

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)

Балабанян 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)

Исобеаев 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.2026-02

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 30.06.2026

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. Kulikova

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, UfITs 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)

Gafforova 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



НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

CYBERLENINKA

Issue DOI: 10.24075/dc.2026-02

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, 117997, 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 30.06.2026

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

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

4

Разработка классификационных моделей для оценки ингибиторов вируса гриппа штамма a/h1N1 in silico

Л. А. Столбов, О. А. Тарасова, С. С. Борисевич, Я. В. Горохов, В. В. Зарубаев, В. В. Поройков

Classification models for assessment of influenza virus a/h1N1 inhibitors

Stolbov LA, Tarasova OA, Borisevich SS, Gorokhov YV, Zarubaev VV, Porokov VV

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

14

Современные тенденции ведения пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством. Перспективные направления фармакотерапии

А. Е. Соловьева, Н. М. Киселева, Д. И. Гончар, Т. А. Шмиголь, В. В. Негребетский

Current management of posttraumatic stress disorder. Promising areas of pharmacotherapy

Soloveva AE, Kiseleva NM, Gonchar DI, Shmigol TA, Negrebetsky VV

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

22

Боросодержащие соединения в медицинской химии: аминоборановые аддукты

Т. А. Копылова, А. С. Соколова, О. И. Яровая, Н. Ф. Салахутдинов

Boron-containing compounds in medicinal chemistry: amine-borane adducts

Kopylova TA, Sokolova AS, Yarovaya OI, Salakhutdinov NF

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

31

Контаминации клеточных линий: пути создания и оптимизации диагностических тест-систем

М. А. Овсянникова, Ю. В. Сорокина

Contamination of cell lines: methods for development and optimization of diagnostic assays

Ovsyannikova MA, Sorokina JV

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

37

Современное состояние и тенденции развития систем тестирования трансдермальной проницаемости *in vitro* (мини-обзор)

В. В. Сепп, В. М. Русаков

The current state and trends in development of *in vitro* testing systems of transdermal permeation (mini-review)

Sepp VV, Rusakov VM

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

44

Строение и прогноз биологической активности продуктов реакции замещенных урацилов с пропансультоном: от таутомерных предпочтений к дизайну лекарств

Р. А. Гусев, Е. П. Крамарова, Т. И. Волченков, А. А. Корлюков, А. А. Лагунин, Ю. И. Бауков, Т. А. Шмиголь, В. В. Негребетский

The Structure and Biological Potential of Substituted Uracil-Propanesultone Derivatives: From Tautomeric Preferences to Drug Design

Gusev RA, Kramarova EP, Volchenkov TI, Korlyukov AA, Lagunin AA, Baukov Yul, Shmigol TA, Negrebetsky VV

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

56

Применение факторов роста в медицине: современное состояние и перспективы

Е. В. Калинин, П. А. Чечина, С. А. Ермолаева

Growth Factors in Medicine: Current Trends and Future Prospects

Kalinin EV, Chechina PA, Ermolaeva SA

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

63

Мультицелевые нейропротекторы на основе производных сульфоновых кислот и гетероциклических соединений

М. А. Рудакова, В. В. Негребетский

Multi-target neuroprotectors based on sulfonic acid derivatives and heterocyclic compounds

Rudakova MA, Negrebetsky VV

РАЗРАБОТКА КЛАССИФИКАЦИОННЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСА ГРИППА ШТАММА A/H1N1 IN SILICO

Л. А. Столбов¹ ✉, О. А. Тарасова¹, С. С. Борисевич², Я. В. Горохов², В. В. Зарубаев³, В. В. Пороиков¹¹ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, Москва, Россия² Уфимский институт химии УФИЦ РАН, Уфа, Россия³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

С применением оригинального метода машинного обучения (самосогласованный экстремальный классификатор на основе статистической регуляризации) разработаны классификационные модели зависимости «структура–активность» для ингибиторов вируса гриппа штамма A/H1N1. Обучающая выборка содержала отобранную экспертами информацию о структуре и результатах биологического тестирования 2255 лекарственно-подобных соединений. В качестве независимых переменных использовались полужетивные концентрации, характеризующие противовирусную активность (IC_{50}) и цитотоксичность (CC_{50}), а также индекс селективности (SI). Структура была представлена в виде молекулярных дескрипторов количественных атомных окрестностей (QNA). Точность оценки (AUC-ROC) величин IC_{50} , CC_{50} и SI составила 0,822, 0,875 и 0,875 соответственно. При определении применимости разработанных моделей к прогнозу противовирусной активности и цитотоксичности на независимой тестовой выборке, содержащей 16 соединений из различных химических классов, показано, что для 63% соединений классификация была проведена верно. В результате работы продемонстрирована возможность применения оригинальных моделей анализа зависимостей «структура–активность», которые можно использовать для отбора потенциально активных соединений в отношении вируса гриппа штамма A/H1N1 до их синтеза и биологического тестирования.

Ключевые слова: машинное обучение, противовирусные соединения, вирус гриппа A/H1N1, модели зависимости «структура–активность», виртуальный скрининг, индекс селективности, лиганд-ориентированный подход

Вклад авторов: Л. А. Столбов — анализ данных, построение моделей, подготовка рукописи; С. С. Борисевич — идея, подготовка базы данных; Я. В. Горохов — анализ научной литературы с целью сбора базы данных; В. В. Зарубаев — предоставление актуальных результатов биологического тестирования; О. А. Тарасова — идея и методология исследования; В. В. Пороиков — методология исследования. Все авторы принимали участие в подготовке и редактировании рукописи.

Финансирование: модели зависимостей «структура–активность» построены при поддержке программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 124050800018-9). Подготовка базы данных проводилась в рамках государственного задания «Кинетическое, спектрально-люминесцентное и теоретическое исследование ключевых интермедиатов в химических и биохимических процессах окисления» УФИЦ УФИЦ РАН № 125020601626-9.

✉ **Для корреспонденции:** Леонид Алексеевич Столбов
ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, г. Москва, 119121, Россия; stolbovla@yandex.ru

Статья поступила: 29.01.2026 **Статья принята к печати:** 10.05.2026 **Опубликована онлайн:** 15.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.008

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/>).

CLASSIFICATION MODELS FOR ASSESSMENT OF INFLUENZA VIRUS A/H1N1 INHIBITORS

Stolbov LA¹ ✉, Tarasova OA¹, Borisevich SS², Gorokhov YV², Zarubaev VV³, Poroikov VV¹¹ Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia² The Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (UFRC RAS), Ufa, Russia³ St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

We created classification models to study how the structure of A/H1N1 flu inhibitors relates to their activity (structure-activity relationship (SAR) models). These models rely on a unique machine learning approach known as a self-consistent extreme classifier. The training sample consisted of expert-selected information regarding the structures and biological test outcomes of 2,255 drug-like compounds. Independent variables included the IC_{50} (50% inhibitory concentration), the CC_{50} (half-maximal cytotoxic concentration), and the SI (selectivity index). The structure was described using molecular descriptors called quantitative atomic neighborhoods (QNA). The predictive accuracy (AUC-ROC) for the IC_{50} , CC_{50} , and SI values was 0.822, 0.875, and 0.875, respectively. Evaluation of the developed models on an independent test set of 16 diverse chemical compounds demonstrated a classification accuracy of 63% for predicting antiviral activity and cytotoxicity. The study shows that original SAR models can be used to select promising drugs to fight the A/H1N1 flu virus before they are made or tested in a lab.

Keywords: machine learning, antiviral drugs, influenza A/H1N1 virus, structure-activity relationship models, virtual screening, selectivity index, ligand-based approach

Author contribution: Stolbov LA — data analysis, model building, manuscript preparation; Borisevich SS — idea, database preparation; Gorokhov YaV — scientific literature review for database compilation; Zarubaev VV — providing up-to-date results of biological testing; Tarasova OA — the idea and methodology of research; Poroikov VV- research methodology. Every author contributed to writing and editing the paper.

Financing: this research, which details the structure-activity relationship models, was supported long-term by the State Program for Fundamental Scientific Research in the Russian Federation (2021–2030) (Number 124050800018-9). This database was developed as part of the state research project entitled “Kinetic, spectral, luminescent, and theoretical analysis of core intermediates in chemical and biochemical oxidation processes” of the Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences No. 125020601626-9.

✉ **Correspondence should be addressed:** Leonid A. Stolbov
10 Pogodinskaya St., b. 8, Moscow, 119121, Russia; stolbovla@yandex.ru

Received: 19.01.2026 **Accepted:** 10.05.2026 **Published online:** 15.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.008

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/>).

Разработка новых эффективных противовирусных препаратов остается одной из наиболее актуальных задач современной медицины и фармакологии вследствие тяжести возможного прямого цитопатического и иммуно-опосредованного действия вируса на клетки организма хозяина, распространения вирусных инфекций в популяции при эпидемиях и пандемиях. Особую значимость этот вопрос приобретает в контексте заболеваний, вызываемых вирусами с высокой изменчивостью, такими как вирус гриппа [1]. Ежегодные эпидемии и потенциальные пандемии требуют постоянного обновления терапевтического арсенала, что сопряжено со значительными временными и финансовыми затратами.

Методы *in silico*, и, в частности, машинное обучение (МО) являются мощным инструментом, обеспечивающим возможность кардинально ускорить и удешевить ранние этапы разработки. МО позволяет создавать прогностические модели, которые на основе известных данных о структуре и активности химических соединений предсказывают свойства как для уже созданных, так и для новых, еще не синтезированных молекул. Это открывает возможности для целенаправленного виртуального скрининга огромных химических библиотек и отбора наиболее перспективных «кандидатов» для синтеза и проведения биологических экспериментов.

Эффективность и надежность таких моделей зависят от нескольких аспектов. Во-первых, это качество и объем обучающих данных. Для построения робастных моделей необходима репрезентативная база данных (обучающая выборка), содержащая достоверные и однородные сведения о противовирусной активности (например, значения IC_{50}) и цитотоксичности (CC_{50}). Создание такой базы данных (БД) является отдельной сложной и трудоемкой задачей. Во-вторых, важен выбор методологии МО и признакового пространства.

В области лиганд-ориентированного дизайна лекарств, широко применяемого для идентификации перспективных соединений и оптимизации соединений-лидеров, анализ количественных зависимостей «структура–активность» (QSAR) является ключевым инструментом. Такой подход, хотя и расширяет область применимости модели, характеризуется рядом ограничений: значительный разброс в значениях активности для одного соединения, полученных по разным протоколам; сложность преобразования качественных данных в количественные; существенный дисбаланс в сторону соединений с высокой активностью. Эти факторы, дополнительно осложняемые часто недостаточно подробным описанием условий эксперимента, значительно снижают прогностическую способность обобщенных моделей по сравнению с моделями, построенными на узких, однородных наборах данных. Исследователь оказывается перед выбором между низкой прогностической способностью обобщенной модели и ограниченной областью применимости модели, обученной на небольшом, но однородном наборе данных. Различные алгоритмы — от классических методов, таких как метод «случайный лес» (Random Forest) [2] или метод опорных векторов (Support Vector Machines, SVM) [3], до глубоких нейронных сетей — и способы описания молекулярных структур (молекулярные дескрипторы, отпечатки пальцев) могут приводить к моделям, различающимся по прогностической способности и интерпретируемости.

Разработано несколько моделей для анализа зависимостей «структура–свойство» с целью поиска

потенциальных противогриппозных соединений, в том числе комбинированных алгоритмов с применением молекулярного моделирования и методов машинного обучения. Так, в работе Khomenko, et al. [4] для установления связи между биологической активностью и теоретическими расчетами была построена регрессионная модель, в которой сопоставлены значения pIC_{50} полуингибирующей концентрации (50% подавления репликации вируса) с расчетными оценками молекулярного докинга лигандов в активный центр гемагглютинаина вируса гриппа. Значения скоринговых функций докинга использовались как параметр аффинности лигандов к белкам. Коэффициент корреляции, отражающий зависимость величин pIC_{50} от соответствующих значений скоринговых функций, составил 0,46.

В статье Mercader [5] авторы провели компьютерный анализ количественных соотношений «структура–активность» (QSAR) для прогнозирования ингибирующей способности флавоноидов и бифлавоноидов в отношении нейраминидазы вируса гриппа штамма H1N1. Использовались экспериментальные данные по полумаксимальной концентрации ингибирования IC_{50} для 25 соединений и рассчитанные дескрипторы, определяющие физико-химические и геометрические параметры молекул. Коэффициент корреляции модели R составил 0,971 (среднеквадратичная ошибка менее 0,1), для тестовой выборки модель характеризовалась среднеквадратичной ошибкой RMSE, равной 0,1163.

В публикации Hammoudan [6] авторы создали регрессионную модель на основе 168 соединений для прогноза потенциальной активности в отношении нейраминидазы вируса гриппа. Модель характеризуется приемлемыми показателями точности ($R^2 = 0,82$; $Q^2 = 0,81$), однако в статье непосредственно не указано точное количество соединений в тестовой выборке — можно предположить, что оно составило около 20% от исходного количества (использовался алгоритм Кернарда–Стоуна для стратификации выборки). На основании построенной модели авторы предложили ряд структур с потенциальной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа H1N1, однако эти соединения не были протестированы в клеточных тест-системах для оценки подавления репликации вируса.

В работах [7–11] построены модели анализа зависимостей «структура–свойство» (2D/3D-QSAR) для оценки связывающей (ингибирующей) активности в отношении мишеней нейраминидазы и гемагглютинаина вируса гриппа для гетероциклических и природных противовирусных соединений обучающей выборки количеством от 20 до 45 молекул. Точность построенных моделей по коэффициенту детерминации составляет от ($R^2 = 0,847$) и до ($R^2 = 0,973$), а при перекрестной валидации — от ($Q^2 = 0,610$) до ($Q^2 = 0,950$).

Таким образом, ряд проводимых в настоящее время исследований с применением моделей машинного обучения [4–13] направлены на поиск ингибиторов конкретных вирусных мишеней (например, нейраминидазы, гемагглютинаина, M2 протонного канала или других белков, влияющих на репликацию вируса).

Вместе с тем, значительное количество экспериментальных данных получено на основе исследований ингибирования репликации вируса в клеточных культурах, когда конкретный механизм действия не установлен. Эти данные могут быть использованы для построения моделей зависимостей

«структура–активность», которые могут в дальнейшем использоваться для отбора перспективных «кандидатов» на основе виртуального скрининга. С этой целью мы применили классификационный метод анализа соотношений «структура–активность», основанный на принципах статистической регуляризации — SCEC (self-consistent extreme classifier — самосогласованный экстремальный классификатор). Ключевые особенности метода SCEC, позволяющие преодолеть ограничения традиционных подходов, заключаются, прежде всего, в эффективном отборе дескрипторов в процессе классификации. В отличие от методов, требующих предварительного отбора признаков или применения сложных преобразований (например, kernel trick для SVM [14]), SCEC интегрирует статистическую регуляризацию непосредственно в итерационный процесс построения классификатора. Это позволяет автоматически и эффективно отсеивать малозначимые дескрипторы и фокусироваться на выборе наиболее релевантных для разделения классов параметров, даже в условиях высокой размерности признакового пространства [15].

Разработанный нами подход учитывает удаленность объектов от границы разделения классов: алгоритм SCEC целенаправленно снижает влияние дескрипторов, характерных только для соединений, находящихся в химическом пространстве далеко от границы разделения на классы (то есть для «явно» активных или «явно» неактивных). Это обеспечивает фокусировку модели на наиболее информативных признаках для критической области около порога активности, что повышает надежность классификации пограничных случаев.

