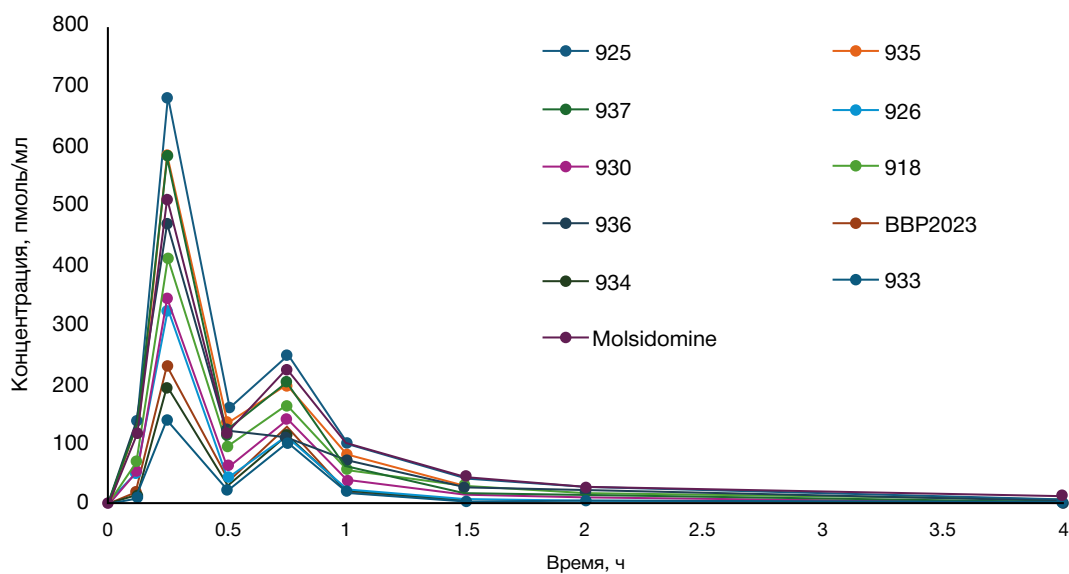


Рис. 3. Фармакокинетические кривые исследуемых соединений группы сиднонимина в плазме крови крыс, получавших однократно внутривенно комбинацию с индивидуальной дозой каждого вещества 0,82 мкмоль/кг.

Примечание. Для лучшего восприятия на диаграмме не указаны пределы погрешностей

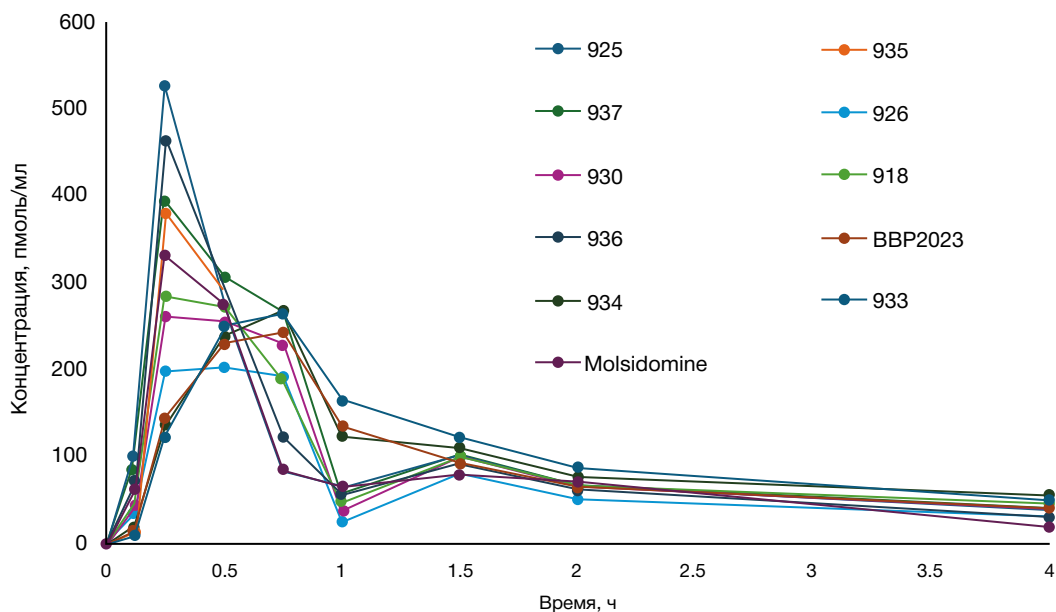


Рис. 4. Фармакокинетические кривые исследуемых соединений группы сиднониминов в тканях головного мозга крыс, получавших однократно внутривенно комбинацию с индивидуальной дозой каждого вещества 0,82 мкмоль/кг.

Примечание. Для лучшего восприятия на диаграмме не указаны пределы погрешностей

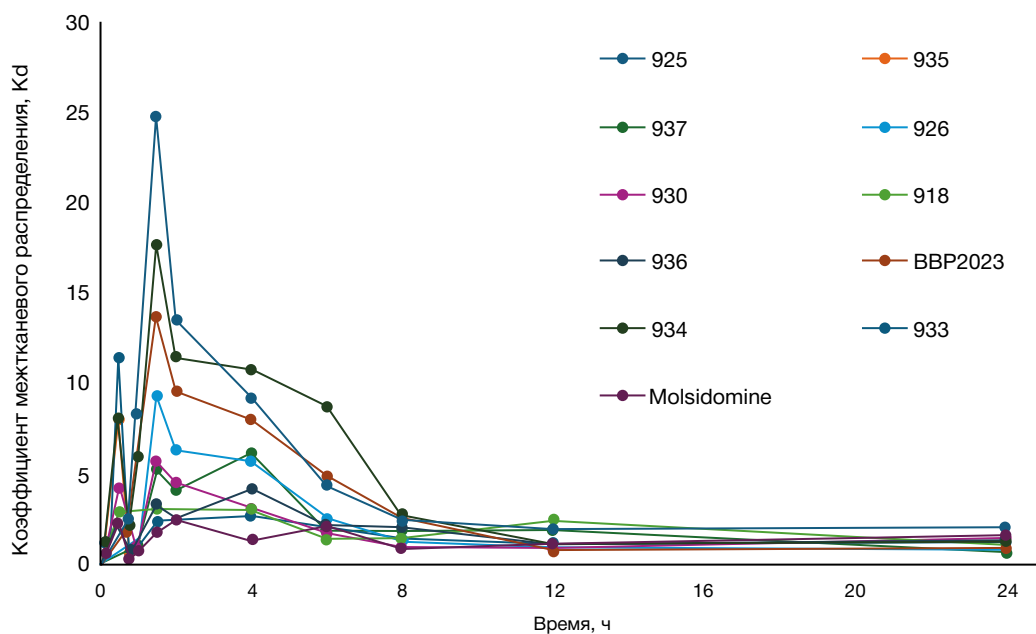


Рис. 5. Динамика изменения среднего значения K_d «головной мозг/плазма крови» исследуемых соединений группы сиднониминов у крыс, получавших однократно внутривенно комбинацию с индивидуальной дозой каждого вещества 0,82 мкмоль/кг.

Примечание. Для лучшего восприятия на диаграмме не указаны пределы погрешностей

исключения выбросов, обнаруженных с помощью статистического теста Граббса (рис. 5).

Кроме этого, были рассчитаны усредненные значения K_d «головной мозг/плазма крови» для каждого изучаемого соединения группы сиднониминов по всем временным точкам (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам фармакокинетических исследований установлено, что для всех изучаемых соединений группы сиднониминов время достижения максимальной концентрации (T_{max}) в плазме крови крыс составляет 15 минут. Отсутствие достоверных различий данного

показателя между исследуемыми соединениями, вероятно, обусловлено применяемой лекарственной формой (масляной эмульсией), обеспечивающей быстрое поступление в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта как липофильных, так и гидрофильных веществ. Кроме того, для всех веществ наблюдается наличие второго пика концентрации в плазме крови, соответствующего 90 минутам, что объясняется установленной по результатам ранее проведенных исследований [15] энтерогепатической циркуляцией. Наибольшие значения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови установлены для соединений, имеющих в составе радикалы: 4-морфолинил (молсидомин), этил (925), 3-метокси-пропил (935). Наименьшие значения

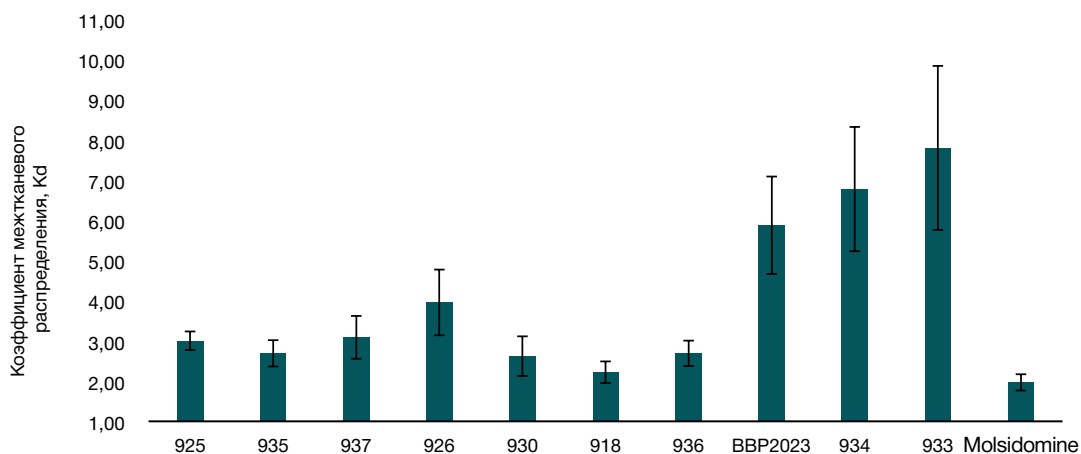


Рис. 6. Усредненные значения K_d «головной мозг/плазма крови» по всем временным точкам у крыс, получавших однократно внутривенно комбинацию соединений группы сиднониминов с индивидуальной дозой каждого вещества 0,82 мкмоль/кг

C_{\max} наблюдаются для сиднониминов, в строении которых имеются радикалы: децил (933), октил (934), 4-метилгексан-2-ил (ВВР2023).

Сравнительный анализ фармакокинетических кривых исследуемых соединений группы сиднониминов в тканях головного мозга крыс показывает наличие выраженных различий. Так, для веществ: ВВР2023, 933, 934 значение T_{\max} составляет в среднем 45 минут, для остальных соединений — 15 минут. Кроме того, для ВВР2023, 933 и 934 наблюдаются более плавные нарастание и падение концентрации в тканях головного мозга.

Сравнительная оценка усредненных значений коэффициентов межтканевого распределения «головной мозг/плазма крови» показывает наличие достоверных различий данного показателя у вышеперечисленных соединений и молсидомина (рис. 6). Данный факт свидетельствует об относительном преобладании соединений ВВР2023, 933, 934 в структурах центральной нервной системы по сравнению с плазмой крови на протяжении времени наблюдения.

Кроме того, прослеживается прямая зависимость увеличения среднего значения K_d «головной мозг/плазма крови» от количества углеводородных групп в составе радикала у 3-го атома 1,2,3-оксадиазола в структуре исследуемых веществ. Данный факт соотносится с поведением соединений при проведении хроматографического анализа методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (рис. 2). Таким образом, увеличение гидрофобности соединений группы сиднониминов за счет введения в их

структуру углеводородного радикала способствует более выраженному распределению данных веществ в структуры головного мозга, что является важным при разработке средств фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения.

Выводы

Среди изученных веществ группы сиднониминов наибольший интерес представляет соединение-лидер с лабораторным шифром ВВР2023. Проведенные дополнительные исследования биотрансформации позволили установить, что одним из метаболитов ВВР2023 является 1,3-диметиламин (геранамин), являющийся соединением с установленной психостимулирующей активностью [16]. Данный факт может быть полезен при терапии нарушений мозгового кровообращения, сопровождающихся угнетением центральной нервной системы.

Выбранное соединение-лидер обладает экспериментально подтвержденной церебральной вазодилатирующей активностью, имеет оптимальный фармакокинетический профиль в тканях головного мозга, а также характеризуется наличием плейотропных эффектов (прокогнитивный, психостимулирующий), что делает его перспективным лекарственным кандидатом, рекомендуемым для дальнейших расширенных доклинических исследований эффективности и безопасности.

Литература

1. Khan T, Yadav R, Kesharwani AK, & Chourasia K. A review on synthesis, characterization, and pharmacological properties of some sydnone derivatives. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2025; 22(4): 359–380. DOI: 10.2174/1570193X21666230831153810.
2. Idocin AF, Specklin S, & Taran F. Sydnonimines: synthesis, properties and applications in chemical biology. *Chemical Communications*. 2025; 61(31): 5704–5718. DOI: 10.1039/D5CC00535C.
3. Fershtat LL, & Zhilin ES. Recent advances in the synthesis and biomedical applications of heterocyclic NO-donors. *Molecules*. 2021; 26(18): 5705. DOI: 10.3390/molecules26185705.
4. Hossain SL, Mathews M, Nagarajappa VSB, Kumar BK, Yelamaggad CVV, & Singh R. Antiproliferative, apoptosis-inducing activity and molecular docking studies of sydnone compounds. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2022; 18(3): 681–690. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1614_20.
5. Pétry N, Luttringer F, Bantreil X, & Lamaty F. A mechanochemical approach to the synthesis of sydnone and derivatives. *Faraday Discussions*. 2023; 241: 114–127. DOI: 10.1039/D2FD00096B.
6. Srivastava SK, Singh SP, & Rao DP. Synthesis of Mesoionic 1-aryl-4-(phenyl/p-chlorophenyl) imidazo [2, 1-b] thiazol-4-ones and Study of their Monoamine Oxidase, Succinate Dehydrogenase Inhibitory, Anti-convulsant, and Antibacterial Activity. 2022. DOI: 10.33263/LIANBS123.090.
7. Shuvaev AD, Zhilin ES, & Fershtat LL. NOBF4-Mediated Assembly of the Sydnone Imine Scaffold in the Synthesis of Double Nitric Oxide Donors. *Synthesis*. 2023; 55(12): 1863–1874. DOI: 10.1055/a-2011-7264.

8. Yoon H, Park S, & Lim M. Dynamics of irreversible NO release from photoexcited Molsidomine. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2023; 14(2): 516–523. DOI: 10.1021/acs.jpcclett.2c03613.
9. Khmel'nitskaya EY, Levina VI, Trukhacheva LA, Grigoriev NB, Kalinin VN, Cherepanov IA, ... & Granik VG. Sydnonimines as exogenous NO donors. *Russian chemical bulletin*. 2004; 53(12): 2840–2844. DOI: 10.1007/s11172-005-0199-2.
10. Chepur SV. Combat Stress: Formation Mechanisms and Targets of Directed Pharmacological Effects. *Human Physiology*. 2024; 50(6): 657–663. DOI: 10.1134/S0362119724701123.
11. An JM, Moon SA, Hong SY, Kang JW, & Seo JT. Neuroprotective effect of 3-morpholinosydnonimine against Zn²⁺-induced PC12 cell death. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 748: 37–44. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.12.003.
12. Utkina-Sosunova I, Chiorazzi A, de Planell-Saguer M, Li H, Meregalli C, Pozzi E, & Lotti F. Molsidomine provides neuroprotection against vincristine-induced peripheral neurotoxicity through soluble guanylyl cyclase activation. *Scientific reports*. 2024; 14(1): 19341. DOI: 10.1038/s41598-024-70294-w.
13. Barcelos MP, Gomes SQ, Federico LB, Francischini IAG, Hage-Melim LID S., Silva G M, & de Paula da Silva CHT. Lead optimization in drug discovery. In *Research topics in bioactivity, environment and energy: experimental and theoretical tools*. 2022; 481–500. Cham: Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-031-07622-0_19.
14. Verma S, & Pathak RK. Discovery and optimization of lead molecules in drug designing. In *Bioinformatics*. 2022; 253–267. Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-323-89775-4.00004-3
15. Popov NS, Terekhov VM, Baranov MS, Balabanyan VY, Kaurova DE, Myasnyank IN & Terekhova EA. In vivo assessment of the role of liver metabolism in sydnone imine biotransformation. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2025; (3): 46–52. DOI: 10.24075/brsmu.2025.026.
16. Popov NS, Gavrilenko DA, Pavlov RD, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Ivanov DS & Balabanyan VY. Study of the biotransformation of a new sydnonimine derivative with predominant cerebral vasodilatory activity. *Research Results in Pharmacology*. 2025; 11(4): 258–271. DOI:10.18413/rrpharmacology.11.1042