Валидация подхода SCEC на тестовых задачах показала, что качество прогноза сопоставимо с другими методами, но при этом используется существенно меньшее количество молекулярных дескрипторов, что свидетельствует о его эффективности и лучшей интерпретируемости [15]. В количественных моделях прогноза активности необходимы однородные данные, полученные в идентичных экспериментальных условиях для конкретной молекулярной мишени. В данной работе решается более общая, но практически значимая задача: предсказание принципиальной возможности проявления соединением противовирусной активности против вируса гриппа A/H1N1, независимо от конкретного механизма действия. Это обуславливает выбор бинарной классификации («активное»/«неактивное») вместо регрессионного моделирования. Такой подход позволяет: 1) объединять в обучающую выборку гетерогенные данные, полученные в разных лабораториях, на различных подтипах вируса и клеточных линиях, что было бы критично для регрессионной модели; 2) расширять химическое пространство модели за счет включения структурно разнородных рядов и заведомо неактивных соединений; 3) решать ключевую задачу первичного виртуального скрининга — ранжирование соединений по вероятности проявления активности для отбора наиболее перспективных кандидатов. В рамках этого подхода модель предоставляет количественную меру (например, оценку вероятности отнесения к классу «активных»), пригодную для сравнения и приоритизации соединений. Следует отметить, что данный метод не ставит целью предсказание точного численного значения активности, которое может быть получено в конкретном стандартизированном эксперименте для определенной мишени; эта задача решается на последующих этапах после идентификации

перспективных «кандидатов». Разработанная модель позволяет ответить на два ключевых вопроса: может ли данное соединение проявлять активность против вируса гриппа A/H1N1 и какие из анализируемых соединений являются более предпочтительными для дальнейших экспериментальных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемая в работе БД [16] содержит 2255 записей о химической структуре малых молекул и данных биологического тестирования в отношении вируса гриппа штамма A/H1N1 разных серотипов и линии клеток почки собаки Мэйдin-Дарби MDCK методом МТТ-теста [17]. На основе значений CC_{50} и IC_{50} рассчитаны индексы селективности (Selectivity Index, $SI = CC_{50} / IC_{50}$).

Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации IC_{50} для соединений в базе данных варьируют в широком диапазоне — от субнанолярных до микролярных величин, что отражает значительное структурное разнообразие исследованных соединений. Значения цитотоксической концентрации CC_{50} также охватывают несколько порядков величины, что позволяет оценивать не только противовирусную эффективность, но и потенциальную токсичность соединений. Индекс селективности SI , рассчитанный как отношение CC_{50} к IC_{50} , служит интегральным показателем перспективности соединения, поскольку объединяет данные об активности и безопасности. Высокие значения SI указывают на соединения с выраженной противовирусной активностью при минимальной цитотоксичности.

Выбор порогового значения, по которому соединение классифицируется как «активное», определяется конкретной задачей исследования. В области поиска противовирусных соединений этот критерий часто регламентируется нормативными документами, например, руководствами по доклиническому изучению новых фармакологических веществ [18]. Хотя рекомендуемый минимальный порог для индекса селективности часто составляет 8 и более, в данной работе для формирования высоконадежного пула кандидатов нами был установлен более строгий критерий $SI = 200$. Этот подход позволяет отобрать структуры с наиболее выраженным и селективным действием против вируса гриппа A/H1N1 для последующих этапов исследования.

Чтобы оценить возможности применения построенных классификационных моделей для виртуального скрининга с целью отбора потенциальных противовирусных соединений, была сформирована независимая тестовая выборка. Ключевой принцип ее формирования заключался в полном исключении связи с этапом обучения и тонкой настройки (оптимизации гиперпараметров) моделей. Внутренние методы валидации, такие как перекрестная проверка на обучающей выборке, необходимы для оценки устойчивости модели и подбора оптимальных параметров. Модель, которая характеризуется высокими показателями точности описания зависимости для известных данных, иногда гораздо хуже прогнозирует активность принципиально новых, ранее не встречавшихся химических структур. Именно для имитации этой реальной задачи прогнозирования активности неизвестных соединений и требуется полностью независимая тестовая выборка. Соединения тестовой выборки, отобранные из литературных источников [19–22] случайным образом, обладают структурной репрезентативностью и новизной

относительно обучающей выборки. В данный перечень включены только те соединения, которые протестированы на противовирусную активность методом МТТ-теста в отношении вируса гриппа штамма A/H1N1 разных серотипов, культивируемых в линии клеток MDCK. Другими словами, для тестирования прогностической способности модели отобрали только те соединения, которые проверены в схожих экспериментальных условиях с соединениями в базе данных, применяемыми для построения модели. Прогнозы, сделанные с использованием построенных нами моделей на этой независимой тестовой выборке, предоставляют наиболее достоверные метрики ее практической применимости. Всего в тестовую выборку вошло 16 соединений.

Вся процедура обработки химических структур (удаление солей, стандартизация таутомерных и прототропных форм, устранение дубликатов) и курирования данных об активности проводилась в строгом соответствии с общепринятыми рекомендациями по подготовке данных для (Q)SAR-моделирования [23, 24] как для обучающей, так и для тестовой выборки. После удаления дубликатов и предварительной обработки в обучающую выборку было включено 1816 уникальных структур.

В качестве признакового пространства для построения моделей использовались молекулярные дескрипторы количественных атомных окрестностей (Quantitative Neighborhood of Atoms, QNA), ранее разработанные и реализованные в программном обеспечении GUSAR [25, 26].

QNA-дескрипторы характеризуют каждый атом в молекуле, учитывая влияние всех остальных атомов молекулы на данный атом. Это позволяет получать целостное и информативное описание молекулярной структуры, коррелирующее с ее биологическими свойствами. Подобно реализации в GUSAR, для формирования вектора дескрипторов, описывающего «потенциал» биологической активности молекулы, используются полиномы Чебышёва [27].

Для построения прогностических классификационных моделей в данной работе был применен метод самосогласованного экстремального классификатора (Self-Consistent Extreme Classifier, SCEC), детально описанный нами ранее [15].

Для объективной оценки обобщающей способности построенных моделей и минимизации риска переобучения была использована процедура 5-кратной кросс-валидации (5-fold cross-validation, 5F CV). Для получения статистически устойчивых оценок кросс-валидация была повторена 10 раз на различных случайных разбиениях исходной выборки на обучающие и тестовые подмножества, после чего рассчитывались усредненные метрики качества.

Для генерации случайных разбиений применялся алгоритм Mersenne Twister, реализованный в стандартной библиотеке C++, с последующей операцией взятия по модулю для ограничения диапазона генерируемых чисел.

Качество и сравнительный анализ разработанных классификационных моделей проводился на основе следующих метрик.

Чувствительность (Sensitivity, Recall) — доля правильно предсказанных активных соединений среди всех действительно активных.

Специфичность (Specificity) — доля правильно предсказанных неактивных соединений среди всех действительно неактивных.

Сбалансированная точность (Balanced Accuracy) — среднее арифметическое чувствительности

и специфичности, что особенно важно для несбалансированных выборок.

$$\text{sensitivity} = \text{TPR} = \frac{TP}{TP + FN}, \quad \text{specificity} = 1 - \text{FPR} = \frac{TN}{TN + FP},$$

$$\text{precision} = \frac{TP}{TP + FP}, \quad \text{balanced accuracy} = \frac{\text{sensitivity} + \text{specificity}}{2}$$

Площадь под ROC-кривой (AUC-ROC) — интегральная метрика, оценивающая способность модели разделять классы при различных порогах классификации. Значение AUC-ROC вычислялось путем численного интегрирования зависимости верно классифицируемых объектов класса (True Positive Rate, TPR) от неверно классифицируемых объектов класса (False Positive Rate, FPR).

В формулах:

TP (True Positives) — число истинно-положительных прогнозов (активные соединения, предсказанные как активные).

TN (True Negatives) — число истинно-отрицательных прогнозов (неактивные соединения, предсказанные как неактивные).

FP (False Positives) — число ложноположительных прогнозов (неактивные соединения, ошибочно предсказанные как активные).

FN (False Negatives) — число ложноотрицательных прогнозов (активные соединения, ошибочно предсказанные как неактивные).

Область применимости (AD) прогноза оценивалась с использованием среднего сходства трех ближайших соседей в обучающей выборке. Если среднее сходство, определяемое по используемым дескрипторам, не превышает 0,5, то прогноз для такого соединения классифицировался как находящийся за пределами области применимости [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для построения моделей использовалась тщательно подготовленная обучающая выборка, содержащая 1816 уникальных химических структур с экспериментально измеренными значениями противовирусной активности (IC_{50}), цитотоксичности (CC_{50}) и индексом селективности (SI). Анализ химического разнообразия показал, что выборка охватывает широкий спектр структурных классов, однако распределение активностей внутри них является несбалансированным.

На основе метода самосогласованного экстремального классификатора (SCEC) были построены три независимые бинарные классификационные модели для прогнозирования противовирусной активности (по IC_{50}), цитотоксичности (по CC_{50}) и селективности действия (по SI). Пороги для разделения на активные/неактивные, токсичные/нетоксичные и селективные/неселективные соединения были выбраны на основе баланса между физиологической интерпретируемостью и максимальной прогностической силой, оцененной методом 5-кратной кросс-валидации. С целью определения наилучшего способа классификации на потенциально активные в отношении вируса гриппа соединения и те, которые в эксперименте не будут демонстрировать ингибирующую активность, мы исследовали несколько вариантов разделения обучающей выборки на положительные (активные соединения) и отрицательные (неактивные) примеры.

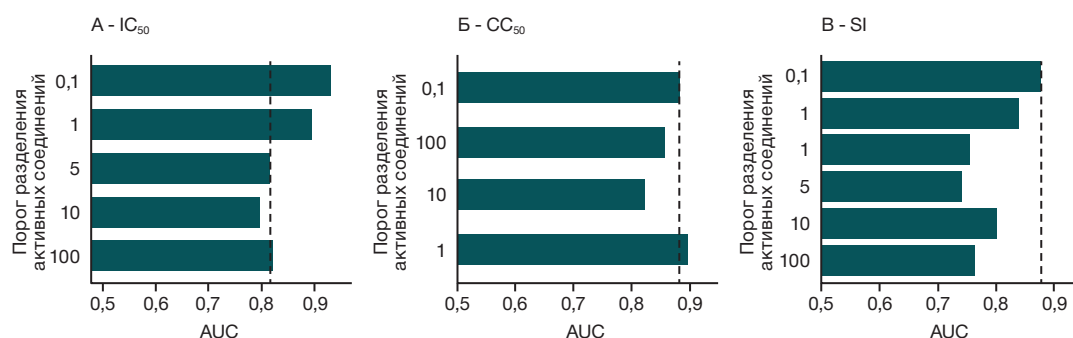


Рис. 1. Характеристика точности моделей — площади под ROC-кривой (AUC-ROC) на этапе валидации при различных порогах определения активных соединений для А) IC₅₀, Б) CC₅₀, В) SI, пунктирная линия соответствует выбранной модели

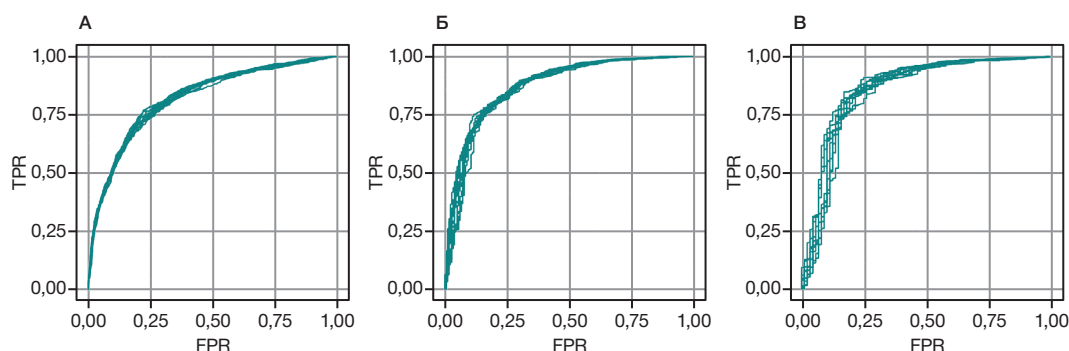


Рис. 2. Валидационные AUC ROC кривые для моделей А) IC₅₀ при пороге 5 мкг/мл, Б) CC₅₀ при пороге 300 мкг/мл, В) SI при пороге 200

Мы протестировали различные варианты разделения на активные и неактивные соединения с применением пороговых значений от 100 до 0,1 мкг/мл для IC₅₀, от 1 до 300 мкг/мл для CC₅₀, от 0,1 до 200 для SI. Такой подход был реализован, чтобы установить устойчивость моделей к выбору порога. В качестве основных были выбраны модели с порогами, значения которых соответствуют величинам, которые применяются для отбора потенциально активных противовирусных соединений: 1) для противовирусной активности пороговое значение IC₅₀, 5 мкг/мл; 2) для цитотоксичности пороговое значение CC₅₀, 300 мкг/мл; 3) для индекса селективности пороговое значение SI 200. Модели, построенные с применением соответствующих пороговых значений, были сопоставлены с моделями, полученными с использованием других ближайших порогов, без выраженного дисбаланса классов. Как видно из представленных на рис. 1 данных, выбранные пороги позволяют получить лучшие (для SI) или близкие по качеству модели (для IC₅₀ и CC₅₀). При указанных порогах обучающие выборки содержали 523 активных для IC₅₀, 768 нетоксичных для CC₅₀ и 88 селективных для SI.

Модель для выбора активных соединений по значению IC₅₀ с порогом 5 мкг/мл обладает сбалансированной точностью (Balanced Accuracy), равной 0,756 и площадью под ROC-кривой (AUC-ROC) 0,822. Анализ профиля гистограмм (рис. 1А) при различных порогах классификатора показал, что имеются возможности дальнейшей оптимизации прогностической модели. Модель прогнозирования цитотоксичности CC₅₀ с порогом 300 мкг/мл обладает сбалансированной точностью 0,801 и AUC-ROC 0,875 (рис. 1Б), что указывает на ее высокое качество для предсказания безопасности соединений. Точность прогностической модели для отбраковки соединений по значению индекса селективности также зависит от установленного порога (рис. 1С). При выборе

порога SI = 200 модель достигла сбалансированной точности при 0,812 и AUC-ROC 0,861, что выше, чем при использовании более низкого порога SI = 8 (сбалансированная точность 0,682, ROC-AUC 0,745). Несмотря на рекомендации [18], согласно которым соединения со значением SI > 8 рассматриваются в качестве перспективных, мы используем более строгое условие при формировании обучающей выборки. Такой подход позволяет выбрать заведомо активные (и, возможно, менее токсичные соединения).

При проведении 5-кратной кросс-валидации во всех 10 вычислительных экспериментах случайных разбиений были получены близкие результаты (рис. 2).

Кривые зависимости значений TPR от FPR характеризуются высокой точностью (ROC кривые на этапе валидации не расходятся при разных случайных разбиениях, средний AUC > 0,7), что указывает на хорошую прогностическую способность моделей.