References

1. Khan T, Yadav R, Kesharwani AK, & Chourasia K. A review on synthesis, characterization, and pharmacological properties of some sydnone derivatives. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2025; 22(4): 359–380. DOI: 10.2174/1570193X21666230831153810
2. Idocin AF, Specklin S, & Taran F. Sydnonimines: synthesis, properties and applications in chemical biology. *Chemical Communications*. 2025; 61(31): 5704–5718. DOI: 10.1039/D5CC00535C.
3. Fershtat LL, & Zhilin ES. Recent advances in the synthesis and biomedical applications of heterocyclic NO-donors. *Molecules*. 2021; 26(18): 5705. DOI: 10.3390/molecules26185705
4. Hossain SL, Mathews M, Nagarajappa VSB, Kumar BK, Yelamaggad CV, & Singh R. Antiproliferative, apoptosis-inducing activity and molecular docking studies of sydnones compounds. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2022; 18(3): 681–690. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1614_20.
5. Pétry N, Luttringer F, Bantreil X, & Lamaty F. A mechanochemical approach to the synthesis of sydnones and derivatives. *Faraday Discussions*. 2023; 241: 114–127. DOI: 10.1039/D2FD00096B.
6. Srivastava SK, Singh SP, & Rao DP. Synthesis of Mesoionic 1-aryl-4-(phenyl/p-chlorophenyl) imidazo [2, 1-b] thiazol-4-ones and Study of their Monoamine Oxidase, Succinate Dehydrogenase Inhibitory, Anti-convulsant, and Antibacterial Activity. 2022. DOI: 10.33263/LIANBS123.090.
7. Shuvaev AD, Zhilin ES, & Fershtat LL. NOBF₄-Mediated Assembly of the Sydnone Imine Scaffold in the Synthesis of Double Nitric Oxide Donors. *Synthesis*. 2023; 55(12): 1863–1874. DOI: 10.1055/a-2011-7264.
8. Yoon H, Park S, & Lim M. Dynamics of irreversible NO release from photoexcited Molsidomine. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2023; 14(2): 516–523. DOI: 10.1021/acs.jpcclett.2c03613.
9. Khmel'nitskaya EY, Levina VI, Trukhacheva LA, Grigoriev NB, Kalinin VN, Cherepanov IA, ... & Granik VG. Sydnonimines as exogenous NO donors. *Russian chemical bulletin*. 2004; 53(12): 2840–2844. DOI: 10.1007/s11172-005-0199-2.
10. Chepur SV. Combat Stress: Formation Mechanisms and Targets of Directed Pharmacological Effects. *Human Physiology*. 2024; 50(6): 657–663. DOI: 10.1134/S0362119724701123.
11. An JM, Moon SA, Hong SY, Kang JW, & Seo JT. Neuroprotective effect of 3-morpholinosydnonimine against Zn²⁺-induced PC12 cell death. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 748: 37–44. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.12.003.
12. Utkina-Sosunova I, Chiorazzi A, de Planell-Saguer M, Li H, Meregalli C, Pozzi E, & Lotti F. Molsidomine provides neuroprotection against vincristine-induced peripheral neurotoxicity through soluble guanylyl cyclase activation. *Scientific reports*. 2024; 14(1): 19341. DOI: 10.1038/s41598-024-70294-w.
13. Barcelos MP, Gomes SQ, Federico LB, Francischini IAG, Hage-Melim LID S., Silva G M, & de Paula da Silva CHT. Lead optimization in drug discovery. In *Research topics in bioactivity, environment and energy: experimental and theoretical tools*. 2022; 481–500. Cham: Springer International Publishing. DOI: 10.1007/978-3-031-07622-0_19.
14. Verma S, & Pathak RK. Discovery and optimization of lead molecules in drug designing. In *Bioinformatics*. 2022; 253–267. Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-323-89775-4.00004-3
15. Popov NS, Terekhov VM, Baranov MS, Balabanyan VY, Kaurova DE, Myasnyank IN & Terekhova EA. In vivo assessment of the role of liver metabolism in sydnone imine biotransformation. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2025; (3): 46–52. DOI: 10.24075/brsmu.2025.026.
16. Popov NS, Gavrilenko DA, Pavlov RD, Baranov MS, Kaurova DE, Myasnyanko IN, Ivanov DS & Balabanyan VY. Study of the biotransformation of a new sydnonimine derivative with predominant cerebral vasodilatory activity. *Research Results in Pharmacology*. 2025; 11(4): 258–271. DOI:10.18413/rrpharmacology.11.1042

РАДИОПРОТЕКТОРЫ И РАДИОМИТИГАТОРЫ: АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

М. А. Мельченко^{1,2}, О. И. Яровая^{1,2} ✉¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова (НИОХ СО РАН), Новосибирск, Россия² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Защита от повреждающего действия ионизирующего излучения остается одной из ключевых проблем радиобиологии и медицины в связи с ростом применения лучевой терапии в лечении онкологии, риском радиационных аварий. Несмотря на длительную историю исследований, создание эффективных и безопасных средств радиозащиты сопряжено с проблемами и ограничениями. В обзоре рассматриваются современные данные о радиопротекторах (средствах профилактического действия) и радиомитигаторах (средствах, смягчающих последствия облучения), актуальные проблемы их разработки и применения. Как основные классы радиозащитных соединений были проанализированы классические синтетические аминотиолы (амифостин) до современных стратегий, включая ингибиторы провоспалительных цитокинов (TGF- β), статины, ингибиторы АПФ, пробиотики и природные антиоксиданты. Показаны фундаментальные ограничения, сдерживающие их широкое клиническое применение: узкое терапевтическое окно и токсичность, отсутствие селективности по отношению к здоровым тканям при лучевой терапии. Хотя идеальный радиозащитный препарат еще не создан, современные исследования смещаются в сторону разработки комплексных радиомитигирующих стратегий, направленных на модуляцию отсроченных последствий облучения.

Ключевые слова: радиопротектор, радиомитигатор, антиоксидант, лучевая терапия, ионизирующее излучение

Вклад авторов: М. А. Мельченко — анализ литературы, сбор, анализ, интерпретация данных, подготовка манускрипта; О. И. Яровая — планирование исследования, подготовка конечной версии обзора.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Ивановна Яровая

Пр. Ак. Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090, Россия; oyar@rambler.ru

Статья поступила: 19.11.2025 **Статья принята к печати:** 28.02.2026 **Опубликована онлайн:** 12.03.2026**DOI:** 10.24075/dc.2026.004

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

RADIOPROTECTORS AND RADIOMITIGATORS: CURRENT STATUS

Melchenko MA^{1,2}, Yarovaya OI^{1,2} ✉¹ NN Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Protecting against ionizing radiation is a critical challenge in medicine and radiobiology due to the increasing use of radiotherapy in oncology and the risk of radiation accidents. The development of effective and safe radioprotective agents remains associated with significant problems and limitations. The paper explores recent data on radioprotectors (preventive agents) and radiomitigators (agents that mitigate the effects of radiation), as well as current problems of their development and application. Classical synthetic aminothiols (amifostine) as well as modern strategies, including proinflammatory cytokine inhibitors (TGF- β), statins, ACE inhibitors, probiotics, and natural antioxidants, were analyzed. Fundamental limitations hindering widespread clinical use including a narrow therapeutic window, toxicity, and lack of selectivity toward healthy tissues during radiation therapy, have been identified. Although an ideal radioprotective drug has not been developed yet, modern research has advanced, shifting focus toward comprehensive radiation mitigation strategies to address delayed effects of radiation exposure.

Key words: radioprotector, radiomitigator, antioxidant, radiation therapy, ionizing radiation

Author contribution: Melchenko MA — literature analysis, collection, analysis, interpretation of data, preparation of the manuscript; Yarovaya OI — research planning, preparation of the final version of the review.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga I. Yarovaya

Academician Lavrentiev Pr., 9, Novosibirsk, 630090, Russia; oyar@rambler.ru

Received: 19.11.2025 **Accepted:** 28.02.2026 **Published online:** 12.03.2026**DOI:** 10.24075/dc.2026.004

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Онкология остается одной из ведущих причин смерти во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 2020 год от онкологических заболеваний умерло порядка 10 миллионов человек. Для борьбы с онкологией были разработаны различные методы лечения, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию и др. Среди них лучевая терапия (ЛТ) получила широкое распространение и считается одним из важных и эффективных способов уничтожения или контроля над опухолями. Лучевая терапия

направлена на уничтожение опухолевых клеток путем повреждения их ДНК и снижения их способности к делению. Эта медицинская технология представляет собой терапию с использованием высокоэнергетического ионизирующего излучения (рентгеновское, гамма-излучение) и излучения частиц (ионы углерода, электроны, нейтроны, α -частицы, β -частицы и т.д.) [1]. По оценкам, примерно 50% онкологических пациентов получают ЛТ, более половины (около 70%) пациентов нуждаются в ЛТ, а в ряде случаев ЛТ является единственным видом лечения рака

[2]. В сочетании с хирургическим вмешательством, цитотоксической химиотерапией и иммунотерапией ЛТ является частью лечения рака первой линии у > 30% пациентов [3].

Воздействие ионизирующего излучения на организм человека нарушает нормальное течение метаболических процессов в клетках и органах, вызывая лучевое повреждение. Таким образом, поиск препаратов, защищающих нормальные ткани от повреждающего воздействия ионизирующего излучения во время проведения курса лучевой терапии и ядерных катастроф, является одной из главных целей в радиационной онкологии и радиобиологии.

«Радиомодификаторы» можно разделить на (а) радиопротекторы (защищают молекулы и ткани от прямых и косвенных повреждений, вызванных ионизирующим излучением) или (б) радиомитигаторы (уменьшают и помогают восстановить повреждения), в зависимости от того, вводятся ли они до или после облучения соответственно. Разработка таких соединений является актуальной задачей, поскольку до сих пор не было создано идеального препарата. Единственный разрешенный в мире радиопротекторный препарат — амифостин — имеет ряд побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, и гипотония [4]. Повреждение тканей ионизирующим излучением в первую очередь связано со свободными радикалами, поэтому разработка таких соединений была направлена на создание веществ, способных поглощать свободные радикалы.

РАДИОПРОТЕКТОРЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Основные механизмы действия радиопротекторов на ткани — это

- а) устранение свободных радикалов (путем подавления их образования или детоксикации радиационно-индуцированных свободных радикалов),
- б) создание гипоксии в клетках для предотвращения синтеза активных форм кислорода (АФК),
- в) повышение уровня антиоксидантной защиты, такой как GSH (восстановленный глутатион), антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП), тиоредуктаза, каталаза (КАТ) и т.д.),
- г) запуск одного или нескольких путей репарации повреждений клеточной ДНК,
- д) замедление деления клеток или ингибирование апоптотической гибели клеток,
- е) модуляция генов, чувствительных к редокс-факторам,
- ж) модуляция продукции факторов роста и цитокинов,
- з) контроль воспалительной реакции,
- и) хелирование или декорпация радионуклидов.

Основные группы соединений-радиопротекторов включают в себя тиолсодержащие молекулы, циклические нитроксиды, антибиотики, фитохимические вещества (экстракты растений, полифенольные соединения, неполифенольные соединения), витамины, олигоэлементы, миметики супероксиддисмутазы (СОД) и наночастицы, гормоны и миметики гормонов.

Тиолсодержащие молекулы, такие как цистеин, N-ацетилцистеин, цистеамин и цистамин, показали перспективность для устранения побочных эффектов, вызванных лучевой терапией. Амифостин, также

являющийся тиолсодержащей молекулой, — единственный используемый радиопротектор в клинической практике, однако его использование ограничено в связи с высокой токсичностью. Основным механизмом действия является в поглощении свободных радикалов, возникающих при воздействии ионизирующего излучения [4].

Природные полифенольные соединения оказывают радиозащитное действие посредством антиоксидантной и поглощающей свободные радикалы активности [5]. Данные соединения приведены в таблице 1. Тем не менее, ни один из многих полифенолов, протестированных на сегодняшний день, не оказывает действительно эффективной радиозащиты [6], поскольку соединения данного класса имеют ограниченную растворимость в воде, метаболизируются с образованием глюкуроноидов, сульфатов и метильных производных; в крови можно обнаружить лишь небольшой процент свободных полифенолов, а их метаболиты, как правило, менее эффективны в качестве антиоксидантов, чем исходные природные молекулы [7].

Витамин А и β-каротин продемонстрировали радиозащитные свойства (снижение смертности) у мышей, подвергшихся частичному или общему облучению [8]. Предварительное пероральное введение аскорбиновой кислоты предотвратило желудочно-кишечный синдром у мышей после воздействия летальной дозы облучения [9]. Подкожное введение витамина Е (α-токоферола), за 1 час до или в течение 15 минут после облучения (⁶⁰Co, 0,2 Гр/мин) значительно увеличивало 30-дневную выживаемость после облучения у мышей CD2F [10]. α-Липоевая кислота также проявляла свойства как антиоксидант и поглотитель свободных радикалов.

Многие эндогенные защитные ферменты содержат микроэлементы, например, супероксиддисмутаза (СОД) и металлопротеины. Эти ферменты помогают удалить активные формы кислорода, вызванные радиацией. Основными элементами, продемонстрировавшими защитное действие при радиационном повреждении ДНК, являются цинк, медь, марганец и селен [11]. Супероксиддисмутаза также продемонстрировала радиозащитные свойства. Предварительные исследования показали, что инъекция бычьей СОД IV мышам способствовала восстановлению эритроцитов, ретикулоцитов и лейкоцитов после воздействия рентгеновского излучения [12].

Было показано, что некоторые гормоны и их аналоги могут проявлять радиопротекторную активность. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) защищает ДНК, липиды и белки от повреждения свободными радикалами. Влияние экзогенного мелатонина на снижение окислительного стресса и воспаления, возникающего в результате ионизирующего излучения, было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на различных видах [13]. Индралин, α-адреномиметик, продемонстрировал явные радиозащитные эффекты для кожи, некоторых органов и клеточной ДНК у различных видов животных, подвергшихся воздействию радиации [14].

Некоторые антибиотики также проявляют свойства защиты от радиации. Совсем недавно высокопроизводительный скрининг выявил два типа антибиотиков, тетрациклины и фторхинолоны, в качестве потенциальных радиопротекторов и средств, улучшающих гемопоэз [15]. При этом важно отметить, что антибиотики как радиопротекторы еще не прошли

Таблица 1. Радиопротекторы

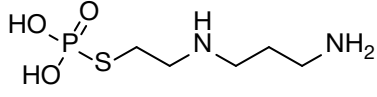
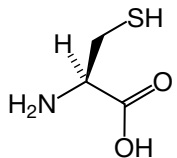
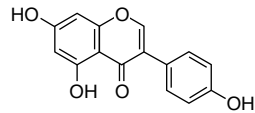
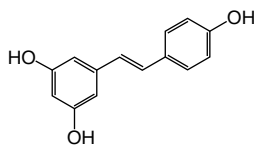
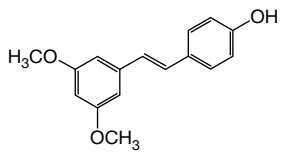
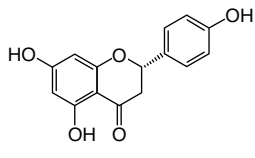
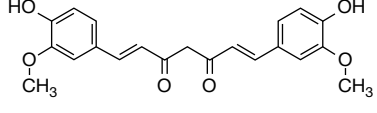
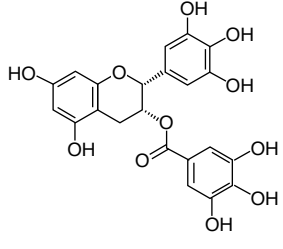
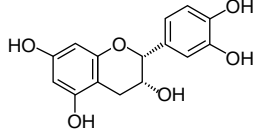
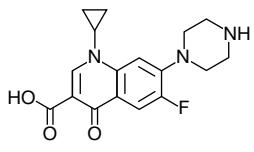
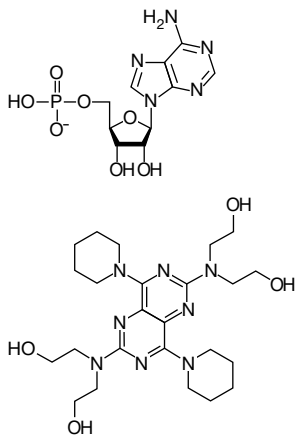
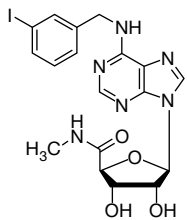
Соединение	Химическая структура	Основной механизм действия
Радиопротекторы		
Тиол-содержащие молекулы		Поглощение свободных радикалов, репарация поврежденной ДНК, донор водорода, NIF1 α -зависимые эффекты
Амифостин		
Цистеин		
Полифенольные фитохимические вещества		Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов, усиление физиологической антиоксидантной защиты, противовоспалительные свойства
Генистеин		
Ресвератрол		
Птеростильбен		
Нарингенин		
Куркумин		
Эпигаллокатехин-3-галлат		
Эпикатехин		

Таблица 1 (продолжение)

Соединение	Химическая структура	Основной механизм действия
Апигенин		
Эллаговая кислота		
Витамины		
A-Токоферол и его аналоги		Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов, иммуномодуляторы
Аскорбиновая кислота		Антиоксидант и поглотитель свободных радикалов, гастроинтестинальная протекция
β-Каротин		Антимутагенная и антиоксидантная активность
Ретинол		Противовоспалительный эффект, ингибитор MMP, поглотитель свободных радикалов
α-Липоевая кислота		Антиоксидант и поглотитель свободных радикалов
Супероксиддисмутаза		Антиоксидант
Гормоны и аналоги гормонов		
Мелатонин		Антиоксидантная и противовоспалительная активности
Индралин		Увеличение биосинтеза ДНК и белков и рибонуклеотидредуктазы
Антибиотики		
Тетрациклин		Протекция популяции гемопозитических стволовых клеток/клеток-предшественников, поглотитель свободных радикалов

Соединение	Химическая структура	Основной механизм действия
Фторхинолоны		Антиоксиданты и поглотители свободных радикалов, протекция ДНК
Агонисты аденозиновых рецепторов		
АМФ и дипиридамола		Системная вазодилатация, гипотония, гипоксия и стимуляция гемопоэза, протекция ДНК
IB-MECA		Стимуляция гемопоэза

клинических испытаний, более того, их побочные эффекты при потенциально радиопротекторных дозах могут представлять собой ограничивающий фактор их эффективности.

Интересно отметить тот факт, что в качестве радиопротекторов также были исследованы агонисты аденозиновых рецепторов. Эксперименты показали, что введение АМФ и дипиридамола до облучения оказывает положительное влияние на гемопоэз и улучшает выживаемость [16, 17]. Позднее было обнаружено, что специфический агонист аденозиновых А3-рецепторов (N6-(3-иодбензил)аденозин-5'-N-метилурунамид (IB-MECA)) действует как гомеостатический регулятор костномозгового кроветворения [18].

РАДИОМИТИГАТОРЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Радиомитигаторы — это соединения, которые применяются во время или сразу после лучевой терапии или облучения для снижения воздействия радиации на нормальные ткани до появления симптомов. Эти соединения способны минимизировать токсичность даже после воздействия радиации, что отличает их от радиопротекторов (уменьшающих прямой радиационный ущерб нормальным тканям).

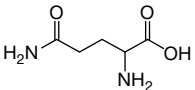
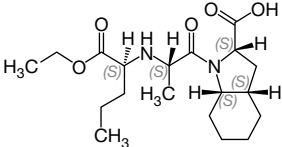
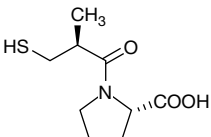
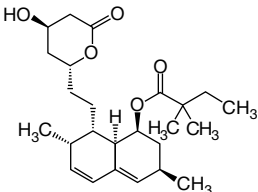
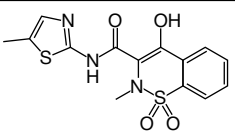
В настоящее время все одобренные FDA средства радиационной защиты (филграстим, рекомбинантная

ДНК-форма природного Г-КСФ; пэгфилграстим, пегилированная форма рекомбинантного человеческого Г-КСФ; сарграмостим, рекомбинантный ГМ-КСФ) классифицируются как радиомитигаторы. Кроме того, были исследованы свойства L-глутамин, пробиотиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, статинов, аналогов соматостатина, различных иммуномодуляторов, нестероидных противовоспалительных соединений и др. [14].

К соединениям, улучшающим течение костно-мозгового синдрома, относят цитокины, такие как филграстим, сарграмостим, интерлейкины (IL-1, IL-12), основной механизм действия которых заключается в стимуляции гемопоэза [19]. Кроме того, антибиотики и противогрибковые препараты используются для борьбы с инфекциями на фоне нейтропении.

Провоспалительные цитокины, такие как TGF-β, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), участвуют в развитии радиационно-индуцированного фиброза. TGF-β способен стимулировать продукцию активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO) иммунной системой, что играет роль в инициации и прогрессировании хронического оксидативного повреждения после воздействия высоких доз радиации. Комбинированное ингибирование сигнальных путей TGF-β и PDGF ослабляет радиационно-индуцированный

Таблица 2. Радиомитигаторы

Радиомитигаторы		
L-глутамин		Снижает частоту желудочно-кишечных, неврологических и сердечных осложнений, ускоряет заживление лучевого повреждения кишечника
Пробиотики, пребиотики		Смягчает радиационное повреждение желудочно-кишечного тракта, уменьшает симптомы диареи
Периндоприл		Увеличивает количество клеток костного мозга и гемопоэтических предшественников, снижает гематопоетическую токсичность
Каптоприл		Повышает регуляцию цикла гемопоэтических клеток-предшественников, уменьшает развитие радиационно-индуцированной гипертонии и почечной недостаточности
Симвастатин		Уменьшает кардиальную дисфункцию, капсулярный фиброз
Цитокины		
Филграстим, сарграмостим		Уменьшает выраженность радиационно-индуцированного гемопоэтического синдрома за счет увеличения продукции нейтрофилов
TGF-β		Уменьшение легочного фиброза
Нестероидные противовоспалительные средства		
Мелоксикам		Стимуляция гемопоэза, снижение воспалительного ответа

фиброз легких, что связано со снижением пневмонита и приводит к увеличению выживаемости [20].

Ионизирующее облучение индуцирует активность фермента ЦОГ-2, участвующего в продукции АФК и активации воспаления. Поэтому препараты, ингибирующие активность данного фермента, были изучены на наличие радиопротекторных свойств. Введение мелоксикама до или неоднократно после облучения усиливало восстановление клеток-предшественников гемопоэза в гранулоцитарно-макрофагальном и эритроидном направлении развития у мышей, подвергнутых сублетальному облучению. Однако увеличение выживаемости наблюдалось только в том случае, когда мелоксикам применяли до облучения [21].

Пробиотики — это живые микроорганизмы, добавляемые в пищу, которые играют полезную роль, укрепляя функцию кишечного иммунного барьера. Препараты, содержащие *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*, смягчали течение острого желудочно-кишечного синдрома после облучения, снижая частоту возникновения диареи [22]. Кроме того, пребиотики служат источником обогащения микробиома, и было продемонстрировано, что диетические вмешательства снижают тяжесть воспалительных

патологий кишечника, что позволяет использовать их в качестве радиомитигирующей стратегии.

Применение ингибиторов АПФ эффективно снижало частоту возникновения радиационного пневмонита у большинства пациентов с раком легкого. В особенности, выраженный эффект показало применение каптоприла и продемонстрировало не только его безопасность, но и эффективность в защите от повреждения почек и легких. Более того, профилактическое введение каптоприла снижало развитие радиационно-индуцированной гипертонии и почечной недостаточности, а также ослабляло эндотелиальную дисфункцию легких, радиационный пневмонит и фиброз [23].

Терапия симвастатином в ограниченной степени смягчила вызванное облучением повреждение кишечника у самцов мышей линии C57BL/6J, что подтверждалось улучшением структурной целостности слизистой оболочки, снижением инфильтрации нейтрофилов, уменьшением утолщения кишечной стенки и снижением накопления коллагена I в тощей кишке и костном мозге. Симвастатин также предотвращал радиационно-индуцированный адипогенез в костном мозге и обеспечивал радиозащиту клеток ниши в костном мозге [24]. Описанные выше радиомитигаторы представлены в таблице 2.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Разработка и клиническое применение эффективных радиозащитных средств сталкиваются с рядом фундаментальных проблем, которые ограничивают их широкое использование.

Наиболее серьезным ограничением для классических синтетических радиопротекторов является обратная зависимость между их эффективностью и токсичностью. У большинства радиопротекторов узкое терапевтическое окно: чем выше доза препарата, необходимая для достижения значимого коэффициента защиты от радиации, тем выше риск серьезных побочных эффектов. Амифостин, считающийся «золотым стандартом», вызывает дозозависимую гипотензию, тошноту, рвоту и нефротоксичность, что требует тщательного мониторинга состояния пациентов и ограничивает его применение в клинической практике. Кроме того, для достижения максимального радиозащитного эффекта требуются дозы, приближающиеся к максимально переносимым, что делает риск развития побочных реакций неприемлемо высоким для использования, особенно профилактического.

Следующим ограничением является отсутствие селективности. Подавляющее большинство

радиопротекторов (как синтетических, так и природных) защищают все клетки организма, включая злокачественные. Это создает парадоксальную ситуацию, когда защита здоровых тканей от побочных эффектов лучевой терапии может нивелировать ее основной терапевтический эффект, потенциально способствуя выживанию опухолевых клеток и снижая выживаемость пациентов.

Основное направление исследований — разработка стратегий селективной защиты нормальных тканей. Наиболее перспективным подходом является таргетная доставка протекторов с использованием наночастиц, функционализированных лигандами к специфическим рецепторам, экспрессирующимся преимущественно в здоровых тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ современных научных данных позволяет констатировать, что проблема защиты от ионизирующего излучения остается чрезвычайно актуальной и сложной задачей для радиобиологии и медицины. Несмотря на многолетние исследования, идеальный радиозащитный препарат, сочетающий высокую эффективность, безопасность и удобство применения, до сих пор не создан.

Литература

- Lu Z, et al. Deciphering the Biological Effects of Radiotherapy in Cancer Cells. *Biomolecules*. 2022;12 (9): 1167.
- Martin OA, Martin RF. Cancer Radiotherapy: Understanding the Price of Tumor Eradication. *Front Cell Dev Biol. Frontiers Media SA*. 2020; 8: 261.
- Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(5): 437–454.
- Ferraiolo DM, Veitz-Keenan A. Insufficient evidence for interventions to prevent dry mouth and salivary gland dysfunction post head and neck radiotherapy. *Evid Based Dent*. 2018; 19(1): 30–31.
- Fischer N, Seo E-J, Efferth T. Prevention from radiation damage by natural products. *Phytomedicine*. 2018; 47: 192–200.
- Mun G-I, et al. Pharmacology of natural radioprotectors. *Arch Pharm Res*. 2018; 41(11): 1033–1050.
- Serrelli G, Deiana M. *In vivo* formed metabolites of polyphenols and their biological efficacy. *Food Funct*. 2019; 10(11): 6999–7021.
- Seifter E, et al. Role of vitamin A and β carotene in radiation protection: relation to antioxidant properties. *Pharmacol Ther*. 1988; 39(1–3): 357–365.
- YAMAMOTO T, et al. Pretreatment with Ascorbic Acid Prevents Lethal Gastrointestinal Syndrome in Mice Receiving a Massive Amount of Radiation. *J Radiat Res*. 2010; 51(2): 145–156.
- Srinivasan V, Weiss JF. Radioprotection by vitamin E: Injectable vitamin E administered alone or with WR-3689 enhances survival of irradiated mice. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 1992; 23(4): 841–845.
- Hosseinmehr SJ. The protective effects of trace elements against side effects induced by ionizing radiation. *Radiat Oncol J*. 2015; 33(2): 66.
- Petkau A, Chelack WS, Pleskach SD. Protection by superoxide dismutase of white blood cells in X-irradiated mice. *Life Sci*. 1978; 22(10): 867–881.
- Zetner D, Andersen L, Rosenberg J. Melatonin as Protection Against Radiation Injury: A Systematic Review. *Drug Res*. 2016; 66(6): 281–296.
- Obrador E, et al. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. *Biomedicines*. 2020; 8(11): 461.
- Kim K, et al. High-Throughput Screening Identifies Two Classes of Antibiotics as Radioprotectors: Tetracyclines and Fluoroquinolones. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15(23): 7238–7245.
- Pospíšil M, et al. Elevation of Extracellular Adenosine Induces Radioprotective Effects in Mice. *Radiat Res*. 1993; 134(3): 323.
- Pospíšil M, et al. Radioprotection of Mouse Hemopoiesis by Dipyridamole and Adenosine Monophosphate in Fractionated Treatment. *Radiat Res*. 1995; 142(1): 16.
- Hofer M, et al. Adenosine A₃ receptor agonist acts as a homeostatic regulator of bone marrow hematopoiesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007; 61(6): 356–359.
- Singh VK, Romaine PLP, Seed TM. Medical Countermeasures for Radiation Exposure and Related Injuries. *Health Phys*. 2015; 108(6): 607–630.
- Xu L, et al. Transforming growth factor β 3 attenuates the development of radiation-induced pulmonary fibrosis in mice by decreasing fibrocyte recruitment and regulating IFN- γ /IL-4 balance. *Immunol Lett*. 2014; 162(1): 27–33.
- Hofer M, et al. A Single Dose of an Inhibitor of Cyclooxygenase 2, Meloxicam, Administered Shortly after Irradiation Increases Survival of Lethally Irradiated Mice. *Radiat Res*. 2011; 176(2): 269–272.
- Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; 5(1): 15–29.
- Davis TA, et al. Timing of captopril administration determines radiation protection or radiation sensitization in a murine model of total body irradiation. *Exp Hematol*. 2010; 38(4): 270–281.
- Bajaj MS, Ghode SS, Kulkarni RS, Limaye LS, Kale VP. Simvastatin improves hematopoietic stem cell engraftment by preventing irradiation-induced marrow adipogenesis and radio-protecting the niche cells. *Haematologica*. 2015; 100(8): e323–7.

References

1. Lu Z, et al. Deciphering the Biological Effects of Radiotherapy in Cancer Cells. *Biomolecules*. 2022;12 (9): 1167.
2. Martin OA, Martin RF. Cancer Radiotherapy: Understanding the Price of Tumor Eradication. *Front Cell Dev Biol. Frontiers Media SA*. 2020; 8: 261.
3. Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(5): 437–454.
4. Ferraiolo DM, Veitz-Keenan A. Insufficient evidence for interventions to prevent dry mouth and salivary gland dysfunction post head and neck radiotherapy. *Evid Based Dent*. 2018; 19(1): 30–31.
5. Fischer N, Seo E-J, Efferth T. Prevention from radiation damage by natural products. *Phytomedicine*. 2018; 47: 192–200.
6. Mun G-I, et al. Pharmacology of natural radioprotectors. *Arch Pharm Res*. 2018; 41(11): 1033–1050.
7. Serreli G, Deiana M. *In vivo* formed metabolites of polyphenols and their biological efficacy. *Food Funct*. 2019; 10(11): 6999–7021.
8. Seifter E, et al. Role of vitamin A and β carotene in radiation protection: relation to antioxidant properties. *Pharmacol Ther*. 1988; 39(1–3): 357–365.
9. YAMAMOTO T, et al. Pretreatment with Ascorbic Acid Prevents Lethal Gastrointestinal Syndrome in Mice Receiving a Massive Amount of Radiation. *J Radiat Res*. 2010; 51(2): 145–156.
10. Srinivasan V, Weiss JF. Radioprotection by vitamin E: Injectable vitamin E administered alone or with WR-3689 enhances survival of irradiated mice. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 1992; 23(4): 841–845.
11. Hosseinimehr SJ. The protective effects of trace elements against side effects induced by ionizing radiation. *Radiat Oncol J*. 2015; 33(2): 66.
12. Petkau A, Chelack WS, Pleskach SD. Protection by superoxide dismutase of white blood cells in X-irradiated mice. *Life Sci*. 1978; 22(10): 867–881.
13. Zetner D, Andersen L, Rosenberg J. Melatonin as Protection Against Radiation Injury: A Systematic Review. *Drug Res*. 2016; 66(6): 281–296.
14. Obrador E, et al. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. *Biomedicines*. 2020; 8(11): 461.
15. Kim K, et al. High-Throughput Screening Identifies Two Classes of Antibiotics as Radioprotectors: Tetracyclines and Fluoroquinolones. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15(23): 7238–7245.
16. Pospíšil M, et al. Elevation of Extracellular Adenosine Induces Radioprotective Effects in Mice. *Radiat Res*. 1993; 134(3): 323.
17. Pospíšil M, et al. Radioprotection of Mouse Hemopoiesis by Dipyridamole and Adenosine Monophosphate in Fractionated Treatment. *Radiat Res*. 1995; 142(1): 16.
18. Hofer M, et al. Adenosine A3 receptor agonist acts as a homeostatic regulator of bone marrow hematopoiesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007; 61(6): 356–359.
19. Singh VK, Romaine PLP, Seed TM. Medical Countermeasures for Radiation Exposure and Related Injuries. *Health Phys*. 2015; 108(6): 607–630.
20. Xu L, et al. Transforming growth factor β 3 attenuates the development of radiation-induced pulmonary fibrosis in mice by decreasing fibrocyte recruitment and regulating IFN- γ /IL-4 balance. *Immunol Lett*. 2014; 162(1): 27–33.
21. Hofer M, et al. A Single Dose of an Inhibitor of Cyclooxygenase 2, Meloxicam, Administered Shortly after Irradiation Increases Survival of Lethally Irradiated Mice. *Radiat Res*. 2011; 176(2): 269–272.
22. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; 5(1): 15–29.
23. Davis TA, et al. Timing of captopril administration determines radiation protection or radiation sensitization in a murine model of total body irradiation. *Exp Hematol*. 2010; 38(4): 270–281.
24. Bajaj MS, Ghode SS, Kulkarni RS, Limaye LS, Kale VP. Simvastatin improves hematopoietic stem cell engraftment by preventing irradiation-induced marrow adipogenesis and radio-protecting the niche cells. *Haematologica*. 2015; 100(8): e323–7.

МНЕМОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДОВ ТИМУСА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Н. М. Киселева¹ ✉, А. Г. Королев², А. Н. Иноземцев², Б. К. Романов¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

В обзоре представлены работы, проведенные на кафедре ВНД МГУ им. М. В. Ломоносова с 2009 по 2020 год и посвященные вопросу взаимодействия работы иммунной и нервной систем в регуляции процессов обучения и памяти. Все эксперименты проводились на крысах Wistar. Исследовали действие пептидных препаратов (тактивина и тимозина фракции 5) и гормона тимуса тималина на выработку условных рефлексов: активного избегания (УРАИ), пассивного избегания (УРПИ) и пищедобывательного рефлекса (ПУР) как в норме, так и при некоторых патологических состояниях (тимэктомии, старении, нейротоксическом воздействии тяжелых металлов и метилфенилтетрагидропиридина (МФТП)). Во всех исследованиях пептиды тимуса продемонстрировали положительные эффекты на когнитивные функции. В норме они ускоряли выработку УРАИ и ПУР, а также на их фоне отмечалось более длительное сохранение памятного следа в модели УРПИ. После тимэктомии наблюдалось восстановление способности к выработке условных рефлексов, утраченной после операции. Также восстанавливались когнитивные функции у крыс в возрасте 18–24 месяцев и при нейротоксических воздействиях. Таким образом, регуляторные эффекты пептидов тимуса выходят далеко за пределы работы иммунной системы, а тимус не только выполняет важную роль в работе иммунной системы, но и принимает участие в процессах обучения и памяти совместно с различными структурами центральной нервной системы.