Практическая ценность построенных моделей подтверждена при прогнозе для независимой тестовой выборки. Совместное применение трех моделей даст возможность эффективно обогатить пул потенциальных кандидатов: доля правильно классифицированных соединений в тестовой выборке достигла 63% (IC₅₀), 75% (SI и CC₅₀). Этот результат свидетельствует о высокой эффективности предложенного подхода для первичного отбора наиболее перспективных структур на основе виртуального скрининга, что позволяет значительно сократить затраты на экспериментальный скрининг.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование свидетельствует об эффективности использования методологии машинного обучения для решения задач лиганд-ориентированного прогнозирования противовирусного потенциала

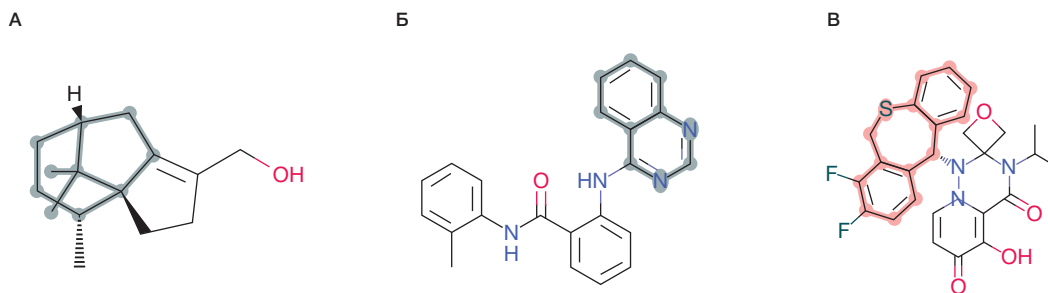


Рис. 3. Структуры из независимой тестовой выборки: А, Б — выделенный скаффолд встречается в активных (или вообще в любых) соединениях, содержащихся в базе данных; В — выделенный скаффолд не встречается ни в одном соединении используемой при обучении базы данных

лекарственно-подобных соединений с использованием метода SCEC [15].

На основе тщательно подготовленной базы данных созданы классификационные (Q)SAR-модели для предсказания противовирусной активности, цитотоксичности и селективности соединений в отношении вируса гриппа А/Н1N1. Модели прогнозирования значений IC_{50} с порогом 5 мкг/мл, CC_{50} с порогом 300 мкг/мл и SI с порогом 200 показали наиболее высокие и устойчивые метрики качества при кросс-валидации.

Была проведена валидация разработанных моделей на независимой тестовой выборке из 16 соединений, синтез и биологическое тестирование которых описаны в работах [19–22]. Отбор с применением моделей SCEC привел к значительному обогащению (до 63%) отбираемых «кандидатов», потенциально обладающих активностью и низкой цитотоксичностью. Нами показано, что предложенный подход может служить эффективным инструментом для первичного отбора и оптимизации работ при поиске новых противогриппозных препаратов. Использованный подход, не требующий априорного знания конкретной молекулярной мишени, является универсальным и применим на ранних этапах исследований. Метод SCEC дает возможность работать с разнородными и несбалансированными данными, обеспечивая качественную классификацию за счет встроенного отбора признаков и балансировки.

Необходимо отметить, что помимо проверки на этапе валидации, в которой каждое соединение присутствовало и в качестве теста, была проведена проверка прогностических моделей, содержащих только 16 соединений, на независимой тестовой выборке. Эти соединения взяты из научных публикаций и не содержатся в базе данных, а также не являются близкими аналогами соединений из обучающей выборки. В последующих исследованиях для более точного определения потенциальных противовирусных соединений и применения на практике внешняя тестовая и обучающая выборки требуют расширения для более полного покрытия химического пространства. Вместе с тем, даже на такой небольшой выборке становится понятна важность покрываемой моделью части химического пространства. Например, наличие в обучающей выборке структур, содержащих хиназолиновое (рис. 3А) или бициклооктановое ядро (рис. 3Б), положительно повлияло на прогноз противовирусного действия соединений из независимой тестовой выборки. Так, в используемой базе данных среди активных соединений со значением $SI > 200$ встречаются 36 структур, содержащих хиназолиновый и/или хинолиновый фрагмент, 7 структур с бициклооктановым ядром и 246 — со схожим с бициклопептаном скаффолдом. И, наоборот,

характеристики структур в независимой тестовой выборке, содержащие дибензотиепиновое ядро (рис. 3В), предсказываются наименее корректно, поскольку данный сложный гетероцикл отсутствует в структурах обучающей выборки. Прогноз для структур с дибензотиепиновым ядром (красный цвет на рис. 3) был классифицирован моделью как не попадающий в AD, все остальные прогнозы (зеленый цвет) соответствовали области применимости моделей.

Вместе с тем, интересно отметить, что в тестовой выборке имеются два соединения, структура которых отличается только на один атом: замена хинолинового фрагмента на хиназолиновый приводит к повышению противовирусного эффекта (рис. 4). Индекс селективности увеличивается за счет снижения значения IC_{50} . Как правило, большинство прогностических моделей нечувствительно к такого рода незначительным (с математической точки зрения) структурным изменениям. Подробно эта проблема обсуждается в работе [16]. Использование нашей прогностической модели позволяет отнести соединения, представленные на рис. 4, к активным по IC_{50} , значение которых попадает в диапазон от 100 до 0,1 мкг/мл, что соответствует экспериментальным данным [21]. Результат прогноза по SI зависит от установленного порога: при строгих условиях $SI = 200$ прогностическая модель позволяет корректно отнести обе структуры к неактивным. Однако при уменьшении значения порога до $SI = 8$ результат прогнозирования ошибочный (рис. 4).

Этот результат позволяет уточнить границы применимости нашей прогностической модели. Тем не менее, если при выборе активных соединений руководствоваться более строгим порогом, то вероятность обнаружить перспективные соединения выше. Несмотря на фармакологические рекомендации [9], согласно которым соединения с $SI > 8$ можно относить к перспективным структурам, значения индекса селективности рассматриваемых на рис. 4 молекул не позволяет отнести их к активным противогриппозным соединениям.

На рис. 5 представлены результаты тестирования прогностической модели. Только в двух случаях (соединения **10** и **13**) предсказанные значения IC_{50} не попадают в установленный диапазон «условно активных» соединений, что противоречит результатам эксперимента. Тем не менее использование наших моделей по прогнозированию значения SI с порогом 200 позволяет достоверно определить неактивные структуры **513**, **521**, **8**, **10**, **11**, **13**, **20**, **26**, **30** и **33** с $SI < 200$ и активные *cyperenoid acid* и *cyperenol* с $SI > 200$. Ошибочные результаты прогноза соответствуют структурам **38-S**, **39-S** и **39-R**, которые характеризуются высокими экспериментальными значениями индекса селективности. Для указанных

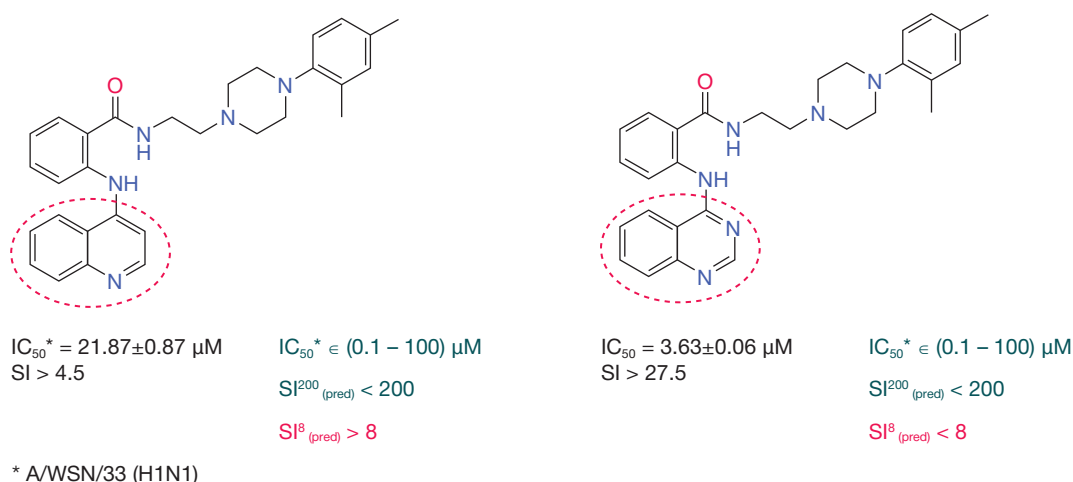


Рис. 4. Валидация прогностической модели. Соединения описаны в работе [21]. Значения IC_{50} , приведенные на рисунке, соответствуют экспериментальным значениям, значение SI^{200} соответствует прогнозу при пороге $SI = 200$, SI^8 соответствует прогнозу при пороге $SI = 8$

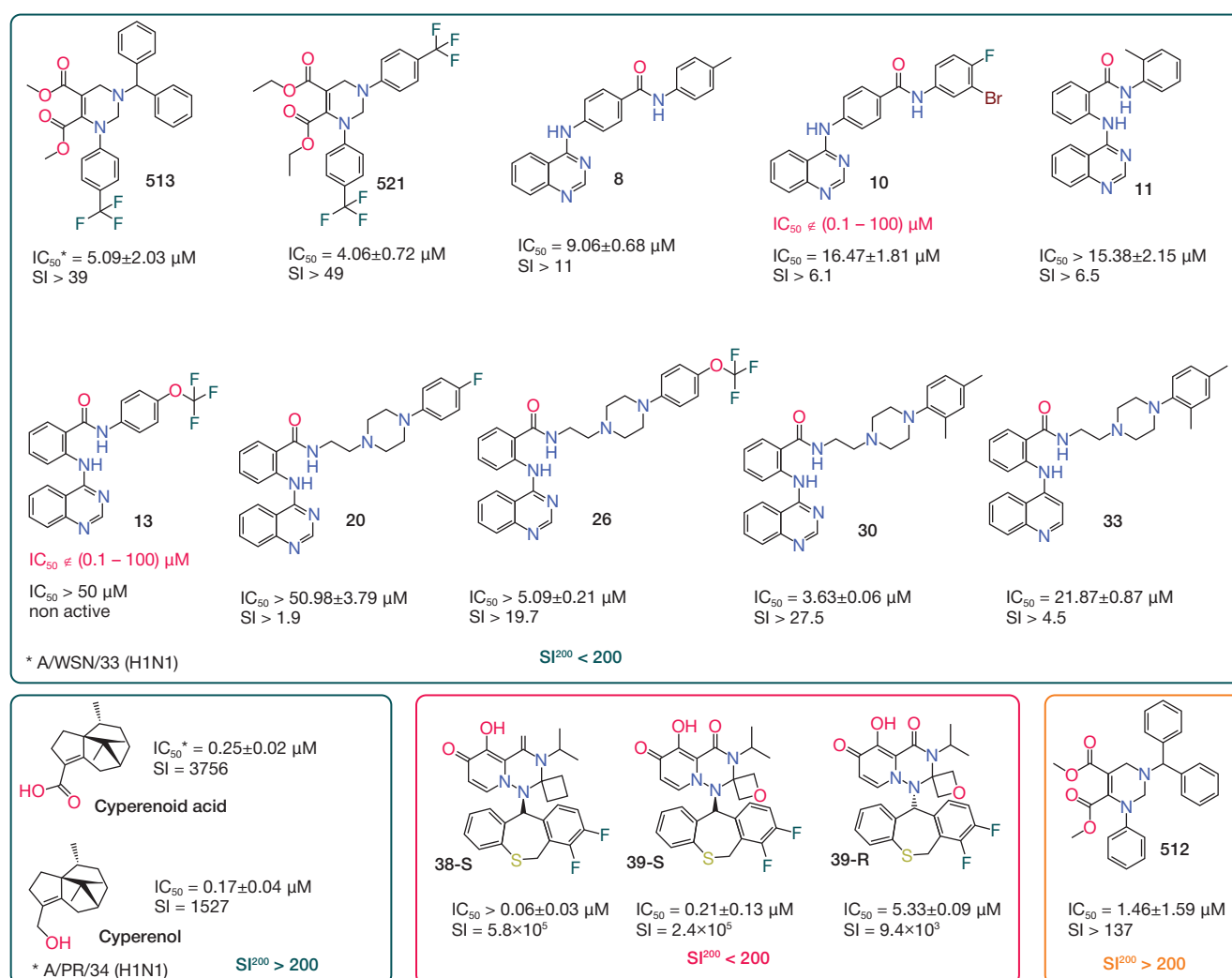


Рис. 5. Валидация прогностической модели. Нумерация соединений соответствует оригинальной нумерации, представленной в научных статьях [19–22]. Значения IC_{50} и SI , приведенные на рисунке, соответствуют экспериментальным значениям, значение SI^{200} соответствует прогнозу. Соединения, прогноз по которым корректен, представлены в зеленых рамках, неверный и сомнительный прогнозы представлены в красной и желтой рамке соответственно

соединений ошибочен и прогноз CC_{50} . Причина ошибки, очевидно, заключается в отсутствии в базе данных структур, содержащих дибензотиопиновое ядро (рис. 3) и то, что структуры не попадают в AD при прогнозе.

Построенные модели, помимо очевидных преимуществ, обладают и рядом ограничений, обусловленных как

особенностями исходных данных, так и выбранной лиганд-ориентированной методологией. Принципиальным ограничением использованного подхода является отсутствие в обучающих данных информации о конкретном молекулярном механизме действия соединений. Модели позволяют прогнозировать противовирусную активность,

но не идентифицируют, на какой вирусный белок (нейраминидазу, белок M2, полимеразный комплекс и т.д.) воздействует соединение. Это, с одной стороны, является преимуществом на ранних этапах скрининга, позволяя выявлять соединения с неизвестными или новыми механизмами действия. С другой стороны, это затрудняет дальнейшую рациональную оптимизацию выявленных соединений-лидеров, так как требует дополнительных трудоемких экспериментальных исследований для установления мишени. Кроме того, модели могут быть чувствительны к соединениям, действующим через неспецифические или цитотоксические механизмы, несмотря на попытку фильтрации по CC_{50} . Как и любая модель машинного обучения, разработанные классификаторы критически зависят от репрезентативности обучающих данных. Используемая нами база данных, несмотря на тщательно проведенную подготовку, характеризуется химической разнородностью и несбалансированностью классов (значительно большее количество неактивных соединений). Наличие потенциальных ошибок или большого разброса в исходных экспериментальных данных (например, для дубликатов структур) может негативно сказываться на устойчивости и точности моделей. Область применимости моделей ограничена химическим пространством, представленным в обучающей выборке.

Для преодоления указанных ограничений можно выделить несколько направлений дальнейших исследований. Во-первых, необходимо систематическое расширение и тщательный отбор соединений обучающей выборки, включая постоянное пополнение новыми экспериментальными данными из литературных данных и результатов экспериментов что позволит охватить более широкое химическое пространство и снизить риск переобучения. Устранение скрытых дубликатов (стереоизомеры, таутомеры) позволит увеличить однородность выборки.

Точность и надежность прогностических моделей может быть дополнительно оценена в ходе проспективного исследования — проведения синтеза и тестирования отобранных в результате виртуального скрининга молекул.

Несмотря на существующие ограничения, модели, представленные в настоящей работе, формируют

основу для создания постоянно совершенствуемого вычислительного инструмента, интегрированного в цикл поиска и разработки новых противогриппозных препаратов. Последовательная работа по расширению БД и валидации подходов *in vitro* позволит трансформировать этот инструмент из средства первичного отбора в систему поддержки принятия решений на более поздних этапах разработки лекарств.

ВЫВОДЫ

В рамках настоящей работы мы разработали лиганд-ориентированный подход, который направлен на прогнозирование противогриппозной активности лекарственно-подобных соединений, независимо от конкретной вирусной мишени, на основе нового эффективного классификационного метода SCEC. Основная цель исследования заключалась в разработке и валидации прогностических QSAR-моделей на основе SCEC для оценки противовирусного потенциала соединений против вируса гриппа штамма A/H1N1. Для этого подготовили специализированную базу данных (БД), содержащую структуры малых молекул, данные об их противовирусной активности (IC_{50}) в отношении вируса гриппа штамма A/H1N1 разных серотипов, цитотоксичности (CC_{50}) в отношении линии клеток MDCK. На основе этих данных мы построили классификационные модели и провели валидацию на независимой тестовой выборке, содержащей 16 соединений из различных химических классов, для оценки практической полезности метода SCEC в первичном отборе кандидатов для синтеза и биологического тестирования. Показано, что для 63% соединений классификация проведена верно.

Применение оригинального подхода машинного обучения, реализованного в инструменте SCEC к отбору потенциально безопасных и эффективных противовирусных соединений, активных в отношении вирусов гриппа, позволило продемонстрировать, что разработанные модели и примененная методология представляют собой эффективный инструмент для ускоренного поиска новых соединений с противогриппозной активностью и могут быть интегрированы в цикл рационального дизайна лекарственных средств.

Литература

- Liang Y. Pathogenicity and virulence of influenza. *Virulence*. 2023; 14(1): 2223057. DOI: 10.1080/21505594.2023.2223057.
- Trinh TX, Seo M, Yoon TH, Kim J. Developing random forest based QSAR models for predicting the mixture toxicity of TiO₂ based nano-mixtures to *Daphnia magna*. *NanolImpact*. 2022; 25: 100383. DOI: 10.1016/j.impact.2022.100383.
- Alharthi AM, Lee MH, Algamal ZY, Al-Fakih AM. Quantitative structure-activity relationship model for classifying the diverse series of antifungal agents using ratio weighted penalized logistic regression. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2020; 31(8): 571–583. DOI: 10.1080/1062936X.2020.1782467.
- Khomenko TM, Zarubaev VV, Kireeva MV, et al. New type of anti-influenza agents based on benzo[d][1,3]dithiol core. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020; 30(24): 127653. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127653.
- Mercader AG, Pomilio AB. QSAR study of flavonoids and biflavonoids as influenza H1N1 virus neuraminidase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010; 45(5): 1724–1730. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.005.
- Hammoudan I, Mounadi N, Khedraoui M, Yamari I, Chtita S, Benjelloun AT. QSAR-driven discovery and ranking of potential anti-H1N1 inhibitors. *Scientific African*. 2025; 30: e03002. DOI: 10.1016/j.sciaf.2025.e03002.
- Li C, Fang J, Lian W, Pang X, Liu A, Du G. In vitro Antiviral Effects and 3 D QSAR Study of Resveratrol Derivatives as Potent Inhibitors of Influenza H 1 N 1 Neuraminidase. *Chem Biol Drug Des*. 2015; 85(4): 427–438. DOI: 10.1111/cbdd.12425.
- Veerasamy R, Rajak H. QSAR Studies on Neuraminidase Inhibitors as Anti-influenza Agents. *tjps*. 2021; 18(2): 151–156. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.45556.
- Algamal ZY, Qasim MK, Lee MH, Ali HTM. QSAR model for predicting neuraminidase inhibitors of influenza A viruses (H1N1) based on adaptive grasshopper optimization algorithm. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2020; 31(11): 803–814. DOI: 10.1080/1062936X.2020.1818616.
- Abdullahi M, Uzairu A, Shallangwa GA, Mamza PA, Ibrahim MT. Computational modelling studies of some 1,3-thiazine derivatives as anti-influenza inhibitors targeting H1N1 neuraminidase via

- 2D-QSAR, 3D-QSAR, molecular docking, and ADMET predictions. Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci. 2022; 11(1): 104. DOI: 10.1186/s43088-022-00280-6.
11. Mahmoudzadeh Laki R, Pourbasheer E. Design of New Anti-Influenza Structures Based on 3D-QSAR, Molecular Docking and Molecular Dynamics Studies. Chemistry & Biodiversity. 2025; 22(9): e202500587. DOI: 10.1002/cbdv.202500587.
 12. Lian W, Fang J, Li C, Pang X, Liu AL, Du GH. Discovery of Influenza A virus neuraminidase inhibitors using support vector machine and Naïve Bayesian models. Mol Divers. 2016; 20(2): 439–451. DOI: 10.1007/s11030-015-9641-z.
 13. Wang Y, Ge H, Li Y, et al. Predicting dual-targeting anti-influenza agents using multi-models. Mol Divers. 2015; 19(1): 123–134. DOI: 10.1007/s11030-014-9552-4.
 14. Li S, Fedorowicz A, Andrew ME. A new descriptor selection scheme for SVM in unbalanced class problem: a case study using skin sensitisation dataset. SAR and QSAR in Environmental Research. 2007; 18(5–6): 423–441. DOI: 10.1080/10629360701428474.
 15. Stolbov LA, Filimonov DA, Poroikov VV. SAR based on self consistent classifier. SAR and QSAR in Environmental Research. 2022; 33(10): 10. DOI: 10.1080/1062936X.2022.2139751.
 16. Егоров А. Д., Горохов Я. В., Кузнецов М. М., Борисевич С. С. Предсказание индекса селективности малых молекул в отношении вируса гриппа штамма А/Н1N1 с использованием методов машинного обучения. Известия Академии Наук. Серия Химическая. 2025; (3): 851.
 17. Terry L Riss, Richard A Moravec, Andrew L Niles, Sarah Duellman, Hélène A Benink, Tracy J Worzella, and Lisa Minor. Assay Guidance Manual. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/>
 18. Харбиев Р. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Published online 2005.
 19. Huang Z, Chen Z, Qin X, Zhu Q, Yang J. Discovery of tetrasubstituted tetrahydropyrimidines as novel inhibitors against influenza A virus. Bioorganic Chemistry. 2025; 163: 108785. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.108785.
 20. Liu S, Li Y, Peng B, et al. Design and Synthesis of PA_n Endonuclease Inhibitors through Spirocyclization Strategy against Influenza A Virus. J Med Chem. 2025; 68(13): 13393–13407. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c00042.
 21. Zhang C, Huang XH, Wang Z, et al. Quinazoline-based dual-target inhibitors disrupt influenza virus RNP complex: Rational design, synthesis and mechanistic validation of potent anti-influenza agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2026; 301: 118185. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.118185.
 22. Zhang X, Xia Y, Li P, et al. Discovery of cyperenoic acid as a potent and novel entry inhibitor of influenza A virus. Antiviral Research. 2024; 223: 105822. DOI: 10.1016/j.antiviral.2024.105822.
 23. Fourches D, Muratov E, Tropsha A. Trust, But Verify: On the Importance of Chemical Structure Curation in Cheminformatics and QSAR Modeling Research. J Chem Inf Model. 2010; 50(7): 1189–1204. DOI: 10.1021/ci100176x.
 24. Fourches D, Muratov E, Tropsha A. Trust, but Verify II: A Practical Guide to Chemogenomics Data Curation. J Chem Inf Model. 2016; 56(7): 1243–1252. DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00129.
 25. Filimonov DA, Zakharov AV, Lagunin AA, Poroikov VV. QNA-based 'Star Track' QSAR approach. SAR and QSAR in Environmental Research. 2009; 20(7–8): 679–709. DOI: 10.1080/10629360903438370.
 26. Zakharov AV, Peach ML, Sitzmann M, Nicklaus MC. A New Approach to Radial Basis Function Approximation and Its Application to QSAR. J Chem Inf Model. 2014; 54(3): 713–719. DOI: 10.1021/ci400704f.
 27. Lagunin AA, Zakharov AV, Filimonov DA, Poroikov VV. A new approach to QSAR modelling of acute toxicity†. SAR and QSAR in Environmental Research. 2007; 18(3–4): 285–298. DOI: 10.1080/10629360701304253.
 28. Zakharov AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. Quantitative Prediction of Antitarget Interaction Profiles for Chemical Compounds. Chem Res Toxicol. 2012; 25(11): 2378–2385. DOI: 10.1021/tx300247r.

References

1. Liang Y. Pathogenicity and virulence of influenza. Virulence. 2023; 14(1): 2223057. DOI: 10.1080/21505594.2023.2223057.
2. Trinh TX, Seo M, Yoon TH, Kim J. Developing random forest based QSAR models for predicting the mixture toxicity of TiO₂ based nano-mixtures to *Daphnia magna*. NanolImpact. 2022; 25: 100383. DOI: 10.1016/j.impact.2022.100383.
3. Alharthi AM, Lee MH, Algarni ZY, Al-Fakih AM. Quantitative structure-activity relationship model for classifying the diverse series of antifungal agents using ratio weighted penalized logistic regression. SAR and QSAR in Environmental Research. 2020; 31(8): 571–583. DOI: 10.1080/1062936X.2020.1782467.
4. Khomenko TM, Zarubaev VV, Kireeva MV, et al. New type of anti-influenza agents based on benzo[d][1,3]dithiol core. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2020; 30(24): 127653. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127653.
5. Mercader AG, Pomilio AB. QSAR study of flavonoids and biflavonoids as influenza H1N1 virus neuraminidase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry. 2010; 45(5): 1724–1730. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.005.
6. Hammoudan I, Mounadi N, Khedraoui M, Yamari I, Chtita S, Benjelloun AT. QSAR-driven discovery and ranking of potential anti-H1N1 inhibitors. Scientific African. 2025; 30: e03002. DOI: 10.1016/j.sciaf.2025.e03002.
7. Li C, Fang J, Lian W, Pang X, Liu A, Du G. In vitro Antiviral Effects and 3 D QSAR Study of Resveratrol Derivatives as Potent Inhibitors of Influenza H 1 N 1 Neuraminidase. Chem Biol Drug Des. 2015; 85(4): 427–438. DOI: 10.1111/cbdd.12425.
8. Veerasamy R, Rajak H. QSAR Studies on Neuraminidase Inhibitors as Anti-influenza Agents. tjps. 2021; 18(2): 151–156. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.45556.
9. Algarni ZY, Qasim MK, Lee MH, Ali HTM. QSAR model for predicting neuraminidase inhibitors of influenza A viruses (H1N1) based on adaptive grasshopper optimization algorithm. SAR and QSAR in Environmental Research. 2020; 31(11): 803–814. DOI: 10.1080/1062936X.2020.1818616.
10. Abdullahi M, Uzairu A, Shallangwa GA, Mamza PA, Ibrahim MT. Computational modelling studies of some 1,3-thiazine derivatives as anti-influenza inhibitors targeting H1N1 neuraminidase via 2D-QSAR, 3D-QSAR, molecular docking, and ADMET predictions. Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci. 2022; 11(1): 104. DOI: 10.1186/s43088-022-00280-6.
11. Mahmoudzadeh Laki R, Pourbasheer E. Design of New Anti-Influenza Structures Based on 3D-QSAR, Molecular Docking and Molecular Dynamics Studies. Chemistry & Biodiversity. 2025;22(9): e202500587. DOI: 10.1002/cbdv.202500587.
12. Lian W, Fang J, Li C, Pang X, Liu AL, Du GH. Discovery of Influenza A virus neuraminidase inhibitors using support vector machine and Naïve Bayesian models. Mol Divers. 2016; 20(2): 439–451. DOI: 10.1007/s11030-015-9641-z.
13. Wang Y, Ge H, Li Y, et al. Predicting dual-targeting anti-influenza agents using multi-models. Mol Divers. 2015; 19(1): 123–134. DOI: 10.1007/s11030-014-9552-4.
14. Li S, Fedorowicz A, Andrew ME. A new descriptor selection scheme for SVM in unbalanced class problem: a case study using skin sensitisation dataset. SAR and QSAR in Environmental Research. 2007; 18(5–6): 423–441. DOI: 10.1080/10629360701428474.
15. Stolbov LA, Filimonov DA, Poroikov VV. SAR based on self consistent classifier. SAR and QSAR in Environmental Research. 2022; 33(10): 10. DOI: 10.1080/1062936X.2022.2139751.
16. Yegorov AD, Gorokhov YaV, Kuznetsov MM, Borisevich SS. Predskazaniye indeksa selektivnosti mal'kikh molekul v otnoshenii virusa grippa shtamma A/H1N1 s ispol'zovaniyem metodov mashinnogo obucheniya. Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya. 2025; (3): 851. Russian.

17. Terry L Riss, Richard A Moravec, Andrew L Niles, Sarah Duellman, Hélène A Benink, Tracy J Worzella, and Lisa Minor. Assay Guidance Manual. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/>
18. Kharbiyev R. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Published online 2005. Russian.
19. Huang Z, Chen Z, Qin X, Zhu Q, Yang J. Discovery of tetrasubstituted tetrahydropyrimidines as novel inhibitors against influenza A virus. *Bioorganic Chemistry*. 2025;163:108785. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.108785.
20. Liu S, Li Y, Peng B, et al. Design and Synthesis of PA_N Endonuclease Inhibitors through Spirocyclization Strategy against Influenza A Virus. *J Med Chem*. 2025; 68(13): 13393–13407. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c00042.
21. Zhang C, Huang XH, Wang Z, et al. Quinazoline-based dual-target inhibitors disrupt influenza virus RNP complex: Rational design, synthesis and mechanistic validation of potent anti-influenza agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2026; 301: 118185. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.118185.
22. Zhang X, Xia Y, Li P, et al. Discovery of cyperenoic acid as a potent and novel entry inhibitor of influenza A virus. *Antiviral Research*. 2024; 223: 105822. DOI: 10.1016/j.antiviral.2024.105822.
23. Fourches D, Muratov E, Tropsha A. Trust, But Verify: On the Importance of Chemical Structure Curation in Cheminformatics and QSAR Modeling Research. *J Chem Inf Model*. 2010; 50(7): 1189–1204. DOI: 10.1021/ci100176x.
24. Fourches D, Muratov E, Tropsha A. Trust, but Verify II: A Practical Guide to Chemogenomics Data Curation. *J Chem Inf Model*. 2016; 56(7): 1243–1252. DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00129.
25. Filimonov DA, Zakharov AV, Lagunin AA, Poroikov VV. QNA-based 'Star Track' QSAR approach. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2009; 20(7–8): 679–709. DOI: 10.1080/10629360903438370.
26. Zakharov AV, Peach ML, Sitzmann M, Nicklaus MC. A New Approach to Radial Basis Function Approximation and Its Application to QSAR. *J Chem Inf Model*. 2014; 54(3): 713–719. DOI: 10.1021/ci400704f.
27. Lagunin AA, Zakharov AV, Filimonov DA, Poroikov VV. A new approach to QSAR modelling of acute toxicity†. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2007; 18(3–4): 285–298. DOI: 10.1080/10629360701304253.
28. Zakharov AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. Quantitative Prediction of Antitarget Interaction Profiles for Chemical Compounds. *Chem Res Toxicol*. 2012; 25(11): 2378–2385. DOI:10.1021/tx300247r.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ СТРЕССОВЫМ РАССТРОЙСТВОМ. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

А. Е. Соловьева , Н. М. Киселева, Д. И. Гончар, Т. А. Шмиголь, В. В. Негребецкий

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

В данной работе рассмотрены основные аспекты посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Показано, что данная нозология в значительной степени недооценена в плане распространенности и эффективности лечения. В общей популяции встречаемость ПТСР в настоящее время находится на уровне 4% в общемировой популяции, что составляет значительную долю больных. Эффективность терапии находится на довольно низком уровне. Так, показано, что при сохранении симптомов ПТСР более 12 месяцев дальнейшая эффективность лечения близка к нулю. В данных условиях стоит особое внимание акцентировать на фундаментальных исследованиях патофизиологии, а также исследованиях в области фармакотерапии. На сегодняшний день основными препаратами остаются ингибиторы обратного захвата серотонина. Их аналоги имеют сопоставимую или более низкую эффективность, однако ассоциированы с различными нежелательными явлениями. Вторичная профилактика ПТСР — принципиально новое направление терапии. Воздействуя на модуляцию в центральной нервной системе, можно влиять на образование следов памяти, эффективно предупреждать развитие посттравматического расстройства. Наконец, обсуждается применение синтетических аналогов тетрапептидов — молекул, обладающих сигнальной функцией на уровне нейронов.