Ключевые слова: память, условные рефлексы, тимус, тималин, тактивин, 5-я фракция тимозина

Вклад авторов: Н. М. Киселева — разработка концепции, проведение экспериментов, описанных в обзоре, написание обзора; А. Г. Королев — проведение экспериментов, описанных в обзоре, обсуждение результатов; А. Н. Иноземцев — научное руководство проектом, обсуждение результатов; Б. К. Романов — курирование проекта, формальный анализ.

✉ **Для корреспонденции:** Нина Михайловна Киселева
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; kiseleva.67@mail.ru

Статья поступила: 19.01.2026 **Статья принята к печати:** 28.01.2026 **Опубликована онлайн:** 16.02.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.001

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MNEMOTROPIC EFFECTS OF THYMUS PEPTIDES IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Kiseleva NM¹ ✉, Korolev AG², Inozemtsev AN², Romanov BK¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The abstract presents the results of research that reported how immune and nervous systems collaborate to regulate learning and memory processes. The research was conducted by the Department of Higher Nervous Activity of Lomonosov Moscow State University from 2009 to 2020. Wistar rats served as experimental subjects. A study was made of the effect of thymic preparations such as tactivin, 5th fraction of thymosin and thymalin on production of conditioned reflexes (conditioned active avoidance reflex (CAAR), conditioned passive avoidance reflex (CPAR), conditioned food-procuring reflex (CFPR) both in normal and pathological conditions (thymectomy, aging, neurotoxic effect of heavy metals and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)). Research indicates that thymus peptides showed a positive effect on cognitive functions. In normal conditions, they enhanced production of CAAR and CFPR with a prolonged retention of the memory trace in the CPAR task. Thymectomy resulted in restoration of conditioned reflexes lost after surgery. Cognitive functions were also improved in 18–24-month-old rats and following neurotoxic exposure. Thus, thymus peptides exert broad regulatory effects beyond immunity. The thymus also communicates with the central nervous system (CNS), potentially influencing cognitive processes like learning and memory.

Keywords: memory, conditioned reflexes, thymus, thymalin, tactivin, 5th fraction of thymosin

Author contribution: Kiseleva NM — concept development, conducting experiments described in the review, writing the review; Korolev AG — conducting the experiments described in the review, discussing the results; Inozemtsev AN — scientific management of the project, discussion of the results; Romanov BK — project supervision, formal analysis.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nina M. Kiseleva
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia; kiseleva.67@mail.ru

Received: 19.01.2026 **Accepted:** 28.01.2026 **Published online:** 16.02.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.001

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Активное изучение совместной работы регулирующих систем (нервной, иммунной и эндокринной) привело к созданию нового направления медицины и биологии: нейроиммуноэндокринологии. Без слаженной работы этих систем невозможна адаптация организма к изменяющимся условиям. В 1936 г. Ганс Селье, выдвинув свою теорию стресса, подчеркивал, что в этом процессе принимают участие и различные железы — гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось и тимус. Однако

долгое время тимусу отдавалась роль зависимой от стресса железы, которая подвергается инволюции под действием гормонов коры надпочечников. Подавляющее большинство исследований ограничено описанием тимуса как органа лимфопоэза, при этом даже в иммунологии пептиды тимуса (ПТ) описаны крайне поверхностно, часто на основании исследований, проведенных в 70–80 годах прошлого века, и, в сравнении с описанием гормонов других органов, их можно смело назвать

terra incognita данной науки. Например, для основного гормона тимуса — тимулина, открытого в 1977 г., до сих пор нет подробного описания рецепторов, сопряженных с ними внутриклеточных каскадов и их локализации. По данным базы Pubmed, количество исследований, посвященных тимулину, исчезающе мало, что, вероятно, может быть отчасти объяснено возрастной инволюцией тимуса и сопутствующим снижением продукции его пептидов. В поле нейробиологии достаточно подробно изучены иннервация тимуса волокнами автономной нервной системы и их нейромедиаторное обеспечение, что позволило расширить знания о механизме влияния ЦНС на иммунные функции организма. При этом возможность регуляции ПТ функций ЦНС, в отличие от множества других гормонов, представлена разрозненными и единичными исследованиями. Пионерские работы в этом вопросе были выполнены отечественными авторами в конце 80-х годов и представлены несколькими краткими сообщениями, описывающими поведенческие и нейрофизиологические эффекты введения тимозина фракции 5 (ТФ5). У крыс при выработке пищевого рефлекса ТФ5 уменьшал латентный период побега к кормушке и «сместил латерализацию моторного контроля в сторону левого полушария», что проявлялось в росте числа пищевых движений правой лапой и левосторонних поворотов [1]. У кроликов внутрижелудочковое введение ТФ5 в малых концентрациях в головной мозг увеличивало число оборонительных реакций, а также уменьшало латентный период и порог их возникновения в ответ на кожный ноцицептивный раздражитель. Эффект не устранялся налоксоном. Увеличение концентрации ТФ5 привело к противоположному эффекту в виде подавления оборонительных реакций [2]. У павианов ТФ5 снижал агрессию, в то время как миелопептиды оказывали противоположный эффект [3]. У макаков-резусов ТФ5 увеличивал амплитуду вызванных потенциалов в соматосенсорной коре головного мозга в ответ на кинестетическую и ноцицептивную стимуляцию, но подавлял на тактильную [4]. На основании результатов авторы сделали вывод о вероятном алгезирующем действии ТП, однако новые работы других авторов показали анальгезирующие эффекты тимулина и его синтетического аналога при развитии воспаления [5].

Анализ литературы выявлял (и до сих пор продолжает выявлять) существенный пробел в представлениях о влиянии ПТ на электрофизиологические свойства нейронов, гомеостаз нейронов и глии, функциональное состояние головного мозга и психические функции. Это сделало актуальной задачей наши многолетние исследования по данной теме с упором на методики, позволяющие изучать процессы обучения и памяти лабораторных крыс на фоне введения иммунотропных препаратов. В ходе экспериментов было описано воздействие ПТ на память лабораторных грызунов, а также выдвинута оригинальная гипотеза о тимусе как органе стресс-лимитирующей системы [6–10], активность которого способна повышать устойчивость организма к нейротоксическим воздействиям [11], оказывает нейротропные и нейропротекторные эффекты [12–16]. Эти результаты особенно актуальны в связи со старением населения и ростом числа возрастных заболеваний ЦНС различной этиологии. Основные результаты нашего исследования были получены с 2009 по 2020 год на кафедре Высшей нервной деятельности МГУ им. М. В. Ломоносова [17–28].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования проводились на крысах Wistar весом 180–200 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде и 12-часовом цикле свет-темнота.

Перед экспериментами один раз в сутки (в одно и то же время) опытным животным внутрибрюшинно (в объеме 0,5 мл) вводили исследуемые пептиды в течение 5 дней: тимулин в дозе 0,15 мг/кг; препарат полипептидов тимуса (тактивин, Патент № 2112523, 1998 г., Россия) в дозе 0,5 мг/кг; препарат 5-й фракции тимозина (Hoffman-La Roche Inc., Nutley) в дозе 0,25 мкг/кг и полипептиды селезенки, полученные аналогичным для получения тактивина способом в Лаборатории молекулярной иммунологии и биохимии ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА России в дозе 0,5 мг/кг. В качестве эталонного препарата в группах сравнения вводили ноотропный препарат пирацетам в дозе 300 мг/кг, а контрольным животным — физиологический раствор.

Эксперименты проводили согласно принципам GLP (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009 и положения международной конвенции European Communities Council Directives, November 24, 1986, 86/609/EEC).

Описание методик мы приводим в сокращенном изложении.

Условный рефлекс пассивного избегания вырабатывали в стандартной двухкамерной установке (УРПИ) и модифицированной трехкамерной (мУРПИ). Стандартная камера для УРПИ состояла из двух отсеков — закрытого темного и стартового освещенного, разделенных между собой перегородкой с отверстием для перехода. В темном отсеке пол был электрифицированным и позволял наносить удары током (0,8 мА). Перед выработкой рефлекса и в дни последующих тестирований крысу помещали в светлый отсек спиной к отверстию, ведущему в темный отсек. В момент захода в темный отсек животное подвергалось ударам тока — до момента возврата в светлый отсек или через 5 с, если крыса не покидала темный [29]. Через 24 часа, 3 дня, одну и две недели после выработки УРПИ крысу снова помещали в светлый отсек и регистрировали латентный период (ЛП) захода в темный. Тест останавливали, когда животное входило в темный отсек камеры или через 180 с, если крыса не покидала светлый. В мУРПИ [21, 30] использовался тот же протокол обучения, но присутствовал дополнительный темный отсек, и таким образом освещенный отсек располагался посередине. Указанная модификация позволяла добавить пространственный компонент к формируемому следу памяти об ударе током, так как в стандартном исполнении не всегда очевидно, почему животное избегает удара током — из-за страха или снижения уровня тревоги и, как следствие, уменьшения избегания открытых ярко-освещенных пространств. Кроме того, в данной модификации можно дополнительно регистрировать выбор отсека. В данной установке также фиксировали ЛП захода в один из отсеков. Отсек, в котором крыса получала удар током, именовали «опасный», а в котором не получала — «безопасный» [29].

Условный рефлекс активного избегания (УРАИ) вырабатывали у крыс в челночной камере с электрифицированным полом. Через 10 с изолированного действия условного раздражителя (звук частотой 700 Гц) на пол подавался безусловный раздражитель —

электрический ток (0,7 мА) не более 10 с. Переход крысы в другую половину камеры во время действия тока (реакция избегания) приводил к прекращению действия обоих раздражителей. Если животное осуществляло переход только при действии условного раздражителя (реакция избегания), воздействие безусловного раздражителя не происходило, а звук выключался [31]. Выработка УРАИ осуществлялась ежедневно (по 25 предъявлений с межсигнальным периодом 30 с) в течение 7 дней до формирования устойчивого рефлекса. Критерием «обучения» считалось более 80% реакций избегания от числа предъявлений [29].

Пищедобывательный условный рефлекс (ПУР) вырабатывали по методике Т. А. Меринг (1988) [32]. После 12-часовой пищевой депривации животных помещали в установку для выработки рефлекса, которая представляла из себя камеру с отверстием в одной из стенок. С внутренней стороны камеры под отверстием находилась платформа, встав на которую животное могло получить корм из отверстия. Условным раздражителем являлось 15-секундное звучание тона частотой 400 Гц. За время подачи условного раздражителя животное должно было взять пищу (положительная реакция), в таком случае действие условного раздражителя прекращалось. Продолжительность выработки ПУР — 5 дней. Каждый опыт состоял из 11 предъявлений с межсигнальным периодом 60 с. Критерием выработки рефлекса считалось 80% положительных реакций [29].

Тимэктомия и ложную операцию проводили животным в возрасте трех недель. Каждая группа животных (с тимэктомией и ложнооперированных) была разделена на подгруппы. На следующий день крысам начинали внутрибрюшинно через день вводить или препараты ПТ (тактивин и тимулин), или физиологический раствор (контрольные животные). Спустя месяц после операции приступали к выработке УРАИ [22].

Статистическую обработку результатов проводили в компьютерной программе «Statistica 8.0» с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние препаратов тимуса на выработку условного рефлекса пассивного избегания

Методику выработки УРПИ используют в качестве базисной модели для оценки влияния веществ на формирование и воспроизведение памятного следа как в норме, так и при амнезии. Несколько серий экспериментов в 2011–2014 гг. показали [18, 20, 21], что у животных до формирования УРПИ ЛП захода в темный отсек во всех группах колебался в пределах от 2 до 6 с и статистически значимо не отличался. Воздействие безусловного раздражителя во всех группах вызывало многократное увеличение ЛП захода в темный отсек во всех группах по сравнению с ЛП до выработки УРПИ ($p < 0,001$), при этом животные, которым вводили ноотропный препарат сравнения (пирацетам) во все дни тестирования, не заходят в опасный отсек. Под действием ПТ (тактивина, 5-й фракции тимозина и тимулина) наблюдается статистически значимое увеличение ЛП через 1 и 2 недели по сравнению с контрольной группой, которой вводили физиологический раствор, а пептиды селезенки вызвали статистически значимое увеличение ЛП захода в темный отсек относительно контроля только через 24 часа и 3 дня [18, 20, 21]. В качестве иллюстрации данных эффектов приведены данные одного из экспериментов 2014 г. (табл. 1). Таким образом, на фоне полипептидов тимуса отмечается пролонгированное сохранение памятного следа, в то время как на фоне действия полипептидов селезенки наблюдалось быстрое угасание данного эффекта.

В модифицированной установке УРПИ (мУРПИ) крысы до выработки рефлекса быстро заходили в темный отсек, как и в стандартной модели. Также через сутки после выработки рефлекса наблюдали многократное статистически значимое увеличение ЛП захода в «опасный» отсек во всех группах ($p < 0,001$). В табл. 2 представлены данные одной из серий экспериментов 2014 г. На фоне препаратов ПТ (тактивина, тимулина и 5-й фракции тимозина) и препарата сравнения пирацетама наблюдалось

Таблица 1. ЛП входа животных в темный отсек после стандартной выработки УРПИ

Временные точки	Латентный период заходов животных в темный отсек, с					
	Группа с тактивинном	Группа с тимулином	Группа с 5-й фракцией тимозина	Группа с пептидами селезенки	Группа контроля	Группа с пирацетамом
До выработки УРПИ	3,1 + 0,5	3,3 + 0,7	3,5 + 0,5	4,2 + 0,8	3,2 + 0,5	2,8 + 0,3
24 часа	138,3 + 4,5 [^]	139,0 + 4,6 [^]	137,8 + 2,8 [^]	150,4 + 1,3 ^{^*}	130,2 + 3,5 [^]	180,0 ^{^*}
3 дня	118,3 + 3,4	126,3 + 0,5 [*]	117,4 + 3,1	116,3 + 2,1	111,7 + 1,8	180,0 [*]
1 неделя	120,3 + 0,5 [*]	120,3 + 0,8 [*]	119,1 + 1,2 [*]	109,0 + 0,7	108,3 + 2,5	180,0 [*]
2 недели	120,5 + 2,2 [*]	121,2 + 0,3 [*]	120,0 + 1,5 [*]	100,3 + 1,1	100,3 + 1,3	180,0 [*]

Примечания: n (в каждой группе) = 20; [^] — $p < 0,001$ относительно ЛП до выработки УРПИ; * — $p < 0,05$ относительно контроля.

Таблица 2. ЛП заходов животных в «опасный» отсек после выработки УРПИ в модифицированной установке

Временные точки	Латентный период заходов животных в темный отсек, с					
	Группа с тактивинном	Группа с тимулином	Группа с 5-й фракцией тимозина	Группа с пептидами селезенки	Группа контроля	Группа с пирацетамом
До выработки УРПИ	3,8 + 0,6	3,1 + 0,5	3,3 + 0,6	4,6 + 0,5	5,4 + 0,8	2,8 + 0,3
24 часа	146,5 + 2,7 ^{^*}	158,3 + 3,5 ^{^*}	145,3 + 2,5 ^{^*}	138,3 + 4,5 ^{^*}	60,1 + 9,2 [^]	180,0 ^{^*}
3 дня	139,4 + 1,5 [*]	147,8 + 0,8 [*]	139,2 + 3,3 [*]	106,5 + 1,9 [*]	58,7 + 5,5	180,0 [*]
1 неделя	128,5 + 3,3 [*]	130,7 + 1,3 [*]	127,6 + 2,6 [*]	60,0 + 4,6	46,6 + 6,1	180,0 [*]
2 недели	125,7 + 2,8 [*]	130,1 + 3,3 [*]	124,4 + 6,1 [*]	56,6 + 3,7	46,3 + 1,2	167,4+3,2 [*]

Примечания: n (в каждой группе) = 20; [^] — $p < 0,001$ относительно ЛП до выработки мУРПИ; * — $p < 0,05$ относительно контроля.

статистически значимое увеличение ЛП захода в опасный отсек относительно ЛП животных контрольной группы на протяжении всего периода наблюдений (табл. 2). На фоне полипептидов селезенки, как и в опытах с применением стандартной модели УРПИ, статистически значимое увеличение ЛП захода в «опасный» темный отсек наблюдалось только в первые три дня.

Был также проведен анализ влияния препаратов на выбор «безопасного» темного отсека (в котором животное при выработке рефлекса не получало удар током) в модифицированной установке УРПИ. На фоне препаратов ПТ и стандартного ноотропного препарата (пирацетама) животные предпочитали заходить в «безопасный» темный отсек, в то время как у животных контрольной группы этот эффект не наблюдался [21].