Ключевые слова: ПТСР, фармакотерапия, клиническая фармакология, фармакотерапия расстройств непсихотического спектра

Вклад авторов: А. Е. Соловьева — поиск и обработка литературных данных, визуализация, написание первоначального варианта; Н. М. Киселева — концептуализация, научное руководство проектом, редактирование; Д. И. Гончар — поиск и обработка литературных данных; Т. А. Шмиголь — редактирование; В. В. Негребецкий — общее руководство и администрирование проекта.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

 **Для корреспонденции:** Александра Евгеньевна Соловьева
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; alexa_sol@mail.ru

Статья поступила: 21.01.2026 **Статья принята к печати:** 08.05.2026 **Опубликована онлайн:** 14.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.007

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 MANAGEMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER. PROMISING AREAS OF PHARMACOTHERAPY

Soloveva AE , Kiseleva NM, Gonchar DI, Shmigol TA, Negrebetsky VV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This paper explores the core aspects of post-traumatic stress disorder (PTSD). Research shows that the prevalence and effective treatment of this disease are largely underestimated. Globally, about 4% of the general population suffers from PTSD, representing a significant number of people. The treatment yields minimal results. Evidence suggests that when PTSD persists for more than 12 months, the chances of achieving a successful recovery diminish significantly. Under these circumstances, we must prioritize foundational pathophysiology and pharmacotherapy research. Today, serotonin reuptake inhibitors remain the standard medical treatment. Comparable medications are likely to cause side effects, even though they demonstrate similar or reduced efficacy. Secondary PTSD prevention is an entirely novel therapeutic field. The modulation of the central nervous system allows for the regulation of memory encoding, which may assist in preventing the onset of post-traumatic stress disorder. Finally, the text explores synthetic tetrapeptide analogues, which are molecules that transmit signals to neurons.

Keywords: PTSD, pharmacotherapy, clinical pharmacology, pharmacotherapy of non-psychotic disorders

Author contribution: Solovyova AE — searching and processing literary data, visualization, writing the initial version; Kiseleva NM — conceptualization, scientific management of the project, editing; Gonchar DI — searching and processing literary data; Shmigol TA — editing; Negrebetsky VV — general management and administration of the project.

Financing: this research was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation.

 **Correspondence should be addressed:** Alexandra E. Solovyova
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russia; alexa_sol@mail.ru

Received: 21.01.2026 **Accepted:** 08.05.2026 **Published online:** 14.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.007

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/>).

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — тяжелое психическое состояние, возникающее после экстремально стрессовых событий. Его изучение значительно продвинулось после крупных военных конфликтов XX–XXI веков, массовых миграций и глобальных катастроф, таких как пандемия COVID-19.

После Вьетнамской войны (1965–1973) около 30% американских ветеранов столкнулись с тяжелыми симптомами ПТСР, что привело к появлению термина «вьетнамский синдром». Советские военнослужащие, участвовавшие в Афганской войне (1979–1989), также демонстрировали высокую распространенность

расстройства (18–22%), часто с преобладанием соматических жалоб и алкогольной зависимости [1].

Современные конфликты в Ираке, Афганистане (2001–2021) и Сирии подтвердили эту тенденцию: 11–20% ветеранов страдают от ПТСР [2].

Массовые миграции из зон военных действий (Сирия, Украина, Африка) создают новую волну ПТСР: до 50% беженцев имеют симптомы расстройства, у детей-беженцев риск развития ПТСР в 2–3 раза выше, отсроченное проявление ПТСР (симптомы могут возникнуть через годы после травмы) [3].

Коронавирусный кризис стал глобальным триггером психических расстройств: среди медицинских работников у 20–35% наблюдались симптомы ПТСР [4], среди переболевших в тяжелой форме 15–25%, а среди потерявших близких до 30–40% с пролонгированным горем [5].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — распространенное психическое расстройство, индуцированное каким-либо психотравмирующим событием и повлекшее такие последствия, как [6]:

- 1) повышение риска развития других психических расстройств;
- 2) снижение качества жизни, изменение социального статуса, социальная дезадаптация;
- 3) трудности в поддержании межличностных отношений;
- 4) повышение частоты агрессивного поведения, проявления насилия;
- 5) нарушение соматического статуса;
- 6) высокий риск суицидальных попыток;
- 7) высокий риск развития аддикций (прием психоактивных веществ).

Эпидемиологическую распространенность ПТСР достаточно трудно оценить в связи с рядом вопросов к репрезентативности выборки. Тем не менее, по данным ВОЗ, при сборе информации от более чем 70 тыс. участников из 26 стран методом анкетирования по CIDI 3.0 и DSM-IV, было выявлено, что общая распространенность ПТСР находится на уровне 4% [6–9].

При этом с психотравмирующим событием встречались 69,7% из всех респондентов. Из лиц, переживших психотравму в анамнезе, примерно 5,6% имели последствие в виде ПТСР в течение последующей жизни, 2,8% — в течение последующего года, 1,4% — в течение последующего месяца [9].

По данным литературы, обращаемость в медицинскую службу находится на достаточно низком уровне (всего 30–44%), а коррекция данного состояния чаще всего неполная (высокий возврат симптомов ПТСР в раннем сроке после комплексной терапии) [7, 9].

Кроме того, имеет место значимая недооценка масштабов распространенности ПТСР [8]. Так, по данным государственной статистики РФ (собрана Олейниковой Т. А. и соавт.) [10], вся глава F4 [тревожные и фобические расстройства, ассоциированные с психоэмоциональным стрессом], занимает 0,3% в структуре поражения населения, вместе с этим, по данным метаанализа репрезентативной группы, распространенность данной нозологии находится на уровне 2–7% [10].

Таким образом, отсутствие системного подхода к коррекции ПТСР, в том числе, с применением методов фармакотерапии, обеспечивающей стойкую ремиссию, с одной стороны, и потенциально прогнозируемом росте числа больных с ПТСР на фоне масштабных техногенных

и геополитических потрясений, с другой стороны, делает данную работу актуальной.

Цель данного обзора заключается в систематизации имеющихся на сегодняшний день данных по современным тенденциям ведения пациентов с ПТСР.

МЕТОДЫ

Для данного обзора отбиралась доступная полнотекстовая литература, опубликованная в отечественных и иностранных периодических изданиях с 2004 по 2024 гг. Поиск проводился с использованием ресурсов PubMed и Киберленинка по ключевым словам: ПТСР, фармакотерапия, клиническая фармакология, фармакотерапия расстройств непсихотического спектра, пептидная регуляция стресса. По запросу в PubMed по ключевым словам пост-стрессорное расстройство и фармакотерапия найдено всего 4458 источников начиная с 1967 года и уже 2385 — за последние 10 лет. Проанализировано около 200 работ, часть из которых была исключена из дальнейшего анализа.

Критериями исключения были отсутствие полнотекстных статей, неточно сформулированные данные, расплывчатые формулировки.

По дизайну данный обзор не является систематическим, вместе с этим нами использовались общепризнанные принципы написания научных трудов IMRAD.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Трудности диагностики ПТСР. Критерии расстройства

Долгое время невозможно было адекватно оценить распространенность ПТСР из-за отсутствия четких критериев диагностики. В настоящее время, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, к критериям ПТСР относятся расстройства, возникшие после события, угрожающего жизни. Согласно Jowett S, et al. (2020), анализирующего МКБ-11, это расстройство характеризуется [11]:

- 1) повторными переживаниями в настоящем времени (флешбэками, ночными кошмарами), отсутствием регуляции аффекта;
- 2) избеганием мыслей о прошедших событиях;
- 3) субъективными ощущениями сохранения угрозы жизни.

Указанные нарушения должны персистировать в течение более чем одного месяца. При этом они должны приводить к дистрессу, а прием психоактивных веществ не должен быть фактором, влияющим на вышеуказанную симптоматику.

Патофизиология развития ПТСР

В настоящее время рассматриваются два механизма нарушения работы центральной нервной системы, приводящих к развитию ПТСР.

Во-первых, ключевым регулятором стрессовой реакции является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС). В ответ на стрессовое воздействие последовательно активируется гипоталамус, выделяющий кортикотропин-рилизинг-гормон, что стимулирует гипофиз к секреции адренокортикотропного гормона, который в свою очередь вызывает выработку кортизола в надпочечниках. Интенсивность этого каскада реакций

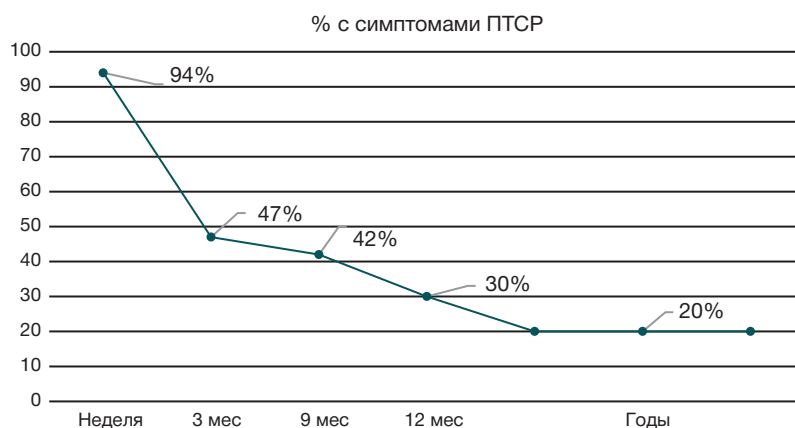


Рис. 1. Современное состояние проблемы. Эффективность коррекции симптомов ПТСР по Rothbaum BO, et al. [15]

зависит как от силы стрессового фактора, так и от внутренних регуляторных механизмов. Важнейшую роль в поддержании баланса играет система отрицательной обратной связи, опосредованная глюкокортикоидными рецепторами, расположенными в различных отделах центральной нервной системы, прежде всего в гиппокампе и префронтальной коре. При нарушении этой регуляции развивается дисфункция ГНС, проявляющаяся избыточной секрецией кортизола. Такие нарушения наблюдаются при различных патологических состояниях, включая посттравматическое стрессовое расстройство, депрессию и хронический стресс. И хотя в настоящее время не доказано, что является первичным — истощение синтетической функции надпочечника или сниженная чувствительность к обратной отрицательной связи, нет сомнений в том, что мишенью воздействия для фармакотерапии ПТСР должна являться гипоталамо-гипофизарная ось [12].

Так назначение глюкокортикоидов является одним из вариантов фармакотерапии ПТСР, которая исследуется в настоящее время [13]. Считается, что кортизол может вызывать нарушение формирования следов памяти [14]. Rothbaum BO, et al. (2012) считают, что данный феномен может быть полезен для того, чтобы разорвать порочный круг, зацикленный на психотравмирующем воспоминании [15].

Во-вторых, при ПТСР наблюдается повышенная активность таких базальных структур как Amygdala (миндалевидное тело), отвечающее за эмоции, и импульсивное поведение и Insula (островковая доля), отвечающая за формирование сознания, а также за эмоциональную сферу [15]. На фоне этого снижается активность медиальной поверхности лобной доли. Совокупность данных изменений приводит к повышенной возбудимости и склонности к переживанию психотравмирующих событий. Ауторегуляторная попытка контроля данных изменений приводит к чрезмерной модуляции импульсов с развитием деперсонализации, дереализации, «эмоциональному уплощению» [15].

Течение ПТСР

Клинические наблюдения показали, что симптоматика ПТСР разрешается примерно у половины пациентов через три месяца после манифестации [15].

Вместе с этим, персистирование симптоматики ПТСР на протяжении более чем 12 месяцев является значимым предиктором хронизации процесса.

График, представленный выше, свидетельствует о достаточно низкой эффективности коррекции ПТСР, которые составляют около 70% (рис. 1).

Коморбидность ПТСР

Учет коморбидности является ключевым в подборе терапии ПТСР, поскольку сопутствующая патология сопровождает 78,5% случаев, при этом чаще всего встречается депрессия (у 56%), на втором месте стоит социophobia, на третьем — психоз [16].

Терапия ПТСР

Согласно клиническим рекомендациям (2023), пациентам с ПТСР рекомендованы следующие группы психофармакологических препаратов: антидепрессанты (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС); неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (НИОЗМ), анксиолитики (бензодиазепиновые производные, этифоксин, гидроксизин, буспирон), в качестве альтернативы, противосудорожные препараты (ламотриджин, топирамат)¹.

Фармакотерапия при данном заболевании носит симптоматический характер и основывается на использовании существующих антидепрессантов и анксиолитиков. Однако примерно в половине случаев заболевание оказывается резистентным к такому лечению [17].

Серотонин (5-НТ) синтезируется в сомах нейронов, расположенных в срединном и дорсальном ядрах шва ствола мозга. Отростки этих нейронов проецируются в различные отделы ЦНС, включая ключевые зоны регуляции страха — миндалину, гиппокамп и вентромедиальную префронтальную кору (vmPFC). Основное влияние серотонинергические волокна оказывают на ГАМКергические тормозные нейроны [18]. Рецепторы 5-НТ_{1В} играют потенциально ключевую роль в патогенезе ПТСР. Посредством этих рецепторов серотонин регулирует нисходящее корковое торможение подкорковых областей [19], таким образом селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин), а также селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин) являются препаратами первой линии

¹ Клинические рекомендации Минздрава России. Посттравматическое стрессовое расстройство. 2023.

Таблица. Вторичная профилактика ПТСР в раннем периоде по Bandelow B, et al. (2023) [23]

Препарат	Эффективность	Класс доказательности	Линия терапии
Гидрокортизон	Доказана РКИ	A	2
Бензодиазепины	Отсутствует	A–	–
Габапентин	Отсутствует	A–	–

терапии ПТСР, так как обладают наибольшей доказательной базой эффективности [20, 21].

Группа норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов (НасСА) включает препараты с механизмом действия, который сопоставим с СИОЗС, так как усиливает синаптическую передачу с участием соответствующих медиаторов (норадреналин и серотонин) [20].

Однако, в отличие от СИОЗС, используются не эндогенные сигнальные молекулы, а синтетические. В настоящее время эффективность миртазапина (представитель группы норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов) подтверждена Первым рандомизированным клиническим исследованием и имеет уровень доказательности A [20].

Трициклические антидепрессанты обладают эффективностью с уровнем доказательности A². Среди них амитриптилин обладает эффективностью, сопоставимой с таковой у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако, прием амитриптилина ассоциирован с большим риском нежелательных явлений. Имипрамин продемонстрировал эффективность в ряде рандомизированных клинических исследований. Однако данная группа антидепрессантов в настоящее время является препаратами Второй линии терапии [20].

Прием атипичных антипсихотиков (рисперидон, кветиапин, оланзанпина), противосудорожного препарата с нормотимической активностью — ламотриджина [22] в настоящее время рекомендован в качестве Третьей линии терапии из-за повышенного риска нежелательных явлений. Кроме монотерапии, возможно сочетание атипичных антипсихотиков (рисперидона, оланзанпина) с группой СИОЗС [20].

Вторичная профилактика (в ранний период после психотравмирующего события) является новой вехой в профилактике развития ПТСР.

Обсуждается применение препаратов, способных превентивно воздействовать на механизмы фиксации следов памяти. Предлагалось рассматривать следующие группы препаратов (табл.).

Среди препаратов для вторичной профилактики наибольшую эффективность показал гидрокортизон, который действовал по механизму отрицательной обратной связи с ядрами гипоталамуса и, вероятно, позитивно влиял на патологическую модуляцию базальных ядер [23].