Результаты анализа оценки эффектов ПТ позволяют сделать заключение о достижении длительного мнемоторного действия пептидов при выработке УРПИ как в стандартной, так и в модифицированной установках. По сравнению с формированием временной связи между экспериментальной обстановкой и током в стандартной модели УРПИ, в модифицированной установке присутствует более сложная задача: запоминание места воздействия тока, пространственная дифференцировка и выбор безопасного отсека. Успешное решение этой задачи животными на фоне действия полипептидов тимуса дает основание говорить о наличии ноотропной активности у ПТ, связанной с пространственной памятью [29].

Влияние препаратов тимуса на выработку условного рефлекса активного избегания

Выработка УРАИ у животных опытных групп, получавших ПТ и пирацетам, происходила быстрее, чем в контрольной группе и на фоне пептидов селезенки [8, 17–20, 33, 34]. На рисунке 1 представлены результаты одного из экспериментов 2017 г., подтверждающие данный тезис.

Помимо ускорения формирования рефлекса полипептиды тимуса уменьшали ЛП перехода через отверстие на фоне действия условного раздражителя во все дни эксперимента. Также стоит отметить, что в межсигнальном периоде у крыс, получавших ПТ или

пирацетам, наблюдались элементы исследовательской активности и они предпочитали находиться возле отверстия в перегородке или в центре камеры, в то время как контрольные животные находились неподвижно далеко от отверстия, предпочитая углы камеры [22].

Влияние пептидов тимуса на выработку пищевого условного рефлекса

Результаты выработки ПУР были аналогичны [25, 35] выработке рефлексов с отрицательным подкреплением и при внутрибрюшинном [19, 25], и при интраназальном [36] способах введения.

На рисунке 2 представлены полученные результаты оценки динамики выработки ПУР на фоне введения тимулина у животных разного возраста.

Таким образом, исследуемые ПТ (тактивин, 5-я фракция тимозина и тимулин) по своим эффектам в различных методиках выработки условных рефлексов, как с отрицательным, так и с положительным подкреплением, аналогичны действию ноотропного препарата пирацетам, что может указывать на возможное наличие у них мнемоторных свойств.

Влияние пептидов тимуса на восстановление способности к выработке условных рефлексов у тимэктомизированных крыс

Доказательством участия тимуса в процессах обучения являются последствия тимэктомии. Тимэктомию проводили у трех недельных крысят, для коррекции состояния в дальнейшем им вводили в течение месяца ПТ [22, 26, 37, 38] и через месяц приступали к выработке условных рефлексов. У ложнопериоперированных животных не было изменений в выработке условных рефлексов. У животных после тимэктомии выработать условные рефлексы не удалось ни в одной из серий экспериментов, в то время как при коррекции состояния после тимэктомии пептидными препаратами тимуса или тимулином способность к обучению восстанавливалась в полном объеме, как при выработке УРАИ, так и при выработке ПУР. Динамику выработки условных рефлексов после тимэктомии оценивали в экспериментах 2018–2019 гг. Животным

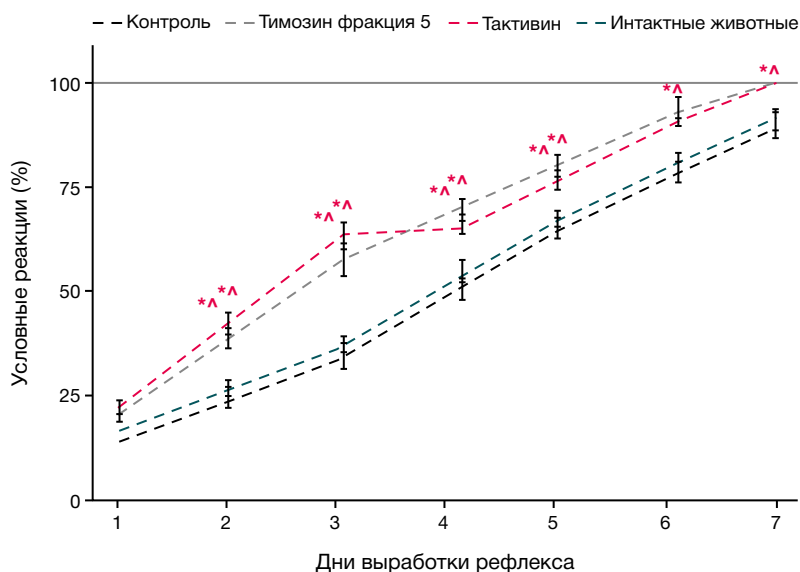


Рис. 1. Выработка УРАИ: n (в каждой группе) = 10; * — $p < 0,05$ относительно контроля, Δ — $p < 0,05$ относительно интактных животных

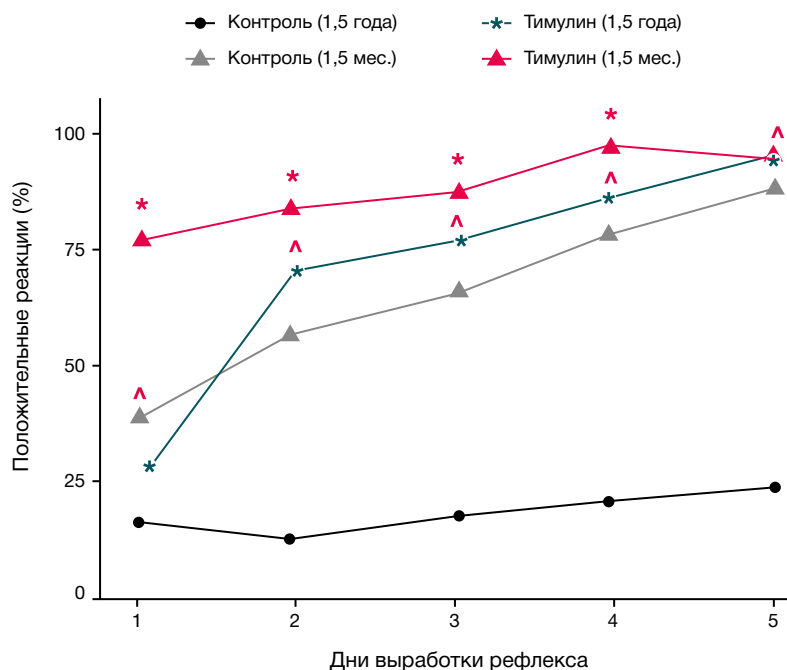


Рис. 2. Выработка пищевого условного рефлекса у крыс различного возраста; n (в каждой группе) = 25; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (1,5 месяца), Δ — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (1,5 года)

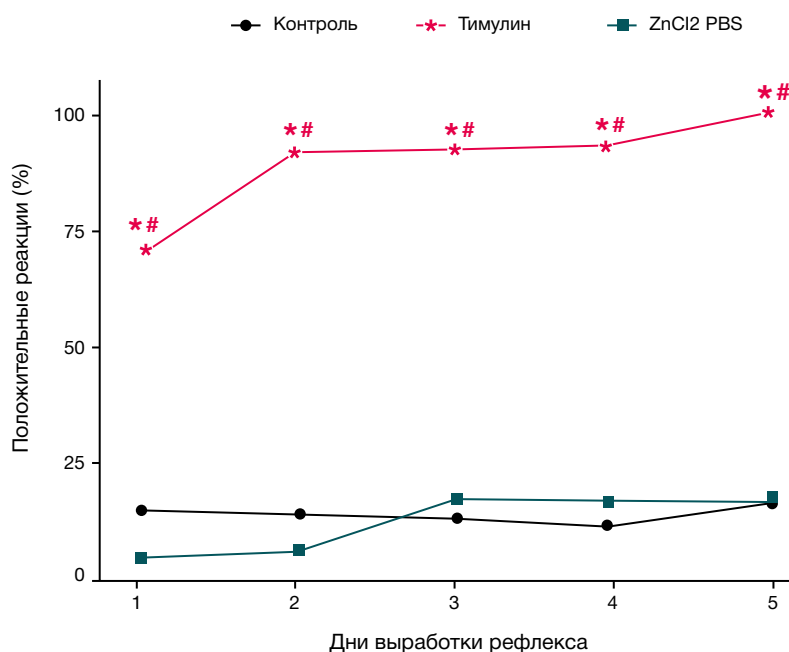


Рис. 3. Выработки пищевого условного рефлекса на тон у тимэктомизированных животных; n (в каждой группе) = 15; * — $p < 0,05$ относительно контроля; # — $p < 0,05$ относительно $ZnCl_2$ в PBS

первой контрольной группы с тимэктомией вводили физиологический раствор, животным второй контрольной группы с тимэктомией вводили также внутривенно 0,05% раствор $ZnCl_2$ в PBS (используем в качестве растворителя тимулина). Как показано на рисунках 3 и 4, выработать условные рефлексы у животных контрольных групп не удалось, в то время как тимулин привел к полному восстановлению процессов обучения как с положительным (рис. 3), так и с отрицательным (рис. 4) подкреплением.

Снижение способности к обучению при тимэктомии уже было показано ранее на мышах [39–41], однако в этих работах не проводилась коррекция данного состояния ПТ. В наших работах [22, 26, 37, 38] показано, что пептидные

препараты тимуса и тимулин устраняют нарушения когнитивных функций, вызванные тимэктомией.

Влияние пептидов тимуса на восстановление способности к выработке условных рефлексов при старении и нейротоксическом воздействии

Восстановление обучения крыс под действием ПТ происходило не только после тимэктомии, но и при старении и различных нейротоксических воздействиях.

Эксперименты на старых животных (крысы 18–24 мес.) показали, что старение приводило к ухудшению формирования условных рефлексов, как с положительным,

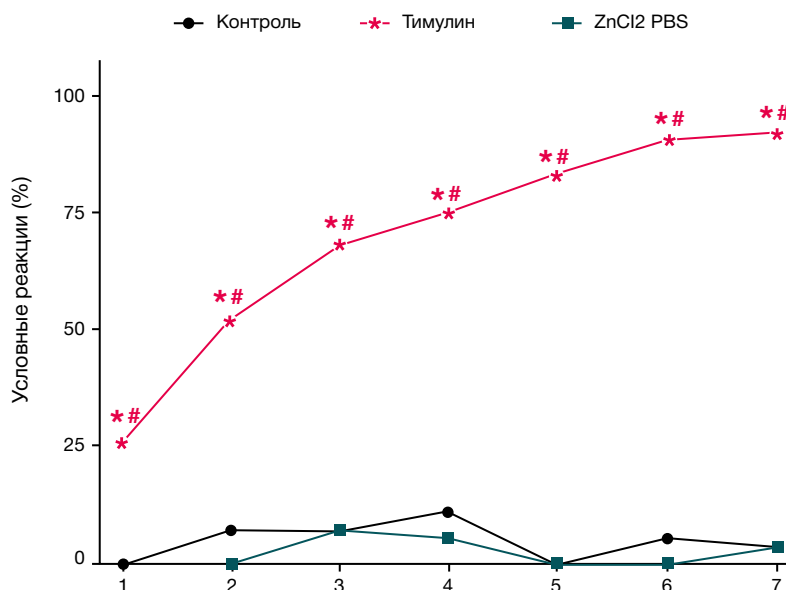


Рис. 4. Выработка УРАИ у тимэктомированных животных: n (в каждой группе) = 15; * — $p < 0,05$ относительно контроля; # — $p < 0,05$ относительно $ZnCl_2$ в PBS

так и с отрицательным подкреплением. ПТ способствовали восстановлению способности к обучению у животных этой возрастной группы [23–25]. Также показано, что ПТ препятствуют нейротоксическому влиянию на обучение и память, как при интоксикации тяжелыми металлами [11], так и при однократном интраназальном введении нейротоксина метилфенилтетрагидропиридина (МФТП) [24, 28].

Возможные механизмы действия пептидов тимуса на ЦНС

1. Есть основания рассматривать тимус как часть опиоидной системы организма, регулирующей физиологическую и психическую реакцию на стресс. ПТ, в частности тактивин и тимулин, обладают анальгетической активностью, которая блокируется антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном [42]. Показано, что компоненты тимозина фракции 5 содержат лиганды, аналогичные β -эндорфину и мет-энкефалину, а также способны связываться с соответствующими рецепторами нервных клеток головного мозга [43], а тимэктомия приводит к снижению уровня β -эндорфина в крови [44]. На данный момент хорошо известно, что опиоидные пептиды оказывают выраженные мнотропные эффекты, оказывая влияние на системы кратковременной и долговременной памяти, а также вовлечены в работу систем подкрепления и мотиваций, способны изменять активность ацетилхолинергических и дофаминовых нейронов головного мозга, влияя на развитие патологических пристрастий.
2. ПТ обладают противовоспалительными эффектами, заключающимися в ингибировании провоспалительных каскадов и снижении продукции провоспалительных цитокинов, что показано в том числе с использованием животных моделей рассеянного склероза и системного воспаления, вызванного введением ЛПС [45, 46]. В нейроиммунологии воспаление в ЦНС рассматривается как одно из центральных звеньев в патогенезе тревожности и депрессии, нарушений памяти и нейродегенеративных заболеваний. Введение ЛПС является провоспалительной моделью депрессивно-подобного состояния у грызунов, которое может быть скорректировано в том числе эндогенными пептидами. Также в нескольких работах показано, что ПТ способны влиять на активность макрофагов [47]. Возможно, и активированная по провоспалительному фенотипу микроглия также могла бы рассматриваться в качестве мишени ПТ. Рассмотренные анальгетические эффекты ТФ5, тимулина и его синтетического аналога могут быть опосредованы обоими механизмами одновременно. Ноцицепция связана в том числе и с ацетилхолинергической передачей, в частности, с активацией никотинового рецептора-альфа7 субтипа, которые могут быть потенцированы пептидным аналогом тимулина [48]. Данный субтип рецепторов также критически значим для памяти и когнитивных функций, поэтому воздействие на него в ЦНС могло бы объяснить мнотропные эффекты ПТ [49–51].
3. Мнотропное действие ПТ сходно с ноотропными препаратами [52]. Удаление тимуса в ходе тимэктомии оказывает отрицательный мнотропный эффект, снижая способность к обучению и памяти [40, 41, 53]. При этом выявляются изменения в балансе катехоламинов головного мозга. Тимэктомия привела к снижению концентрации норадреналина в коре, обонятельных луковицах, стриатуме, миндалине и гипоталамусе. В обонятельных луковицах также происходило снижение дофамина, а во фронтальной коре 5-гидрокситриптамина [53, 54]. В работах Zhang Y, Saito H, Nishiyama N. (1994) было показано, что у тимэктомированных животных нарушаются процессы обучения [40], позднее этот же коллектив вновь подтвердил свои данные [39, 41].
У животных без тимэктомии на фоне ПТ происходит статистически значимое увеличение уровня норадреналина во фронтальной коре, гипоталамусе и стриатуме; дофамина — в гипоталамусе,

серотонина — во фронтальной коре, миндалине и стриатуме [55, 56]. Данные нейрохимические изменения имеют противоположную направленность относительно изменений, описанных у тимэктомированных животных [53, 54]. В то же время у животных без обучения внутрижелудочковое введение тимулина привело к снижению уровней НА и ДА в гипоталамусе и росту уровня серотонина (5-НТ) в среднем мозге [57].

- Полученный у тимэктомированных животных профиль моноаминов имеет сходство с балансом нейромедиаторов в моделях депрессии у грызунов, в том числе и после введения ЛПС [58, 59]. Данные нарушения также могут быть связаны с нарушением в работе опиоидной системы и активацией провоспалительных каскадов. Процессы обучения и памяти связаны с цитокинами и каскадами, которые находятся под контролем в том числе и тимуса [47, 60].
- Исходя из имеющихся данных, наиболее вероятной мишенью для ПТ в головном мозге является гипоталамус [61], различные отделы которого вовлечены в формирование оборонительных и пищевых инструментальных рефлексов [62], контролируют различные когнитивные функции [63, 64]. В упомянутой выше работе введение ТФ5 снижало внутривидовую агрессию павианов, что может быть связано с воздействием ПТ на гипоталамические центры агрессии. Внутривидовая агрессия регулируется активностью как медио-вентрального, так и латерального гипоталамуса [65], причем активность последнего повышается на фоне дефицита глюкокортикоидов. Связь ТП и гипоталамуса также прослеживается и в ранних работах с тимэктомией на макаках, у которых операция снижала секрецию АКТГ и кортизола [44], а введение ТФ5 стимулировало выработку АКТГ и кортикостерона/кортизола [66].

Литература

- Добрынин В. П., Федан В. А., Орбачевская И. Ю. Влияние тимозина и В-активина на латерализацию сенсомоторного контроля у крыс. *Бюлл. exper. биол. мед.* 1989; 8: 139–142.
- Орбачевская И. Ю., Федан В. А., Добрынин В. П. Изменение активности нейронов вентралиальной области гипоталамуса при действии тимозина. *Докл. АН СССР.* 1989; 2: 500–503.
- Федан В. А., Войт Н. А., Захарова Л. А. и др. Разнонаправленные изменения зоосоциального поведения у павианов гамадрилов при введении медиаторов клеточного и гуморального иммунитета — тимозина и миелопептидов. *Докл. АН СССР.* 1989; 307(4): 1013–1015.
- Федан В. А., Саканделидзе О. Г., Урманчева Т. Г. и др. Влияние тимозина на передачу афферентных сигналов в соматосенсорной системе макак-резусов. *Докл. АН СССР.* 1987; 292(4): 1010–1012.
- Safieh-Garabedian B, Nomikos M, Saadé N. Targeting inflammatory components in neuropathic pain: The analgesic effect of thymulin related peptide. *Neurosci Lett.* 2019; 702: 61–65. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.11.041
- Киселева Н. М., Арион В. Я., Зимица И. В., Москвина С. Н., Иноземцев А. Н. Тимус и стресс-лимитирующая система. *Аллергология и иммунология.* 2009; 10(3): 365–367.
- Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2010; 3: 13–20.
- Киселева Н. М., Новоселецкая А. В., Иноземцев А. Н., Зимица И. В., Арион В. Я. Пептиды тимуса в регуляции стресса. *Медицинский академический журнал.* 2013; 13(3): 64–70. DOI: 10.17816/MAJ13364-70
- Korolev AG, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Stress-protective action of thymus peptides concerning aging rats. *Medical academic journal.* 2019; 19(S): 170–172. Режим доступа URL: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/19383> (дата обращения 09.01.2026).
- Павлов Д. А., Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н., Зимица И. В., Арион В. Я. Влияние пептидов тимуса на эмоциональный стресс у тимэктомированных животных. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* 2014; 16(4): 68–71.
- Иноземцев А. Н., Бокиева С. Б., Крючкова А. В., Киселева Н. М., Белова О. В., Москвина С. Н. и др. Иммунотропный препарат тактивин противодействует нейротоксическому влиянию тяжелых металлов на обучение и память у крыс. *Российский иммунологический журнал.* 2011; 5(14) (3–4): 274–278.
- Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Meng Y, Zhang ZG, Morris DC et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin beta4 treatment initiated 6 hours post injury following traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg.* 2012; 116(5): 1081–1092. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111729
- Xiong Y, Mahmood A, Meng Y, Zhang Y, Zhang ZG, Morris DC et al. Treatment of traumatic brain injury with thymosin beta4 in rats. *J Neurosurg.* 2011; 114(1): 102–115. DOI: 10.3171/2010.4.JNS10118
- Morris DC, Chopp M, Zhang L, Zhang ZG. Thymosin beta4: A candidate for treatment of stroke? *Ann NY Ac ad Sci.* 2010; 1194: 112–117. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05469.x
- Morris DC, Chopp M, Zhang L, Lu M, Zhang ZG. Thymosin beta4 improves functional neurological outcome in a rat model of embolic

ВОПРОСЫ И БЕЛЫЕ ПЯТНА

Стоит принять во внимание, что доказательная база в отношении достоверности наших рассуждений о вероятных механизмах влияния ПТ на ЦНС пополняется крайне медленно и предполагает ряд допущений. Предстоит выяснить, оказывают ли ПТ прямое действие на нервную ткань или опосредованы иными механизмами, например синтезом цитокинов нервными клетками, эндотелием сосудов или глией? Существуют ли и если «да», то где локализованы, рецепторы к ПТ в ЦНС? Какую роль играет внетимическая продукция ПТ в реализации адаптивного ответа организма на стрессирующие факторы различной природы (тяжелые металлы, травмы, психоэмоциональный стресс и т.д.)? Исключается ли тимус с возрастом из стресс-лимитирующей системы? Затрагивает ли инволюция тимуса функции ЦНС и связана ли она с развитием каких-либо возрастных нейродегенеративных заболеваний?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные данные, можно предположить, что в основе мнемотропного действия пептидов тимуса может лежать изменение активности различных ядер гипоталамуса, активность которых регулируется двумя путями: 1) непосредственным влиянием пептидов тимуса на центральные рецепторы с последующим развитием опиоидно-подобных эффектов; 2) опосредовано через цитокиновые каскады. Таким образом, тимус, продуцируя свои полипептиды, в частности тимулин, не только выполняет важную роль в регуляции иммунной системы, но и принимает активное участие в формировании когнитивных функций, и поддержании гомеостаза ЦНС, в первую очередь на ранних этапах развития, когда активно формируются синаптические связи и механизмы регуляции стресса.

- stroke. *Neuroscience*. 2010; 169(2): 674–682. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.017
16. Reggiani PC, Morel GR, Cónsole GM, Barbeito CG, Rodriguez SS, Brown OA et al. The Thymus–Neuroendocrine Axis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1153: 98–106. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03964.x
 17. Киселева Н. М., Новоселецкая А. В., Зимина И. В., Москвина С. Н., Иноземцев А. Н., Арион В. Я. и др. Влияние тактивина на поведение и обучение крыс. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2010; 1: 23–26.
 18. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н., Белова О. В., Зимина И. В., Арион В. Я. Мнемотропные свойства иммунокорректирующего препарата тимуса тактивина. *Аллергология и иммунология*. 2011; 12(3): 255–257.
 19. Киселева Н. М., Новоселецкая А. В., Воеводина Е. Б., Козлов И. Г., Иноземцев А. Н. Количественная оценка обучения и памятного следа при изучении мнемотропных свойств иммуностимулирующих препаратов. *Бюлл. эксперимент. биол. и мед.* 2012; 154(2): 233–6. DOI: 10.1007/s10517-012-1920-4
 20. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Inozemtsev AN, Belova OV, Arion VJa. Mnemotropic effect of thymus preparations on formation of conditioned responses with negative reinforcement in rats. In: *European Science and Technology [Text]: materials of the VI international research and practice conference, Munich, December 27th–28th, 2013/ publishing office Vela Verlag Waldkraiburg — Munich — Germany*. 2013; 1: 52–55.
 21. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Белова О. В., Зимина И. В., Москвина С. М., Быстрова О. В. и др. Влияние иммуноактивных препаратов на формирование условного рефлекса пассивного избегания. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2014; 7–8: 25–29. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1106
 22. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Зимина И. В., Быстрова О. В., Белова О. В., Иноземцев А. Н. и др. Препарат полипептидов тимуса тактивин восстанавливает обучение и память у тимэктомизированных крыс. *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 2015; 159(5): 580–583.
 23. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Пептиды тимуса: мнемотропные свойства в норме и при старении. *Электронный научно-образовательный Вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(1): 6–11.
 24. Королев А. Г., Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Пептиды тимуса ускоряют процесс обучения и памяти при болезни Паркинсона у крыс различного возраста. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(10): 24–28.
 25. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Влияние гормона тимуса тимулина на формирование пищевого условного рефлекса у крыс различного возраста. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2016; 18(12): 40–45.
 26. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Влияние гормона тимуса тимулина на восстановление обучения и памяти у тимэктомизированных животных. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11(1): 79–83. Режим доступа URL: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/95> (дата обращения 09.01.2026).
 27. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Изучение условного рефлекса пассивного избегания в трехкамерной установке: эффект пираретама, диазепамы и тактивина// Ж-л научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20(9): 108–115. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-9
 28. Королев А. Г., Новоселецкая А. В., Киселева Н. М. Возможность коррекции пептидами тимуса нарушений обучения на модели паркинсоноподобного синдрома. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6): 310–315. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-6-310-315
 29. Киселева Н. М. Пептиды тимуса и их роль в регуляции стресса: диссертация ... доктора биологических наук: 03.03.01, 14.03.06. М., 2013.
 30. Иноземцев А. Н., Бельник А. П., Островская Р. У. Изучение условного рефлекса пассивного избегания в модифицированной трехкамерной установке. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007; 70 (2): 67–69.
 31. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991; 175–189.
 32. Меринг Т. А. Условнорефлекторная деятельность в процессе старения у белых крыс. *Журн. высш. нервн. деят.* 1988; 38(4): 667–673.
 33. Киселева Н. М., Новоселецкая А. В. Влияние иммуностимулирующих препаратов на процессы обучения и памяти. V Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». М.: МАКС Пресс, 2009; 122–123.
 34. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Зимина И. В., Белова О. В., Иноземцев А. Н., Арион В. Я. и др. Стресспротективный эффект пептидов тимуса. *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 2014; 158(12):715–718.
 35. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Иноземцев А. Н., Арион В. Я., Лосева Е. В., Зимина И. В. Влияние экстракта тимуса тактивина на формирование пищевого условного рефлекса у крыс. *Российский иммунологический журнал*. 2010; 4 (1): 83–87.
 36. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Зимина И. В., и др. Коррекция тревожности и нарушений памяти у тимэктомизированных животных препаратами пептидов тимуса: тимулином и пятой фракцией тимозина// *Аллергология и иммунология*. 2014; 15(4): 301–302.
 37. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN, Arion VY. Thymulin and Thymozin Fraction V on Accelerates the Process of Learning and Memory after Thymectomy. In: *Abstracts of V International symposium “Interaction of the Nervous and Immune Systems in Health and Disease”*. Saint Petersburg June 23–26 2015; 45–46.
 38. Новоселецкая А. В., Королев А. Г., Киселева Н. М. Мнемотропный эффект препаратов пептидов тимуса в норме и при патологии. II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!»: сборник тезисов (Казань, 16 мая, 2019 г.). Казань: Редакционно-издательский отдел. 2019; 94–95.
 39. Saito H, Nishiyama N, Zhang Y, Abe Y. Learning disorders in thymectomized mice: a new screening model for cognitive enhancer. *Behav Brain Res*. 1997; 83(2): 63–69. DOI: 10.1016/S0166-4328(97)86047-0
 40. Zhang Y, Saito H, Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory in mice. *Brain Res*. 1994; 658(1): 127–134. DOI: 10.1016/S0006-8993(09)90018-X
 41. Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory. *Cell Mol Biol*. 2001; 47(1): 161–165.
 42. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М. Возможные механизмы анальгетического эффекта пептидов тимуса. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(1): 44–48. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-44-48
 43. Zozulya AA, Pschenichkin SP, Shchurin MR, Khomjakov JN, Besvershenko IA. Thymus peptides interacting with opiate receptors. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985; 110(2): 284–8. DOI: 10.1530/acta.0.1100284
 44. Healy DL, Hodgen GD, Schulte HM, Chrousos GP, Loriaux DL, Hall NR et al. The thymus-adrenal connection: thymosin has corticotropin-releasing activity in primates. *Science*. 1983; 222(4630): 1353–5. DOI: 10.1126/science.6318312
 45. Novoselova EG, Khrenov MO, Glushkova OV, Lunin SM, Parfenyuk SB, Novoselova TV et al. Anti-inflammatory effects of IKK inhibitor XII, thymulin, and fat-soluble antioxidants in LPS-treated mice. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 724–838. DOI: 10.1155/2014/724838
 46. Lunin SM, Novoselova EG, Glushkova OV, Parfenyuk SB, Kuzekova AA, Novoselova TV et al. Protective effect of exogenous peroxiredoxin 6 and thymic peptide thymulin on BBB conditions in an experimental model of multiple sclerosis. *Arch Biochem Biophys*. 2023; 746: 109729. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109729
 47. Lunin SM, Glushkova OV, Khrenov MO, Parfenyuk SB, Novoselova TV, Fesenko EE et al. Thymus peptides regulate activity of RAW 264.7 macrophage cells: inhibitory analysis and a role of signal cascades. *Expert Opin Ther Targets*. 2011; 15(12): 1337–46. DOI: 10.1517/14728222.2011.641952

48. Safieh-Garabedian B, Oz M, Bey RM, Ashoorb SA F, El-Agnaf OM et al. Involvement of the $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors in the anti-inflammatory action of the thymulin-related peptide (PAT). *Neuroscience*. 2013; 250: 455–66. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.031
49. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001; 49 (3): 258–67. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)01094-5
50. Castner SA, Smagin GN, Piser TM, Wang Y, Smithc JS, Christian EP et al. Immediate and sustained improvements in working memory after selective stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Psychiatry*. 2011; 69 (1): 12–8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.006
51. Phenis D, Vunck SA, Valentini V, Arias H, Schwarcz R & Bruno JP. Activation of alpha7 nicotinic and NMDA receptors is necessary for performance in a working memory task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 237 (6): 1723–1735. DOI: 10.1007/s00213-020-05495-y
52. Ус К. С., Крайнева В. А., Галаева И. П., Гарибова Т. Л., Островская Р. У., Воронина Т. А. Сравнительная активность ноопепта и пирацетампа на модели интрацеребральной посттравматической гематомы. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2006; 6(1–2): 1156–1163.
53. Song C, Earley B, Leonard B. E. Effect of chronic treatment with piracetam and tacrine on some changes caused by thymectomy in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 56 (4): 697–704. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00410-8
54. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav Immun*. 2002 Oct; 16(5): 557–68. DOI: 10.1016/S0889-1591(02)00012-0
55. Киселева Н. М., Новоселецкая А. В., Иноземцев А. Н., Кудрин В. С., Клодт П. М., Наркевич В. Б. и др. Нейрохимическое изучение механизма действия полипептидного препарата тимуса (тактивина) при эмоциональном стрессе. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2011; 4: 143–148. Режим доступа URL: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3580> (дата обращения 09.01.2026).
56. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М. Нейрохимическое изучение механизма действия пептидов тимуса при эмоциональном стрессе. *Российский медицинский журнал*. 2020; 26(4): 239–243. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-239-243
57. Vécsei L, Faludi M, Najbauer J. The effect of “facteur thymique serique” (FTS) on catecholamine and serotonin neurotransmission in discrete brain regions of mice. *Acta Physiol Hung*. 1987; 69(1): 129–132.
58. Szelényi J, Vizi ES. The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1113: 311–24. DOI: 10.1196/annals.1391.026
59. Imbeault S, Goigny M, Liu X, Erhardt S. Effects of IDO1 and TDO2 inhibition on cognitive deficits and anxiety following LPS-induced neuroinflammation. *Acta Neuropsychiatr*. 2020; 32(1): 43–53. DOI: 10.1017/neu.2019.44
60. Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiol Learn Mem*. 2014; 115: 68–77. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.08.008
61. García L, Hinojosa L, Domínguez R, Chavira R., Rosas P. Effects of injecting thymulin into the anterior or medial hypothalamus or the pituitary on induced ovulation in prepubertal mice *Neuroimmunomodulation* 2005; 12(5): 314–20. DOI: 10.1159/000087111
62. Zheng H, Reiner DJ, Hayes MR, Rinaman L. Chronic Suppression of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP1R) mRNA Translation in the Rat Bed Nucleus of the Stria Terminalis Reduces Anxiety-Like Behavior and Stress-Induced Hypophagia, But Prolongs Stress-Induced Elevation of Plasma Corticosterone. *J Neurosci*. 2019; 39(14): 2649–2663. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2180-18.2019
63. Kesner AJ, Mozaffarilegha M, Thirtamara Rajamani K, Arima Y, Harony-Nicolas H, Hashimoto-dani Y. Hypothalamic Supramammillary Control of Cognition and Motivation. *J Neurosci*. 2023; 43(45): 7538–7546. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1320-23.2023
64. Burdakov D, Peleg-Raibstein D. The hypothalamus as a primary coordinator of memory updating. *Physiol Behav*. 2020; 223: 112988. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.112988
65. Haller J. The Role of the Lateral Hypothalamus in Violent Intraspecific Aggression-The Glucocorticoid Deficit Hypothesis. *Front Syst Neurosci*. 2018; 12: 26. DOI: 10.3389/fnsys.2018.00026
66. Hall NR, McGillis JP, Spangelo BL, Healy DL & Goldstein AL. Immunomodulatory peptides and the central nervous system. *Springer Semin Immunopathol*. 1985; 8(1–2): 153–164. DOI: 10.1007/BF00197253.