В клинической практике лечения ПТСР традиционно использовались препараты, влияющие на ГАМКергическую передачу. Бензодиазепины, несмотря на свою популярность, постепенно выходят из широкого применения по причине значительного риска формирования лекарственной зависимости [21] и по результатам исследований, назначение препаратов, потенцирующих эффекты ГАМК (бензодиазепины, габапентин), было неэффективно, в связи с чем не рекомендуется для профилактики [20].

Регуляторные пептиды

Нейропептиды регулируют энергетический обмен и окислительно-восстановительный баланс в мозге, оказывают нейротрофическое действие и модулируют активность факторов роста. Они взаимодействуют с другими нейропептидами и нейромедиаторами, обеспечивая нейропротекцию при нейродегенеративных процессах, улучшая когнитивные функции и повышая устойчивость организма к стрессу.

В последнее время обсуждается роль регуляторных пептидов в коррекции ПТСР [24, 25].

Эти соединения являются пептидами с небольшим количеством (2–55) аминокислотных остатков. Они достаточно хорошо проникают через ГЭБ и эффективно мигрируют через билипидный слой мембраны нейрона. Среди их основных фармакологических эффектов наиболее интересным является модуляция передачи импульса путем влияния на стабильность мембраны [25–27].

Пептиды обладают высокой биологической активностью и обнаружены в различных частях организма. К ним относятся, в том числе, опиоидные пептиды, которые образуются из общих белковых предшественников и играют ключевую роль в стресс-реакции. При психоэмоциональном напряжении концентрация β-эндорфина в крови повышается, коррелируя с уровнем адренокортикотропного гормона. Эндорфины стимулируют кору надпочечников, увеличивая выработку гормонов коры, что способствует адаптационному синдрому [28]. К регуляторным пептидам можно отнести и пептиды тимуса, которые также обладают антистрессорной активностью, в том числе при эмоциональном стрессе [29–31].

Препараты на основе регуляторных пептидов представляют собой перспективное направление в медицине. Это обусловлено двумя основными факторами. Во-первых, исследования на искусственных мембранах (билипидных мембранах) показали, что молекулы этих лекарств легко проникают сквозь клеточные оболочки. Во-вторых, в организме человека естественным образом присутствуют аналогичные пептиды, выполняющие важные сигнальные функции. В качестве примера можно привести опиоидные пептиды, которые играют ключевую роль в переходе организма в состояние гипобии (своеобразной спячки) на третьей стадии стрессовой реакции. Другими словами, эти пептиды уже присутствуют в организме и выполняют важные функции, а их синтетические аналоги обладают высокой биодоступностью, что делает их применение многообещающим для лечения различных заболеваний.

Возможно, в работе стресс-лимитирующей системы, наряду с известными нам регуляторами, такими как ГАМК, опиоидные пептиды, существуют и другие, такие как тимические пептиды [29–31] и нейропептиды, ограничивающие проявление стресс-реакции (рис. 2).

² Там же.

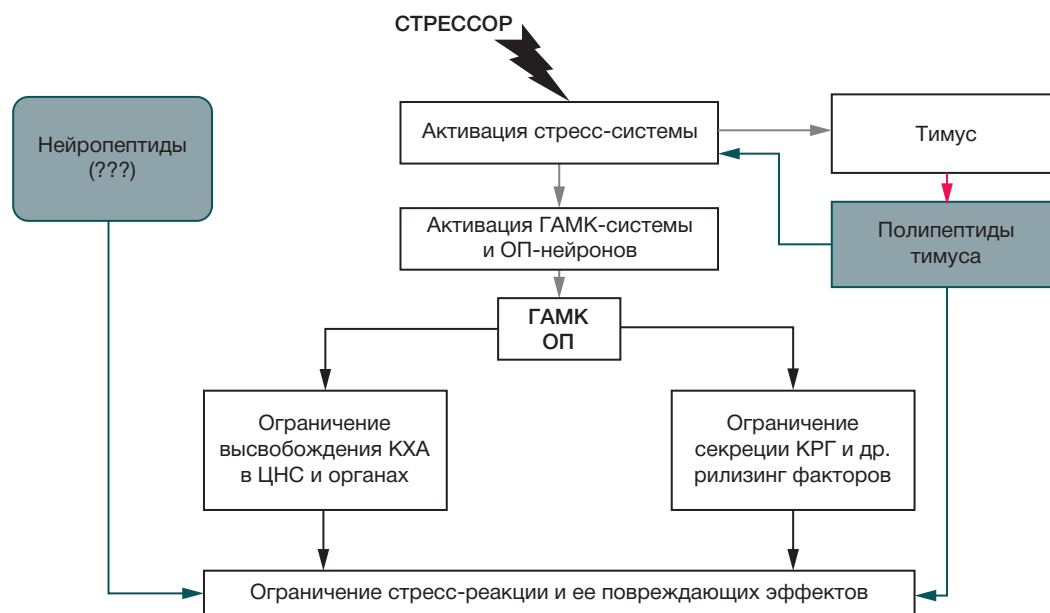


Рис. 2. Возможная схема работы стресс-лимитирующей системы:

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ОП — опиоидные пептиды; КХА — катехоламины; КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на десятилетия исследований, ПТСР остается заболеванием со сложной и не до конца расшифрованной патофизиологией. Основная проблема заключается в том, что ПТСР — это не просто психологическая реакция, а глубокий биологический сбой, затрагивающий множественные системы организма [32].

Проблема «биологических маркеров»: не существует объективного лабораторного теста (анализа крови, МРТ-скана) для однозначной диагностики ПТСР. Диагноз ставится на основе клинических интервью и симптомов (флэшбэки, избегание, гиперактивность, негативные изменения в настроении и мышлении), что может приводить к ошибкам диагностики [32].

В настоящее время показана вовлеченность в процесс развития ПТСР нескольких структур мозга: гиппокамп, миндалевидное тело (амигдала) и префронтальная кора (ПФК) [33, 34].

Гиппокамп при развитии ПТСР часто уменьшен в объеме. Структура отвечает за контекстуализацию памяти. Ее дисфункция мешает «перевести» травматическое воспоминание из статуса актуальной угрозы в статус нейтрального события прошлого [33, 34].

Развитие расстройства приводит к гиперактивности миндалевидного тела. Амигдала является «тревожной кнопкой» мозга, отвечающей за реакцию страха. При ПТСР она постоянно перевозбуждена, «видя угрозу там, где ее нет» [33, 34].

Активность префронтальной коры, особенно медиальной ее части, часто снижена. ПФК — это «тормоз» для амигдалы, наш рациональный контролер. Дисбаланс между гиперактивной амигдалой и ослабленной ПФК — ключевая проблема ПТСР [34].

Центральный вопрос проблемы — это индивидуальные особенности течения синдрома. Возникает вопрос, почему при одинаковой травме у одного человека разовьется ПТСР, а у другого — нет. Ответ кроется в сложном взаимодействии генетической предрасположенности, эпигенетики, типа травмы, наличия социальной поддержки и преморбидных особенностей личности [35].

Еще одной важной проблемой является отсутствие целостной картины изменений в работе стресс-лимитирующих и стресс-реализующих систем. При ПТСР нарушается баланс между ними.

Изначально считалось, что при ПТСР просто повышен уровень «гормона стресса» кортизола. Однако данные противоречивы. Чаще наблюдается другая картина: повышенная чувствительность к кортизолу при его общем нормальном или даже пониженном уровне. Нарушена петля отрицательной обратной связи — система «не слышит» сигналы к остановке выработки кортизола [36]. Как результат, постоянная готовность к тревоге, даже в безопасной обстановке.

Стресс-лимитирующая система, в целом, изучена гораздо хуже. Она включает нейромедиаторы и нейрпептиды, такие как серотонин, ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), нейрпептид Y, окситоцин, эндорфины [36].

Вероятнее всего, при ПТСР активность этой системы недостаточна. Например, дефицит серотонина связывают с депрессией и агрессией, а нарушение работы ГАМК-ергической системы — с неспособностью расслабиться и повышенной тревожностью.

В настоящее время, к сожалению, отсутствует комплексная модель, которая позволила бы оценить, как именно и на каких уровнях происходит сбой в этой защитной системе.

Учитывая проблемы, описанные выше, поиск новых мишеней для терапии ПТСР сосредоточен на молекулах, которые естественным образом участвуют в работе стресс-лимитирующей системы.

Почему именно пептиды? Эндогенные пептиды — это короткие белковые цепочки, которые действуют как нейромедиаторы или гормоны, тонко регулируя многие функции мозга. Они являются естественными «тормозами» для стрессовой реакции.

Одним из самых многообещающих кандидатов является нейрпептид Y (NPY). Он вырабатывается в условиях острого стресса и обладает мощным анксиолитическим действием. Исследования показывают, что у людей с ПТСР уровень NPY снижен. Синтетические аналоги

NPY рассматриваются как потенциальные лекарства для повышения стрессоустойчивости и купирования тревоги [37].

Окситоцин — еще один кандидат на роль корректора ПТСР [38]. Он известен как «гормон доверия и привязанности», способен снижать активность амигдалы и усиливать социальное взаимодействие, что критически важно для терапии ПТСР, так как заболевание часто связано с социальной изоляцией. Спреи с окситоцином исследуются как дополнение к психотерапии.

Грелин и лептин, регуляторы аппетита, также вовлечены в реакцию на стресс. Дисбаланс грелина может влиять на поведение, связанное с поиском награды и избеганием [36].

В отличие от существующих антидепрессантов и анксиолитиков, которые действуют достаточно широко и часто недостаточно эффективны, таргетное воздействие на пептидные системы может позволить более точно

и с меньшими побочными эффектами «настроить» нарушенный баланс стресс- и стресс-лимитирующей систем.

Таким образом, современные исследования ПТСР движутся от чисто психологической парадигмы к интегративной биопсихосоциальной модели. Основные усилия направлены на то, чтобы:

- 1) связать уникальные клинические симптомы ПТСР с конкретными биологическими нарушениями в мозге и эндокринной системе;
- 2) понять индивидуальные траектории болезни, чтобы перейти от универсального лечения к персонализированной медицине;
- 3) разработать новые лекарства, нацеленные не просто на симптомы, а на восстановление естественных механизмов саморегуляции организма, используя потенциал эндогенных пептидов.

Литература

1. Boscarino JA, Adams RE, Wingate TJ, Boscarino JJ, Urosevich TG, Hoffman SN et al. Impact and Risk of Moral Injury Among Deployed Veterans: Implications for Veterans and Mental Health. *Front. Psychiatry*. 2022; 13: 899084. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.899084.
2. Hoge CW, Castro CA, Messer SC, McGurk D, Cotting DI, and Koffman R L. Combat Duty in Iraq and Afghanistan, Mental Health Problems, and Barriers to Care. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(1): 13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa040603.
3. Vintilă M, Kalaitzaki A, Turliuc MN, Goian C and Tudorel OI. Editorial: The war in Ukraine: impact on mental health on a global level. *Front. Psychol*. 2023; 14: 1226184. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1226184.
4. Martínez-Martínez CA. Editorial: Burnout syndrome and PTSD in physicians and their relation after COVID-19. *Front. Psychol*. 2024; 15: 1358020. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1358020.
5. Huang L, Xu X, Zhang L, Zheng D, Liu Y, Feng B et al. Post-traumatic Stress Disorder Symptoms and Quality of Life of COVID-19 Survivors at 6-Month Follow-Up: A Cross-Sectional Observational Study. *Front. Psychiatry*. 2022; 12: 782478. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.782478.
6. Bryant RA, Nickerson A, Morina N, Liddell B. Posttraumatic Stress Disorder in Refugees. *Annu Rev Clin Psychol*. 2023; 19: 413–436. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-080921-080359.
7. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med*. 2017; 47(13): 2260–2274. DOI: 10.1017/S0033291717000708.
8. Goldstein RB, Smith SM, Chou SP, Saha TD, Jung J, Zhang H. et al. The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-II. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016; 51(8): 1137–48. DOI: 10.1007/s00127-016-1208-5.
9. Liu H, Petukhova MV, Sampson NA, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Andrade LH et al.; World Health Organization World Mental Health Survey Collaborators. Association of DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder With Traumatic Experience Type and History in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(3): 270–281. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3783.
10. Oleinikova TA, Barybina ES. Региональные различия показателей общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами в России. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 3; с. 679–692. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-679-692
11. Jowett S, Karatzias T, Shevlin M, Albert I. Differentiating symptom profiles of ICD-11 PTSD, complex PTSD, and borderline personality disorder: A latent class analysis in a multiply traumatized sample. *Personal Disord*. 2020; 11(1): 36–45. DOI: 10.1037/per0000346.
12. Безнин Г. В. Структурно-функциональные основы нарушений поведения на модели посттравматического стрессового расстройства у крыс. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014; 24 с.
13. Florido A, Velasco ER, Monari S, Cano M, Cardoner N, Sandi C et al. Glucocorticoid-based pharmacotherapies preventing PTSD. *Neuropharmacology*. 2023; 224: 109344. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109344.
14. Минасян Д. С., Резникова М. А., Скалозуб Д. В. Влияние кортизола на когнитивные функции. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2022; 12–2 (75): 46–50. DOI: 10.24412/2500-1000-2022-12-2-46-50.
15. Rothbaum BO, Kearns MC, Price M, Malcoun E, Davis M, Ressler KJ et al. Early intervention may prevent the development of posttraumatic stress disorder: a randomized pilot civilian study with modified prolonged exposure. *Biol Psychiatry*. 2012; 72(11): 957–63. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.002.
16. Qassem T, Aly-ElGabry D, Alzarouni A, Abdel-Aziz K, Arnore D. Psychiatric Co-Morbidities in Post-Traumatic Stress Disorder: Detailed Findings from the Adult Psychiatric Morbidity Survey in the English Population. *Psychiatr Q*. 2021; 92(1): 321–330. DOI: 10.1007/s11126-020-09797-4.
17. Зенько М. Ю., Пивина С. Г., Баранова К. А., Рыбникова Е. А. Патогенетическая роль стрессорного выброса глюкокортикоидных гормонов в генезе посттравматического стрессового расстройства (экспериментальное исследование) Доклады академии наук. 2018; 479 (3): 348–350. DOI: 10.7868/S0869565218090256.
18. Bailey CR, Cordell E, Sobin SM, Neumeister A. Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: implications for targeted pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2013; 27(3): 221–32. DOI: 10.1007/s40263-013-0051-4.
19. Kelmendi B, Adams T G, Yarnell S, Southwick S, Abdallah C G, & Krystal JH. PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. *European Journal of Psychotraumatology*. 2016; 7(1). DOI: 10.3402/ejpt.v7.31858.
20. Васильева А. В., Караваева Т. А., Незнанов Н. Г., Идрисов К. А., Ковлен Д. В., Пономаренко Н. Г. и др. Посттравматическое стрессовое расстройство в парадигме доказательной медицины: патогенез, клиника, диагностика и терапия: методические рекомендации. СПб.: НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, 2022; 33 с.
21. Friedman MJ, Bernardy NC, Lund BC, Alexander B, Christopher MLD. Early Discontinuation and Suboptimal Dosing of Prazosin: A Potential Missed Opportunity for Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015; 76(5): e639–e644. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09057>.
22. Hoskins MD, Bridges J, Sinnerton R, Nakamura A, Underwood JFG, Slater A et al. Pharmacological therapy

- for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. *Eur J Psychotraumatol*. 2021; 12(1): 1802920. DOI: 10.1080/20008198.2020.1802920.
23. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DLDC, Denys D, Dilbaz N et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders — Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World J Biol Psychiatry*. 2023; 24(2): 118–134. DOI: 10.1080/15622975.2022.2086296.
 24. Pham TL, Chrousos GP, Merkenschlager A, Petrowski K and Ullmann E Lamotrigine Reduces Stress Symptoms of Chronic Anxiety in the Times of the Covid-19 Natural Catastrophe-A Case Report. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 655079. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.655079.
 25. Хавинсон В., Миканс Ф., Марьянович А. Пептиды в эпигенетическом контроле старения. Открытия и перспективы. Бедфордшир. 2017; 88 с.
 26. Riser M, Norrholm SD. Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide and Post-traumatic Stress Disorder: From Bench to Bedside. *Front. Psychiatry*. 2022; 13: 861606. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.861606.
 27. Jensen MØ, Mouritsen OG, Peters GH. Simulations of a membrane-anchored peptide: structure, dynamics, and influence on bilayer properties. *Biophys J*. 2004; 86(6): 3556–75. DOI: 10.1529/biophysj.103.029140.
 28. Сергалиева М. У., Цибизова А. А., Кринцова Т. А., Самотруева М. А. Опиоидные пептиды: физиологическая роль, молекулярные механизмы и фармакологическая активность. *Российский журнал боли*. 2023; 21(3): 43–49. DOI: 10.17116/pain20232103143.
 29. Новоселецкая А. В., Киселева Н. М., Зиминая И. В., Белова О. В., Иноземцев А. Н., Арион В. Я., Сергиенко В. И. Стресспротективный эффект пептидов тимуса// *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2014. Т. 158, № 12; с. 715–718.
 30. Korolev AG, Novoseletskaya AV, Kiseleva NM. Stress-protective action of thymus peptides concerning aging rats. *Medical Academic Journal*. 2019; 19 (S): 170–172. DOI: 10.17816/MAJ191S1170-172.
 31. Kiseleva N. Mechanisms of the Antistress Effect of Thymus Peptides. *Journal of Clinical Physiology and Pathology*. 2024; 3 (20): 41–47. <https://elibrary.ru/item.asp?id=82341248> DOI:10.59315/JISCPP.2024-3-2.41-47.
 32. Лапшин М. С., Кондашевская М. В., Епишев В. В., Паточкина Н. А. Патогенез посттравматического стрессового расстройства, терапевтические мишени. *Успехи физиологических наук*. 2023; 54(1): 55–69. DOI: 10.31857/S0301179823010058.
 33. Чиркова М. А., Артёмов К. Ю., Буденкова Е. А., Сидорова М. В., Тучина О. П., Ваколюк И. А. Морфологические изменения астроглии в гиппокампе и миндалине при анксиогенезе. *Журнал Современные проблемы науки и образования*. 2019; 3: 28923. DOI: 10.17513/spno.28923.
 34. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1071: 67–79. DOI: 10.1196/annals.1364.007.
 35. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM et al. Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015; 1: 15057. DOI: 10.1038/nrdp.2015.57.
 36. Кондашевская М. В., Артемьева К. А., Алексанкина В. В. Центральные нейробиологические механизмы стрессоустойчивости при посттравматическом стрессовом состоянии. *Журнал ВНД им. И. П. Павлова*. 2024; 74(5): 565–590. DOI: 10.31857/S0044467724050032.
 37. Kautz M, Charney DS, Murrough JW. Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. *Neurosci Lett*. 2017; 649: 164–169. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.11.061.
 38. Dumont GJH. Oxytocine voor de behandeling van PTSS? [Oxytocin for the treatment of PTSD?]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021; 165: D5925. Dutch. PMID: 34346654.

References

1. Boscarino JA, Adams RE, Wingate TJ, Boscarino JJ, Urosevich TG, Hoffman SN et al. Impact and Risk of Moral Injury Among Deployed Veterans: Implications for Veterans and Mental Health. *Front. Psychiatry*. 2022; 13: 899084. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.899084.
2. Hoge CW, Castro CA, Messer SC, McGurk D, Cotting DI, and Koffman R L. Combat Duty in Iraq and Afghanistan, Mental Health Problems, and Barriers to Care. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(1): 13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa040603.
3. Vintilă M, Kalaitzaki A, Turluc MN, Goian C and Tudorel OI. Editorial: The war in Ukraine: impact on mental health on a global level. *Front. Psychol*. 2023; 14: 1226184. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1226184.
4. Martinez-Martinez CA. Editorial: Burnout syndrome and PTSD in physicians and their relation after COVID-19. *Front. Psychol*. 2024; 15: 1358020. DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1358020.
5. Huang L, Xu X, Zhang L, Zheng D, Liu Y, Feng B et al. Post-traumatic Stress Disorder Symptoms and Quality of Life of COVID-19 Survivors at 6-Month Follow-Up: A Cross-Sectional Observational Study. *Front. Psychiatry*. 2022; 12: 782478. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.782478.
6. Bryant RA, Nickerson A, Morina N, Liddell B. Posttraumatic Stress Disorder in Refugees. *Annu Rev Clin Psychol*. 2023; 19: 413–436. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-080921-080359.
7. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med*. 2017; 47(13): 2260–2274. DOI: 10.1017/S0033291717000708.
8. Goldstein RB, Smith SM, Chou SP, Saha TD, Jung J, Zhang H. et al. The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-II I. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016; 51(8): 1137–48. DOI: 10.1007/s00127-016-1208-5.
9. Liu H, Petukhova MV, Sampson NA, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Andrade LH et al.; World Health Organization World Mental Health Survey Collaborators. Association of DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder With Traumatic Experience Type and History in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(3): 270–281. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3783.
10. Oleinikova TA, Barybina ES. Regional differences in indicators of general and primary mental disorders in Russia. *Scientific journal "Current problems of health care and medical statistics"*. 2022. № 3; с. 679–692. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-679-692.
11. Jowett S, Karatzias T, Shevlin M, Albert I. Differentiating symptom profiles of ICD-11 PTSD, complex PTSD, and borderline personality disorder: A latent class analysis in a multiply traumatized sample. *Personal Disord*. 2020; 11(1): 36–45. DOI: 10.1037/per0000346.
12. Beznin GV. Strukturno-funkcional'nye osnovy narushenij povedeniya na modeli posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva u krys. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. Sankt-Peterburg, 2014; 24 s. Russian.
13. Florido A, Velasco ER, Monari S, Cano M, Cardoner N, Sandi C et al. Glucocorticoid-based pharmacotherapies preventing PTSD. *Neuropharmacology*. 2023; 224: 109344. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109344.
14. Minasyan DS, Reznikova MA, Skalozub DV. Impact of cortisol on cognitive functions. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2022; 12–2 (75): 46–50. DOI: 10.24412/2500-1000-2022-12-2-46-50.
15. Rothbaum BO, Kearns MC, Price M, Malcoun E, Davis M, Ressler KJ et al. Early intervention may prevent the development of posttraumatic stress disorder: a randomized pilot civilian study

- with modified prolonged exposure. *Biol Psychiatry*. 2012; 72(11): 957–63. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.002.
16. Qassem T, Aly-ElGabry D, Alzarouni A, Abdel-Aziz K, Arnone D. Psychiatric Co-Morbidities in Post-Traumatic Stress Disorder: Detailed Findings from the Adult Psychiatric Morbidity Survey in the English Population. *Psychiatr Q*. 2021; 92(1): 321–330. DOI: 10.1007/s11126-020-09797-4.
 17. Zenko MY, Baranova KA, Rybnikova EA. Pathogenetic Role of the Stress-induced Release of Glucocorticoid Hormones in the Development of Post-traumatic Stress Disorder: An Experimental Study. *Doklady Biological Sciences*. 2018. Vol. 479; pp. 51–53. DOI: 10.1134/S0012496618020059.
 18. Bailey CR, Cordell E, Sobin SM, Neumeister A. Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: implications for targeted pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2013; 27(3): 221–32. DOI: 10.1007/s40263-013-0051-4.
 19. Kelmendi B, Adams T G, Yarnell S, Southwick S, Abdallah C G, & Krystal JH. PTSD: from neurobiology to pharmacological treatments. *European Journal of Psychotraumatology*. 2016; 7(1). DOI: 10.3402/ejpt.v7.31858.
 20. Vasil'eva AV, Karavaeva TA, Neznanov NG, Idrisov KA, Kovlen DV, Ponomarenko NG i dr. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo v paradigme dokazatel'noj mediciny: patogenez, klinika, diagnostika i terapiya: metodicheskie rekomendacii. SPb.: NMIC PN im. V. M. Bekhtereva, 2022; 33 s. Russian.
 21. Friedman MJ, Bernardy NC, Lund BC, Alexander B, Christopher MLD. Early Discontinuation and Suboptimal Dosing of Prazosin: A Potential Missed Opportunity for Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015; 76(5): e639–e644. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09057>.
 22. Hoskins MD, Bridges J, Sinnerton R, Nakamura A, Underwood JFG, Slater A et al. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. *Eur J Psychotraumatol*. 2021; 12(1): 1802920. DOI: 10.1080/20008198.2020.1802920.
 23. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DLDC, Denys D, Dilbaz N et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders — Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World J Biol Psychiatry*. 2023; 24(2): 118–134. DOI: 10.1080/15622975.2022.2086296.
 24. Pham TL, Chrousos GP, Merckenschlager A, Petrowski K and Ullmann E Lamotrigine Reduces Stress Symptoms of Chronic Anxiety in the Times of the Covid-19 Natural Catastrophe-A Case Report. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 655079. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.655079.
 25. Khavinson V, Micans P, Maryanovich A. Peptides in the Epigenetic Control of Aging. *Profound Health Ltd.*, 2017; 115 p.
 26. Riser M, Norrholm SD. Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide and Post-traumatic Stress Disorder: From Bench to Bedside. *Front. Psychiatry*. 2022; 13: 861606. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.861606.
 27. Jensen MØ, Mouritsen OG, Peters GH. Simulations of a membrane-anchored peptide: structure, dynamics, and influence on bilayer properties. *Biophys J*. 2004; 86(6): 3556–75. DOI: 10.1529/biophysj.103.029140.
 28. Sergaliev MU, Tsibizova AA, Krintsova TA, Samotruieva MA. Opioid peptides: physiological role, molecular mechanisms and pharmacological activity. *Russian Journal of Pain*. 2023; 21(3): 43–49. (In Russ.). DOI: 10.17116/pain20232103143.
 29. Novoselefskaya AV, Kiseleva NM, Zimina IV, Belova OV, Inozemtsev AN, Arion VY et al. Stress-protective effect of thymic peptides. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 158 (6): 753–755. DOI: 10.1007/s10517-015-2854-4.
 30. Korolev AG, Novoselefskaya AV, Kiseleva NM. Stress-protective action of thymus peptides concerning aging rats. *Medical Academic Journal*. 2019; 19 (S): 170–172. DOI: 10.17816/MAJ191S1170-172.
 31. Kiseleva N. Mechanisms of the Antistress Effect of Thymus Peptides. *Journal of Clinical Physiology and Pathology*. 2024; 3 (20): 41–47. <https://elibrary.ru/item.asp?id=82341248> DOI: 10.59315/JISCPP.2024-3-2.41-47.
 32. Lapshin MS, Kondashevskaya MV, Epishev VV, Patochkina NA. Pathogenesis of Post-Traumatic Stress Disorder, Therapeutic Targets. *Progress in physiological science*. 2023; 54(1): 55–69. DOI: 10.31857/S0301179823010058.
 33. Chirkova MA, Artyomova KY, Budenkova EA, Sidorova MV, Tuchina OP, Vakolyuk IA. Morfologicheskie izmeneniya astroglii v gippokampe i mindaline pri anksioгене Zhurnal Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2019; 3: 28923. DOI: 10.17513/spno.28923. Russian.
 34. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1071: 67–79. DOI: 10.1196/annals.1364.007.
 35. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM et al. Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015; 1: 15057. DOI: 10.1038/nrdp.2015.57.
 36. Kondashevskaya MV, Artemyeva KA, Aleksankina VV. Central neurophysiological mechanisms of stress resistance in post-traumatic stress disorder // I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. 2024. Vol. 74. N. 5; p. 565–590. DOI: 10.31857/S0044467724050032.
 37. Kautz M, Charney DS, Murrough JW. Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. *Neurosci Lett*. 2017; 649: 164–169. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.11.061.
 38. Dumont GJH. Oxytocine voor de behandeling van PTSS? [Oxytocin for the treatment of PTSD?]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021; 165: D5925. Dutch. PMID: 34346654.

БОРСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ: АМИНОБОРАНОВЫЕ АДДУКТЫ

Т. А. Копылова^{1,2}, А. С. Соколова¹, О. И. Яровая¹ ✉, Н. Ф. Салахутдинов¹¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова, Новосибирск, Россия² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

В статье рассматривается проблема недостаточной изученности аминоксано-борановых аддуктов как перспективного класса борсодержащих соединений, несмотря на успешное клиническое применение пяти борорганических препаратов на основе бороновых кислот. Цель обзора — систематизировать данные о механизмах действия одобренных борсодержащих лекарств и проанализировать доступные сведения о структуре, стабильности и биологической активности аминоксано-борановых аддуктов как возможных лекарственных кандидатов. Дизайн работы носит аналитико-обзорный характер: рассмотрены типы борорганических фармакофоров, донорно-акцепторная природа связи B–N и ее зависимость от электронных и стерических факторов, а также результаты фармакологических испытаний *in vitro* и *in vivo* для нескольких групп аминоксано-боранов, включая аддукты с α -аминокислотами, нуклеозидами и гетероциклическими аминами. В качестве ключевых методов использованы сравнительный анализ структурно-активных зависимостей, оценка противоопухолевой, противовоспалительной, гиполипидемической и анальгетической активности в стандартных доклинических моделях (асцитная карцинома Эрлиха, L1210, P388, HLB, SW480, модели отека и плеврита), а также анализ цитотоксичности по значениям ED₅₀ на панелях опухолевых клеточных линий. В заключение отмечено, что аминоксано-борановые аддукты представляют собой перспективный многопрофильный класс с противоопухолевой, противовоспалительной и гиполипидемической активностью и выраженными структурно-активными зависимостями, однако их дальнейшее развитие как лекарственных кандидатов критически зависит от детального изучения устойчивости координационной связи B–N и поведения этих систем в условиях гидролиза, окислительного стресса и взаимодействия с биологическими нуклеофилами *in vivo*.

Ключевые слова: аминоксано-борановые аддукты, борсодержащие соединения, медицинская химия бора, противоопухолевая активность, противовоспалительная активность

✉ Для корреспонденции: Ольга Ивановна Яровая

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

Статья поступила: 29.01.2026 Статья принята к печати: 07.05.2026 Опубликовано онлайн: 30.05.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.006

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/>).

BORON-CONTAINING COMPOUNDS IN MEDICINAL CHEMISTRY: AMINE-BORANE ADDUCTS

Kopylova TA², Sokolova AS¹, Yarovaya OI¹ ✉, Salakhutdinov NF¹¹ Novosibirsk Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Despite the clinical success of five boronic acid-based organoboron compounds, the literature highlights a critical gap in our understanding of amine-borane adducts, a highly promising class of boron compounds. The objective of this paper is to classify data regarding the mechanisms of action of existing boron-based pharmaceuticals, while assessing the structural, stability, and biological properties of amine-borane adducts as future therapeutic candidates. This analytical review examines organoborane pharmacophores, specifically analyzing the donor-acceptor properties of the B–N bond and how electronic and steric factors influence them. It also summarizes the *in vitro* and *in vivo* pharmacological test results for various amine-boranes, including adducts of alpha amino acids, nucleosides, and heterocyclic amines. The study's core methodologies included evaluating structural activity relationships and testing antitumor, anti-inflammatory, lipid-lowering, and pain-relieving effects in standard preclinical models (e.g., Ehrlich ascites, L1210, P388, HLB, SW480, and edema/pleurisy models). Additionally, cytotoxicity was measured using ED₅₀ values across various tumor cell lines. In summary, amine-borane complexes are a highly promising class of compounds with proven antitumor, anti-inflammatory, and lipid-lowering properties, which are strongly dictated by their structures. Nevertheless, their successful translation into clinical drugs relies on closely examining the stability of the B–N coordination bond and their reactivity under physiological conditions, including hydrolysis, oxidative stress, and interactions with biological nucleophiles *in vivo*.