Reference

1. Dobrynin VP, Fedan VA, Orbachevskaya IYu. Vliyanie timozina i V-aktivina na lateralizaciyu sensomotornogo kontrolya u kry's. *Byull.e'ksper.biol.med*. 1989; (8): 139–142.
2. Orbachevskaya IYu, Fedan VA, Dobrynin VP. Izmenenie aktivnosti nejronov ventramedial'noj oblasti gipotalamusa pri dejstvii timozina. *Dokl. ANSSSR*. 1989; 2: 500–503.
3. Fedan VA, Vojt NA, Zaxarova LA, et al. Raznonapravlenno'e izmeneniya zoosocial'nogo povedeniya u pavianov gamadrilov pri vedenii mediatorov kletocnogo i gumoral'nogo immuniteta — timozina i mielopeptidov. *Dokl. AN SSSR*. 1989; 307(4): 1013–1015.
4. Fedan VA, Sakandelidze OG, Urmancheva TG, et al. Vliyanie timozina na peredachu afferentny'x signalov v somatosensornoj sisteme makak-rezusev. *Dokl. AN SSSR*. 1987; 292(4): 1010–1012.
5. Safieh-Garabedian B, Nomikos M, Saadé N. Targeting inflammatory components in neuropathic pain: The analgesic effect of thymulin related peptide. *Neurosci Lett*. 2019; 702: 61–65. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.11.041
6. Kiseleva NM, Arion VJa, Zimina IV, Moskvina SN, Inozemtsev AN. Timus i stress-limitirujushhaja Sistema. *Allergologija i immunologija*. 2009; 10(3): 365–367.
7. Kiseleva NM, Inozemtsev AN. The possible role of the thymus in the stress-limiting system. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2010; 3: 13–20.
8. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV, Inozemtsev AN, Zimina IV, Arion VYa. Peptides of thymus in the regulation of stress. *Medical academic journal*. 2013; 13(3): 64–70. DOI: 10.17816/MAJ13364-70
9. Korolev AG, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Stress-protective action of thymus peptides concerning aging rats. *Medical academic journal*. 2019; 19(S): 170–172. Available from URL: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/19383> (accessed: 09.01.2026).
10. Pavlov DA, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN, Zimina IV, Arion VYa. Influence of thymus peptides on emotional stress in thymectomized animals. *The journal of scientific articles “Health & education millennium”*. 2014; 16 (4): 68–71.
11. Inozemtsev AN, Bokieva SB, Kryuchkova AV, Kiseleva NM, Belova OV, Moskvina SN et al. Immunotropic medicinal preparation Tactivin prevents the heavy metals neurotoxic influence on learning capability and memory in rats. *Russian journal of immunology*. 2011; 5(14) (3–4): 274–278.
12. Xiong Y, Zhang Y, Mahmood A, Meng, Y, Zhang ZG, Morris DC et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin beta4 treatment initiated 6 hours post injury following traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg*. 2012; 116(5): 1081–1092. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111729
13. Xiong Y, Mahmood A, Meng Y, Zhang Y, Zhang ZG, Morris DC et al. Treatment of traumatic brain injury with thymosin $\beta 4$ in rats. *J Neurosurg*. 2011; 114(1): 102–115. DOI: 10.3171/2010.4.JNS10118
14. Morris DC, Chopp M, Zhang L, Zhang ZG. Thymosin $\beta 4$: A candidate for treatment of stroke? *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1194: 112–117. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05469.x

15. Morris DC, Chopp M, Zhang L, Lu M, Zhang ZG. Thymosin $\beta 4$ improves functional neurological outcome in a rat model of embolic stroke. *Neuroscience*. 2010; 169(2): 674–682. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.017
16. Reggiani PC, Morel GR, Cónsole GM, Barbeito CG, Rodriguez SS, Brown OA, et al. The Thymus–Neuroendocrine Axis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1153: 98–106. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03964.x
17. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV, Zimina IV, Moskvina SN, Inozemtsev AN, Arion VYa. Effect of tactivin on the behaviour and learning in rats. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2010; (1): 23–6.
18. Novoseleckaja AV, Kiseleva NM, Inozemcev AN, Belova OV, Zimina IV, Arion VJa. Mnemotropnyye svojstva immunokorregirujushhego preparata timusa taktivina. *Allergologija i immunologija*. 2011; 12(3): 255–257.
19. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV, Voevodina YB, Kozlov IG., Inozemtsev AN Quantitative evaluation of learning and memory trace in studies of mnemotropic effects of immunotropic drugs. *Bull Exp Biol Med*. 2012; 154(2): 233–6. DOI: 10.1007/s10517-012-1920-4
20. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Inozemtsev AN, Belova O. V., Arion V. Ja. Mnemotropic effect of thymus preparations on formation of conditioned responses with negative reinforcement in rats. In: *European Science and Technology [Text]: materials of the VI international research and practice conference, Munich, December 27th-28th, 2013/ publishing office Vela Verlag Waldkraiburg — Munich — Germany, 2013; 1: 52–55.*
21. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Belova OV, Zimina IV, Moskvina SN, Bystrova OV et al. The impact of immunoactive drugs on passive avoidance response. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2014; 7–8: 25–29. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1106
22. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Bystrova OV, Belova OV, Inozemtsev AN, et al. Thymus Polypeptide Preparation Tactivin Restores Learning and Memory in Thymectomied Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 159: 623–625. DOI: 10.1007/s10517-015-3030-6
23. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. The thymus prptides: mnemotropic properties in young and old rats. On line scientific @ educational Bulletin "Health and Education Millennium". 2016;18(1): 6–11.
24. Korolev AG, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. Thymic peptides are accelerates the process of learning and memory in rats of different ages affected by the Parkinson's disease. On line scientific @ educational Bulletin "Health and Education Millennium". 2016; 18(10): 24–28.
25. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. Effect of thymus hormone thymuline on alimentary conditioning in rats of different ages. On line scientific @ educational Bulletin "Health and Education Millennium". 2016; 18(12): 40–45.
26. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. Effect of thymic hormone thymuline to restore learning and memory in thymectomied animals. *Russian journal of immunology*. 2017; 11(1): 79–83. Available from URL: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/95> (accessed: 09.01.2026)
27. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN. The study of passive avoidance in a three-chamber apparatus: effects of Piracetam, Diazepam and Tactivin. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018; 20(9): 108–115. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-9
28. Korolev AG, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Abnormality in learning on the model of Parkinson-like syndrome: the correctability by thymus peptides. *Russian Medicine*. 2018; 24(6): 310–315. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-6-310-315
29. Kiseleva NM. Peptidy timusa i ih rol' v reguljacii stressa: dissertacija ... doktora biologicheskikh nauk: 03.03.01, 14.03.06 / Kiseleva Nina Mihajlovna. Moskva, 2013, 220 c. Available from URL: <https://search.rsl.ru/record/01006701367> (accessed: 09.01.2026)
30. Inozemtsev AN, Bel'nik AP, Ostrovskaya RU. Analysis of passive avoidance learning in a modified three-compartment setup. *Experimental and clinical pharmacology*. 2007; 70 (2): 67–69.
31. Buresh Ja, Bureshova O, H'juston Dzh P. Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija. M.: Vysshaja shkola, 1991; 175–189.
32. Mering TA. Uslovnorefleksionnaja dejatel'nost' v processe starenija u belyh krysov. *Zhurn. vyssh nervn dejat*. 1988; 38(4): 667–673.
33. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV. The influence of immunotropic drugs on learning and memory processes. In: *V International Congress "Neuroscience for Medicine and Psychology. M.: MAKSS Press, 2009; 122–123.*
34. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Belova O, Inozemtsev AN, Arion VJa. et al. Stress-Protective Effect of Thymic Peptides. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 158:753–755. DOI: 10.1007/s10517-015-2854-4
35. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN, Arion VYa, Loseva EV, Zimina IV. Effect of thymus extract Tactivinum on alimentary conditioning in rats. *Russian journal of immunology*. 2010; 4 (13) (1): 83–87.
36. Novoseleckaja AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Inozemcev AN, Arion VJa. Korrekcija trevozhnosti i narushenij pamjati u timjektomirovannykh zhivotnykh preparatami peptidov timusa: timulinom i pjatoj frakcije timozina// *Allergologija i immunologija*. 2014; 15(4): 301–302.
37. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, Inozemtsev AN, Arion VY. Thymulin and Thymozin Fraction V on Accelerates the Process of Learning and Memory after Thymectomy//In: *Abstracts of V International symposium "Interaction of the Nervous and Immune Systems in Health and Disease"*. Saint Petersburg. June 23–26. 2015; 45–46.
38. Novoseleckaja AV, Korolev AG, Kiseleva NM. Mnemotropnyj jeffekt preparatov peptidov timusa v norme i pri patologii. II Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem «Bezopasnost' farmakoterapii: «NOLI NOCERE!»: sbornik tezisov (Kazan', 16 maja, 2019 g.). Kazan': Redakcionno-izdatel'skij otdel. 2019; 94–95.
39. Saito H, Nishiyama N, Zhang Y, Abe Y. Learning disorders in thymectomized mice: a new screening model for cognitive enhancer. *Behav Brain Res*. 1997; 83(2): 63–69. DOI: 10.1016/S0166-4328(97)86047-0
40. Zhang Y, Saito H, Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory in mice. *Brain Res*. 1994; 658(1): 127–134. DOI: 10.1016/S0006-8993(09)90018-X
41. Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory. *Cell Mol Biol*. 2001; 47(1): 161–165.
42. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Possible mechanisms of thymus peptides analgesic endpoint. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(1): 44–48. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-44-48
43. Zozulya AA, Pschenichkin SP, Shchurin MR, Khomjakov JN, Besvershenko IA. Thymus peptides interacting with opiate receptors. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985; 110(2): 284–8. DOI: 10.1530/acta.0.1100284
44. Healy DL, Hodgen GD, Schulte HM, Chrousos GP, Loriaux DL, Hall NR et al. The thymus-adrenal connection: thymosin has corticotropin-releasing activity in primates. *Science*. 1983; 222(4630): 1353–5. DOI: 10.1126/science.6318312
45. Novoselova EG, Khrenov MO, Glushkova OV, Lunin SM, Parfenyuk SB, Novoselova TV et al. Anti-inflammatory effects of IKK inhibitor XII, thymulin, and fat-soluble antioxidants in LPS-treated mice. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 724838. DOI: 10.1155/2014/724838
46. Lunin SM, Novoselova EG, Glushkova OV, Parfenyuk SB, Kuzekova AA, Novoselova, TV et al. Protective effect of exogenous peroxiredoxin 6 and thymic peptide thymulin on BBB conditions in an experimental model of multiple sclerosis. *Arch Biochem Biophys*. 2023; 746: 109729. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109729.
47. Lunin SM, Glushkova OV, Khrenov MO, Parfenyuk SB, Novoselova TV, Fesenko EE et al. Thymus peptides regulate activity of RAW 264.7 macrophage cells: inhibitory analysis and a role of signal cascades. *Expert Opin Ther Targets*. 2011; 15(12): 1337–46. DOI: 10.1517/14728222.2011.641952
48. Safieh-Garabedian B, Oz M, Bey RM, F. Ashoorb SA, El-Agnaf OM, et al. Involvement of the $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors in the anti-inflammatory action of the thymulin-related peptide (PAT). *Neuroscience*. 2013; 250: 455–66. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.031

49. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001; 49 (3): 258–67. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)01094-5
50. Castner SA, Smagin GN, Piser TM, Wang Y, Smithc JS, Christian EP et al. Immediate and sustained improvements in working memory after selective stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Psychiatry*. 2011; 69 (1): 12–8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.006
51. Phenis D, Vunck SA, Valentini V, Arias H, Schwarcz R & Bruno JP. Activation of alpha7 nicotinic and NMDA receptors is necessary for performance in a working memory task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 237 (6): 1723–1735. DOI: 10.1007/s00213-020-05495-y
52. Us KS, Krayneva VA, Galayeva IP, Garibova TL, Ostrovskaya RU, Voronina TA. Sravnitel'naya aktivnost' noopepta i piratsetamp na modeli intratserebral'noy posttravmaticheskoy gematomy. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2006; 6(1–2): 1156–1163.
53. Song C, Earley B, Leonard BE. Effect of chronic treatment with piracetam and tacrine on some changes caused by thymectomy in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 56 (4): 697–704. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00410-8
54. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav Immun*. 2002 Oct; 16(5): 557–68. DOI: 10.1016/S0889-1591(02)00012-0
55. Kiseleva NM, Novoseletskaia AV, Inozemtsev AN, Kudrin VS, Klodt PM, Narkevich VB. et al. The mechanism of action of thymus derived polypeptide (T-activin) in experimental emotional stress model: a neurochemical study. *RUDN Journal of Medicine*. 2011; 4: 143–148. Available from URL: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3580> (accessed: 09.01.2026).
56. Novoseletskaia AV, Kiseleva NM. Neurochemical study of the mechanism of action of thymus peptides in emotional stress. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020; 26(4): 239–243. DOI: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-239-243
57. Vécsei L, Faludi M, Najbauer J. The effect of “facteur thymique serique” (FTS) on catecholamine and serotonin neurotransmission in discrete brain regions of mice. *Acta Physiol Hung*. 1987; 69(1): 129–132.
58. Szelényi J, Vizi ES. The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1113: 311–24. DOI: 10.1196/annals.1391.026
59. Imbeault S, Goigny M, Liu X, Erhardt S. Effects of IDO1 and TDO2 inhibition on cognitive deficits and anxiety following LPS-induced neuroinflammation. *Acta Neuropsychiatr*. 2020; 32(1): 43–53. DOI: 10.1017/neu.2019.44
60. Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiol Learn Mem*. 2014; 115: 68–77. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.08.008
61. García L, Hinojosa L, Dominguez R, Chavira R., Rosas P. Effects of injecting thymulin into the anterior or medial hypothalamus or the pituitary on induced ovulation in prepubertal mice *Neuroimmunomodulation* 2005; 12(5): 314–20. DOI: 10.1159/000087111
62. Zheng H, Reiner DJ, Hayes MR, Rinaman L. Chronic Suppression of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP1R) mRNA Translation in the Rat Bed Nucleus of the Stria Terminalis Reduces Anxiety-Like Behavior and Stress-Induced Hypophagia, But Prolongs Stress-Induced Elevation of Plasma Corticosterone. *J Neurosci*. 2019; 39(14): 2649–2663. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2180-18.2019
63. Kesner AJ, Mozaffarilegha M, Thirtamara Rajamani K, Arima Y, Harony-Nicolas H, Hashimoto-dani Y. Hypothalamic Supramammillary Control of Cognition and Motivation. *J Neurosci*. 2023; 43(45): 7538–7546. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1320-23.2023
64. Burdakov D, Peleg-Raibstein D. The hypothalamus as a primary coordinator of memory updating. *Physiol Behav*. 2020; 223: 112988. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.112988
65. Haller J. The Role of the Lateral Hypothalamus in Violent Intraspecific Aggression-The Glucocorticoid Deficit Hypothesis. *Front Syst Neurosci*. 2018; 12: 26. DOI: 10.3389/fnsys.2018.00026
66. Hall NR, McGillis JP, Spangelo BL, Healy DL & Goldstein AL. Immunomodulatory peptides and the central nervous system. *Springer Semin Immunopathol*. 1985; 8(1–2): 153–164. DOI: 10.1007/BF00197253 .

ВЛИЯНИЕ МЕМБРАННОЙ ФИЛЬТРАЦИИ НА ТОЧНОСТЬ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА АПРЕПИТАНТА В ВОДНОЙ СРЕДЕ

С. В. Убушаев [✉], В. В. Сепп, К. С. Бакулин, О. Ю. Сен

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Валидация аналитических методик для малорастворимых веществ (БКС II/IV), таких как апрепитант, в водных средах осложнена нестабильностью проб на этапе подготовки. Цель исследования — выявить механизм потери аналитического сигнала апрепитанта при фильтрации и определить условия для точного анализа. В работе изучено влияние материалов мембран (PES, PVDF, Nylon, PP) на концентрацию вещества методом УФ-спектрофотометрии. Установлено, что фильтрация водных растворов приводит к критическим потерям аналита, варьирующим от 15,1% (PP) до 83,9% (PES) в зависимости от исходной концентрации. Доказано, что основным фактором потерь является не пассивная адсорбция, а механически индуцированная гетерогенная нуклеация на поверхности мембраны, подтвержденная ростом оптического рассеяния в области 300–500 нм. Фракционная фильтрация выявила аномальные эффекты десорбции на фильтрах PES. Показано, что использование кислой среды (0,1 М HCl) предотвращает нуклеацию за счет протонирования молекулы: потери при фильтрации снижаются до статистически незначимых величин (<1,6%). Для обеспечения точности анализа апрепитанта рекомендуется исключить фильтрацию нейтральных водных растворов, заменив ее центрифугированием, либо использовать кислые среды растворения.

Ключевые слова: апрепитант, мембранная фильтрация, индуцированная нуклеация, валидация методики, адсорбция, пробоподготовка, спектрофотометрия, тест растворения

Вклад авторов: С. В. Убушаев — разработка дизайна исследования, проведение экспериментов по оценке влияния фильтрации и состава среды, сбор и интерпретация спектральных данных, написание основного текста рукописи; В. В. Сепп — научное руководство работой, формулировка рабочей гипотезы, критический анализ полученных закономерностей, редактирование и утверждение окончательной версии статьи; К. С. Бакулин — участие в валидации аналитической методики, обработка полученных результатов, работа с оборудованием и материалами, техническая проверка данных; О. Ю. Сен — разработка концепции, предоставление ресурсов, написание рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Санджи Викторович Убушаев
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; sandjik.ubushaev@gmail.com

Статья поступила: 21.01.2026 **Статья принята к печати:** 11.02.2026 **Опубликована онлайн:** 25.02.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.002

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

THE EFFECT OF MEMBRANE FILTRATION ON THE ACCURACY OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF APREPITANT IN AN AQUEOUS MEDIUM

Ubushaev SV [✉], Sepp VV, Bakulin KS, Sen OYu

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Validation of analytical methods for poorly soluble BCS Class II/IV drugs like Aprepitant in aqueous media is complicated due to instability of samples at the stage of preparation. The goal of the research is to detect the mechanism of loss of Aprepitant analytical signal during filtration and determine the conditions for an exact diagnosis. In this paper, the effect of membrane materials (PES, PVDF, Nylon, PP) on analyte concentration measurements via UV spectrophotometry was examined. Filtration of aqueous solutions is established to cause significant analyte losses ranging from 15.1% (PP) to 83.9% (PES), depending on the initial concentration. It is proved that the main loss factor is not passive adsorption, but mechanically induced heterogeneous nucleation on the membrane surface, which is confirmed by an increase in optical scattering within the 300–500 nm range. Fraction filtration revealed abnormal desorption effects on PES filters. It has been shown that the use of an acidic medium (0.1 M HCl) prevents nucleation due to protonation of the molecule: filtration losses are reduced to statistically insignificant values (<1.6%). To ensure the accuracy of aprepitant analysis, it is recommended to exclude filtration of neutral aqueous solutions, replacing it with centrifugation, or to use acidic dissolution media.

Keywords: aprepitant, membrane filtration, induced nucleation, method validation, adsorption, sample preparation, spectrophotometry, dissolution test

Author contribution: Ubushaev SV — development of research design, conducting experiments to assess the effects of filtration and composition of the medium, collection and interpretation of spectral data, writing the main text of the manuscript; Sepp VV — scientific guidance of the work, formulation of a working hypothesis, critical analysis of the obtained patterns, editing and approval of the final version of the article; Bakulin KS — participation in the validation of the analytical method, processing of the obtained results, work with equipment and materials, technical verification of data; Sen OYu — concept development, provision of resources, manuscript writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Sandji V Ubushaev
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia; sandjik.ubushaev@gmail.com

Received: 21.01.2026 **Accepted:** 11.02.2025 **Published online:** 25.02.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.002

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

При разработке аналитических методик и тестов растворения для малорастворимых фармацевтических субстанций задача подбора приемлемой среды растворения без добавления ПАВ встречается часто. Для чистых, зарегистрированных субстанций нередко доступны рекомендованные неводные растворители и методики количественного определения; однако в пилотных исследованиях и на этапах разработки требуется работать с водными средами из-за биофармацевтических соображений или технологических ограничений.

Апрепитант выбран в качестве модельного вещества ввиду его низкой растворимости в воде: в литературе отмечается растворимость порядка 3–7 мкг/мл в диапазоне pH 2–10 и резкий рост растворимости при pH 1 (порядка 130 мкг/мл при pH 1,0). В *in vitro*-исследованиях отмечены значения растворимости 15,6 мкг/мл (pH 1,2), 0,79 мкг/мл (pH 4,5) и < 0,3 мкг/мл (pH 6,8–7,4). Даже в присутствии ПАВ (PBS pH 6,6 + 0,1% SDS) растворение остается ограниченным [1–3]. Эти особенности делают апрепитант удобной моделью для изучения эффектов, возникающих при переводе веществ в водные среды и при их последующей подготовке к анализу.

Цель исследования — сформулировать практические критерии и рекомендации при выборе водной среды и методов подготовки проб (включая фильтрацию), минимизирующие систематическую потерю аналитического сигнала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Апрепитант (чистота 99,6%, Fuxin Long Rui Pharmaceutical Co., Ltd., Китай). Вода очищенная, полученная на лабораторном аквадистилляторе. Этанол 95%. Одноразовые шприцы 10 мл. Шприцевые мембранные фильтры различных материалов и пор: PES 13 мм 0,45 мкм, PVDF 25 мм 0,45 мкм, Nylon (NY) 13 мм 0,22 мкм, Polypropylene (PP) 13 мм 0,45 мкм. Все фильтры гидрофильные.

Приготовление растворов. Растворы апрепитанта готовили разбавлением аликвот спиртового концентрата (апрепитант в этаноле 95%) очищенной водой до целевых концентраций. Итоговое содержание органической фазы в растворах составляло менее 1%. Анализировались свежеприготовленные растворы без фильтрации, а также после фильтрации через различные шприцевые фильтры. Для контроля стабильности части пробы измеряли спектрофотометром в динамике времени. Первые 2 мл после фильтрации отбрасывались, если это не фракционный сбор.

Таблица 1. Калибровочные растворы апрепитанта (ОП при 210 нм)

C, мкг/мл	OD (среднее)	SD	RSD, %
0,885	0,0387	0,0015	3,95
1,815	0,0660	0,0010	1,52
4,268	0,1437	0,0015	1,06
7,304	0,2383	0,0035	1,47
9,45	0,2795	0,0167	5,96
11,332	0,3587	0,0031	0,85

Инструментальные методы. Спектры поглощения регистрировали с помощью двухлучевого УФ-видимого спектрофотометра UV-2600 (Shimadzu Corp., Япония) с кварцевыми кюветами толщиной 1 см. Измерения проводили в диапазоне 185–500 нм с шагом 0,2 нм (в кювете сравнения — соответствующая среда растворения). Сбор и первичную обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения UVProbe (версия 2.42, Shimadzu). Линейность и остальные ключевые параметры проверялись в области, близкой к фактическим рабочим концентрациям.

Взвешивание образцов проводилось на аналитических весах Pioneer PA214 (Ohaus Corporation, США) с дискретностью 0,1 мг и среднеквадратическим отклонением (воспроизводимостью) 0,1 мг.

Калибровка и расчет потерь. Калибровочная зависимость получена методом прямой линии $y = a \cdot x + b$, где y — оптическая плотность (OD) при 210 нм, x — концентрация (мкг/мл). Потеря вещества при фильтрации рассчитывалась как:

$$\text{Потеря, \%} = \frac{(C_{\text{до фильтрации}} - C_{\text{после фильтрации}})}{C_{\text{до фильтрации}}} \times 100\%.$$

Экспериментальные наблюдения. Проводились серии измерений с различными исходными концентрациями и с последовательной фильтрацией (фракционный отбор через одну и ту же мембрану), а также эксперименты в кислой среде (0,1 М HCl) для сравнения поведения растворимости и устойчивости растворов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Калибровочная кривая

Калибровочная зависимость из данных (табл. 1): $y = 0,02983 \cdot x + 0,01318$, $R^2 = 0,99541$. (В отдельной серии измерений получена альтернативная аппроксимация $y = 0,0273 \cdot x + 0,0097$, $R^2 = 0,9999$ — данные использовались для расчета концентраций некоторых контрольных растворов.)

Влияние фильтрации и материала мембраны

Исследование показало, что фильтрация водных растворов апрепитанта через мембраны различных материалов (PES, PP, Nylon, PVDF) приводит к значительным и трудно прогнозируемым потерям аналитического сигнала. Величина потерь варьировала в широком диапазоне от 15 до 84% в зависимости от начальной концентрации и типа полимера. Сводные данные экспериментальных серий представлены в (табл. 2).

Таблица 2. Потери апрепитанта при фильтрации разными фильтрами водных растворов различных концентраций

Материал мембраны	Исходная конц., мкг/мл	Потеря вещества, %
PP (Полипропилен)	4,27	15,1
	7,3	26,6
	1,93	51
Nylon (Нейлон)	5,61	23,3
	7,3	59,3
PES (Полиэфирсульфон)	0,89	32,8
	9,45	83,9
PVDF	1,87	34,8

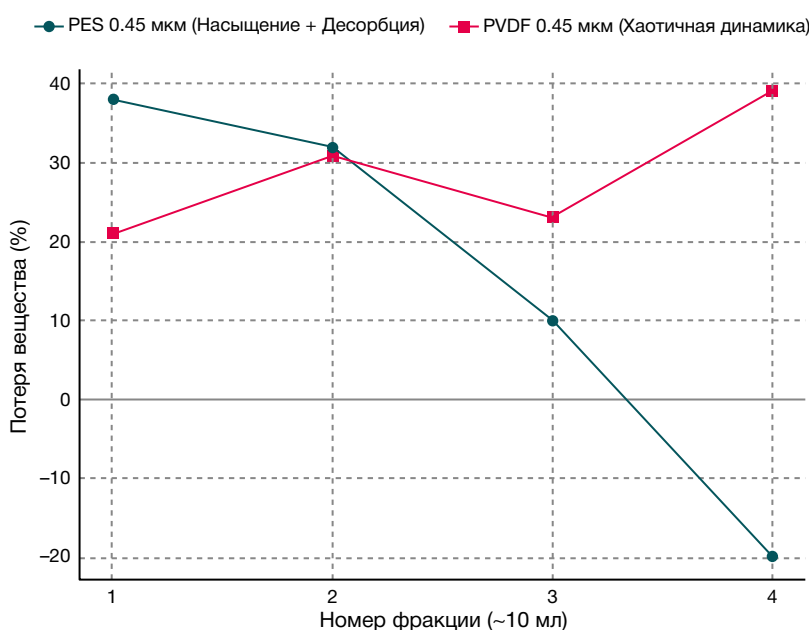


Рис. Динамика потерь при фракционной фильтрации

Ни один из исследованных материалов не обеспечил полной инертности по отношению к апрепитанту в водной среде. Наиболее критичные потери наблюдались на мембранах PES при высоких концентрациях (до 84%) и Nylon (до 59%). Высокая вариабельность результатов (RSD контрольных растворов до 7,5%) указывает на то, что процесс не ограничивается простой адсорбцией.

Динамика при последовательной фильтрации (фракционная фильтрация)

При последовательной фильтрации одной пробы (фракциями по 10 мл) были выявлены принципиальные различия в поведении материалов (рисунок).

Для мембран PES характерен классический профиль насыщения адсорбционных центров: потери снижались от 38% в первой фракции до 10% в третьей. Однако в четвертой фракции зафиксирован аномальный рост концентрации (+20% к исходному уровню), что свидетельствует о десорбции накопленного вещества или срыве адсорбционного слоя при изменении гидродинамики потока.

В отличие от этого, фильтрация через PVDF продемонстрировала хаотичную вариабельность потерь (23–39%) без выраженного тренда на насыщение, что сопровождалось общим снижением стабильности раствора во времени.

Роль механически индуцированной нуклеации

Ряд экспериментов подтвердил гипотезу о том, что потери обусловлены не только адсорбцией, но и переходом растворенного вещества в твердую фазу под действием механического стресса.

1. Эффект механического воздействия: пропускание раствора через шприц без фильтра приводило к появлению фонового сигнала в области 500 нм. Это доказывает, что само давление и турбулентность провоцируют нуклеацию (образование зародышей кристаллов) из пересыщенного раствора.
2. Сдвиг спектра: в пересыщенных растворах (36,8 мкг/мл) зафиксировано одновременное падение пика поглощения (210 нм) и рост рассеяния света

в длинноволновой области (300–500 нм), что подтверждает образование взвешенных частиц.

3. Фильтр как центр кристаллизации: при попытке фильтрации пересыщенных растворов мембрана выступала инициатором гетерогенной нуклеации, что приводило к полному удалению вещества из фильтрата, в отличие от прозрачных растворов.

Эксперименты в кислой среде (0,1 М HCl) показали, что апрепитант в протонированной форме образовал стабильный истинный раствор, без выраженных эффектов кристаллизации и адсорбции (потери при фильтрации для растворов 17,9 мкг/мл и 91,12 мкг/мл составили 1,6% и 0,7% соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами данные коррелируют с исследованиями, указывающими на то, что мембранная фильтрация является критическим этапом пробоподготовки, способным существенно исказить результаты количественного анализа. В частности, при исследовании равновесной растворимости фармацевтических субстанций ввели понятие «эффекта искажения фильтром» (distortion effect of filter, DEF), показав, что адсорбция на мембране может приводить к непрогнозируемым ошибкам [4]. Наши результаты подтверждают этот тезис для апрепитанта.

Анализ полученных данных, по-видимому, выявил два процесса, снижающих аналитический сигнал.

1. Адсорбция на полимерной матрице. Как и в похожих работах [5], мы наблюдали зависимость потерь от гидрофобности материала. Высокие потери на PES и Nylon согласуются с данными [6], которые признали эти материалы проблематичными для гидрофобных аналитов, рекомендуя PTFE как более инертную альтернативу. Эффект насыщения мембраны, зафиксированный нами при фракционной фильтрации, также описан в литературе для других классов соединений.
2. Индуцированная гетерогенная нуклеация. Это, по-видимому, является доминирующим фактором для пересыщенных растворов апрепитанта. В отличие от чистой адсорбции, описанной для истинных растворов, мы наблюдали рост оптической

плотности в неаналитической области (300–500 нм) и резкое падение концентрации после механического воздействия. Мы предполагаем, что микропористая структура фильтра и сдвиговое напряжение при прохождении через поры служат триггерами фазового перехода. Это объясняет, почему потери могут превышать 80% — фильтр не просто сорбирует молекулы, а инициирует лавинообразную кристаллизацию всей пробы.

Использование кислой среды (0,1 М HCl) устранило проблему, переводя апрепитант в ионизированную и более растворимую форму. Это согласуется с принципами, описанными в работе [7], где pH среды и ионная сила называются ключевыми факторами управления сорбцией. Можно также отметить, что во многих исследованиях и в нормативной документации на апрепитант используют подкисленную подвижную фазу при использовании ВЭЖХ.

ВЫВОДЫ

Цель исследования была достигнута: определены критические факторы пробоподготовки, влияющие на валидность анализа апрепитанта.

Основным механизмом потерь апрепитанта в нейтральных водных средах является не только адсорбция, но и механически и поверхностно индуцированная нуклеация на мембране.

Гипотеза для будущих исследований: мы предполагаем, что введение этапа «стресс-тестирования фильтрации» (сравнение центрифугирования и фильтрации при разных условиях) может стать частью валидации методик для препаратов с низкой растворимостью.

Практическое применение: в практике следует отдавать приоритет центрифугированию. Если фильтрация неизбежна, необходимо валидировать не только материал фильтра, но и объем преднасыщения, рассматривая фильтр как расходный материал с определенной «емкостью» искажения (DEF). Наиболее эффективным методом стабилизации пробы является перевод вещества в истинный раствор путем протонирования (использование кислой среды), что нивелирует влияние материала фильтра.

Литература

1. Liu J, Zou M, Piao H, Liu Y, Tang B, Gao Y, Ma N, Cheng G. Characterization and Pharmacokinetic Study of Aprepitant Solid Dispersions with Soluplus®. *Molecules*. 2015 Jun 19; 20(6): 11345–56. DOI: 10.3390/molecules200611345. PMID: 26102068; PMCID: PMC6272549.
2. Wu Y, Loper A, Landis E, Hettrick L, Novak L, Lynn K, et al. The role of biopharmaceutics in the development of a clinical nanoparticle formulation of MK-0869: a Beagle dog model predicts improved bioavailability and diminished food effect on absorption in human. *Int J Pharm*. 2004 Nov 5; 285(1–2): 135–46. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.08.001. PMID: 15488686.
3. Nazli H, Mesut B, Özsoy Y. In Vitro Evaluation of a Solid Supersaturated Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Super-SNEDDS) of Aprepitant for Enhanced Solubility. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Oct 27; 14(11): 1089. DOI: 10.3390/ph14111089. PMID: 34832871; PMCID: PMC8621193.
4. Völggi G, Csicsák D, Takács-Novák K. Right filter-selection for phase separation in equilibrium solubility measurement. *Eur J Pharm Sci*. 2018 Oct 15; 123: 98–105. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.06.031. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29969669.
5. Michlig N, Lehotay SJ, Lightfield AR. Comparison of filter membranes in the analysis of 183 veterinary and other drugs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Sep Sci*. 2024 Feb; 47(3): e2300696. DOI: 10.1002/jssc.202300696. PMID: 38356232.
6. Tomas MK, Mijatović A, Nevistić MB, Šarkanj B, Babić J, Kovač T. How different microfilters affect the recovery of eleven EU-regulated mycotoxins. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2023 Apr 4; 74(1): 8–15. DOI: 10.2478/aiht-2023-74-3693. PMID: 37014685; PMCID: PMC10231880.
7. Zheng YH, Carter E, Zou S, Williams CF, Chow AT, Chen H. Using syringe filtration after lab-scale adsorption processes potentially overestimates PFAS adsorption removal efficiency from non-conventional irrigation water. *J Environ Qual*. 2025 Jan-Feb; 54(1): 20–30. DOI: 10.1002/jeq2.20640. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39414564; PMCID: PMC11718135.

References

1. Liu J, Zou M, Piao H, Liu Y, Tang B, Gao Y, Ma N, Cheng G. Characterization and Pharmacokinetic Study of Aprepitant Solid Dispersions with Soluplus®. *Molecules*. 2015 Jun 19; 20(6): 11345–56. DOI: 10.3390/molecules200611345. PMID: 26102068; PMCID: PMC6272549.
2. Wu Y, Loper A, Landis E, Hettrick L, Novak L, Lynn K, et al. The role of biopharmaceutics in the development of a clinical nanoparticle formulation of MK-0869: a Beagle dog model predicts improved bioavailability and diminished food effect on absorption in human. *Int J Pharm*. 2004 Nov 5; 285(1–2): 135–46. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.08.001. PMID: 15488686.
3. Nazlı H, Mesut B, Özsoy Y. In Vitro Evaluation of a Solid Supersaturated Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Super-SNEDDS) of Aprepitant for Enhanced Solubility. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Oct 27; 14(11): 1089. DOI: 10.3390/ph14111089. PMID: 34832871; PMCID: PMC8621193.
4. Völgyi G, Csicsák D, Takács-Novák K. Right filter-selection for phase separation in equilibrium solubility measurement. *Eur J Pharm Sci*. 2018 Oct 15; 123: 98–105. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.06.031. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29969669.
5. Michlig N, Lehotay SJ, Lightfield AR. Comparison of filter membranes in the analysis of 183 veterinary and other drugs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Sep Sci*. 2024 Feb; 47(3): e2300696. DOI: 10.1002/jssc.202300696. PMID: 38356232.
6. Tomas MK, Mijatović A, Nevistić MB, Šarkanj B, Babić J, Kovač T. How different microfilters affect the recovery of eleven EU-regulated mycotoxins. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2023 Apr 4; 74(1): 8–15. DOI: 10.2478/aiht-2023-74-3693. PMID: 37014685; PMCID: PMC10231880.
7. Zheng YH, Carter E, Zou S, Williams CF, Chow AT, Chen H. Using syringe filtration after lab-scale adsorption processes potentially overestimates PFAS adsorption removal efficiency from non-conventional irrigation water. *J Environ Qual*. 2025 Jan-Feb; 54(1): 20–30. DOI: 10.1002/jeq2.20640. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39414564; PMCID: PMC11718135.