Keywords: amine-borane adducts, boron-containing compounds, medical boron chemistry, antitumor activity, anti-inflammatory activity

✉ Correspondence should be addressed: Olga I. Yarovaya

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

Received: 29.01.2026 Accepted: 07.05.2026 Published online: 30.05.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.006

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/>).

Подавляющее большинство лекарственных средств, применяемых в клинической практике, создано на основе ограниченного набора элементов — C, H, N, O, S, P, что закономерно отражает их ключевую роль в физиологии человека [1]. Однако расширение химического разнообразия за пределы этого классического набора открывает принципиально новые возможности для

дизайна лекарств. Одним из перспективных направлений в этой области является медицинская химия бора. Несмотря на то что бор не относится к числу типичных для живых систем элементов, его уникальная способность формировать специфические координационные связи и имитировать ключевые переходные состояния в биохимических реакциях позволяет создавать

препараты с новыми принципами действия [2, 3]. Использование бора в разработке лекарств относительно новое явление, и большинство биологических свойств этих соединений было описано за последние два десятилетия [4]. Долгое время соединения с бором игнорировались в исследованиях медицинской химии, поскольку считались токсичными, главным образом из-за их использования в отравлениях муравьев. В настоящее время это убеждение развеялось, и борсодержащие соединения обычно считаются нетоксичными [5]. Это подтверждается успешной разработкой и регистрацией борсодержащих препаратов, а также активным поиском новых соединений на различных стадиях клинических исследований [6]. Данный обзор посвящен анализу борсодержащих лекарственных средств, одобренных для клинического применения, с акцентом на их механизмы действия. Отдельное внимание уделяется оценке потенциала аминокислотных аддуктов — представителей класса борсодержащих соединений — в контексте разработки новых терапевтических агентов в медицинской химии.

ОДОБРЕННЫЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

В медицинской химии среди всего разнообразия борорганических соединений (рис. 1) наиболее широко и успешно применяются производные борных кислот, в частности бороновые кислоты ($\text{RB}(\text{OH})_2$) и боронатные эфиры ($\text{RB}(\text{OR}')_2$) [7].

На сегодняшний день в клинической практике применяется пять одобренных лекарственных средств, содержащих бор, которые относятся к производным бороновых кислот (рис. 2).

Первым и наиболее известным борсодержащим препаратом является бортезомиб (Велкейд®), одобренный FDA США в 2005 г. [8] и Министерством здравоохранения Канады в 2008 г. для лечения множественной миеломы [9]. Он действует как обратимый, ковалентный ингибитор 26S протеасомы [10]. Этот крупный белковый комплекс отвечает за деградацию полиубиквитинилированных белков, выполняя ключевую роль в клеточном гомеостазе [11]. Бортезомиб избирательно связывается

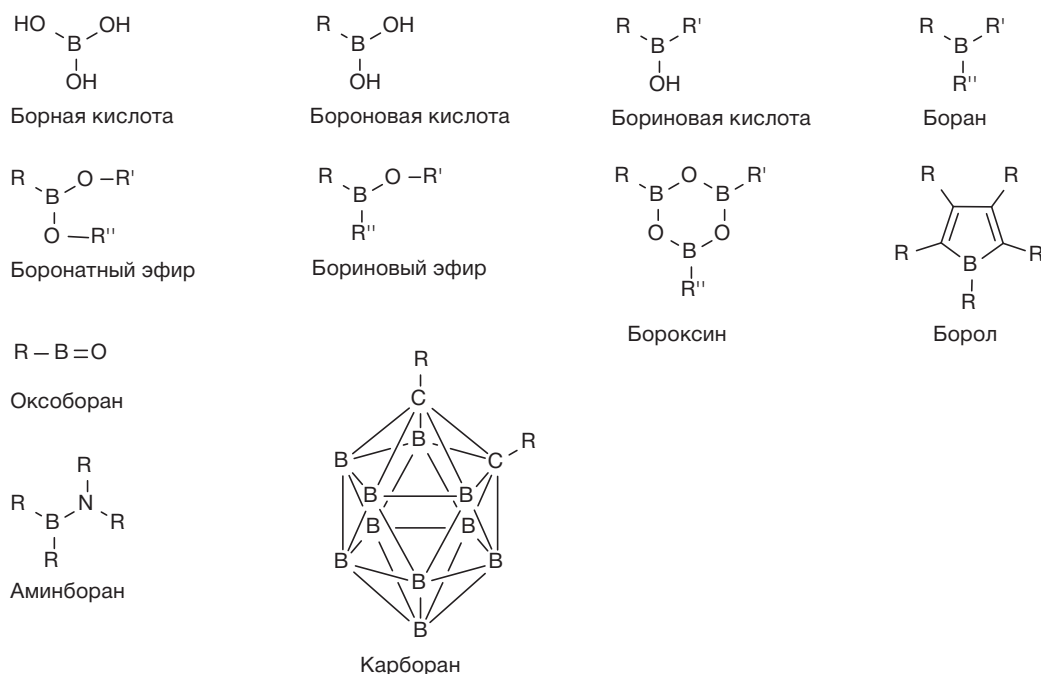


Рис. 1. Общие структуры борорганических соединений

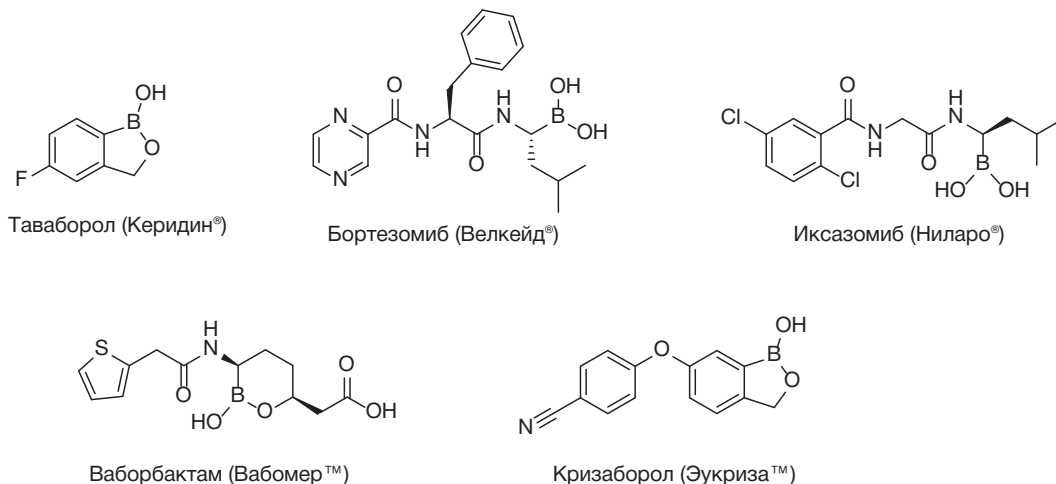


Рис. 2. Химические структуры борсодержащих лекарственных средств, одобренных FDA

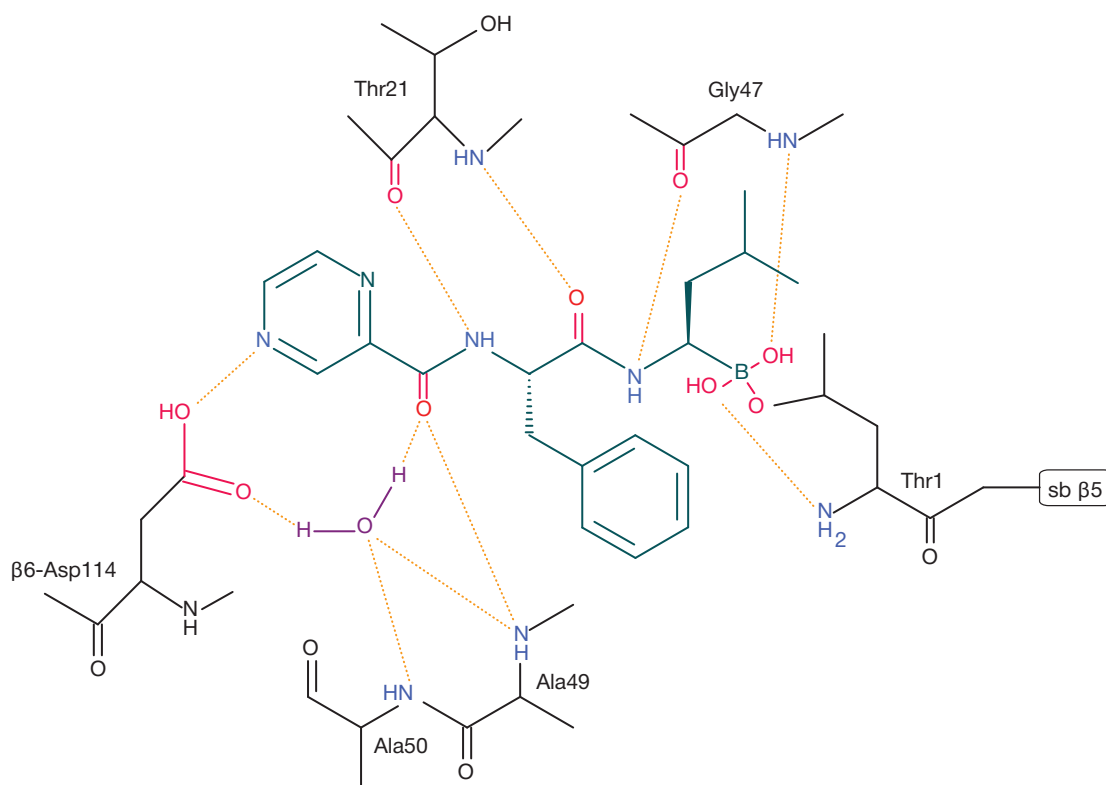


Рис. 3. Схема обратимой ковалентной связи бортезомиба с каталитическим треонином (Thr1) $\beta 5$ -субъединицы протеасомы

с каталитической $\beta 5$ -субъединицей протеасомы (рис. 3), ингибируя ее химотрипсиноподобную активность [10]. Это блокирует распад регуляторных белков, что приводит к дисбалансу протеостаза, накоплению проапоптотических факторов, подавлению пути NF- κ B и, в конечном счете, к гибели раковой клетки [10]. Несмотря на высокую эффективность, особенно в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, применение бортезомиба может вызывать ряд побочных эффектов, среди которых наиболее значимым является дозозависимая периферическая нейропатия [12].

Вслед за бортезомибом был одобрен иксазомиб (Ниларо®) — первый пероральный и более селективный ингибитор протеасомы второго поколения [13]. Его основной механизм действия аналогичен механизму бортезомиба — обратимое ковалентное ингибирование $\beta 5$ -субъединицы 26S протеасомы [14]. Ключевые отличия заключаются в улучшенной фармакокинетике: иксазомиб обладает значительно более коротким периодом полувыведения из активного центра (около 18 минут против 110 минут у бортезомиба), что, наряду с пероральным путем введения, способствует лучшему профилю переносимости и снижению риска дозолимитирующих токсичностей, таких как периферическая нейропатия [15].

Таваборол (Керидин®), одобренный в 2014 г., применяется для лечения онихомикоза (грибкового поражения ногтей) [16]. В отличие от цитотоксических ингибиторов протеасом, таваборол реализует принципиально иной механизм, нацеленный на специфический метаболический путь грибковой клетки. Его мишенью является цитоплазматическая лейцил-тРНК-синтетаза — ключевой фермент трансляции, ответственный за «зарядку» транспортной РНК

аминокислотой лейцином [17]. Атом бора в структуре таваборола, образуя тетраэдрический комплекс, с высокой аффинностью связывается в редактирующем (гидролитическом) сайте, что приводит к блокировке его функции (рис. 4). В результате 3'-конец правильно аминокислотированной лейцил-тРНК прочно «застревает» в активном центре, образуя неактивный тройной комплекс фермент–тРНК–таваборол. Это выводит из строя весь пул лейцил-тРНК, что вызывает полное и быстрое прекращение синтеза белка и гибель грибковой клетки [18]. Важным является то, что таваборол проявляет исключительную селективность (на три порядка выше) в отношении грибкового фермента по сравнению с человеческим аналогом, что обусловлено структурными различиями в их редактирующих сайтах и обеспечивает благоприятный профиль безопасности препарата [16].

Кризаборол (Эукриза™) представляет собой борсодержащее соединение, утвержденное для местного лечения атопического дерматита легкой и средней степени тяжести [19]. Его терапевтический эффект опосредован высокоселективным ингибированием фермента фосфодиэстеразы 4 типа (PDE-4), который играет ключевую роль в регуляции воспалительного ответа. Атом бора в структуре кризаборола обратимо связывается с активным центром PDE-4 [20]. При взаимодействии с гидрофобными остатками метионина (Met347) и лейцина (Leu393) в каталитическом домене фермента атом бора переходит в тетраэдрическую конфигурацию. Это позволяет молекуле кризаборола стерически перекрывать сайт связывания субстрата (цАМФ), эффективно блокируя гидролитическую активность фермента [21]. Ингибирование PDE-4 приводит к закономерному накоплению внутриклеточного цАМФ в ключевых воспалительных клетках — Т-лимфоцитах и макрофагах. Повышенный

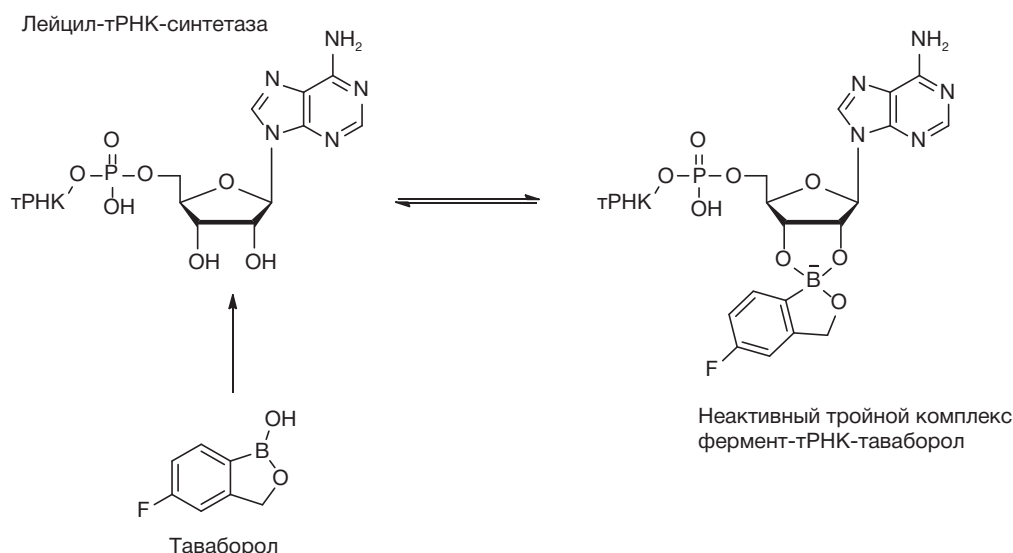


Рис. 4. Ингибирование таваборолом лейцил-тРНК-синтетазы путем связывания с сайтом редактирования тРНК

уровень цАМФ активирует протеинкиназу А (РКА), которая подавляет транскрипцию провоспалительных медиаторов, что в конечном итоге существенно снижает продукцию основных цитокинов, поддерживающих воспаление при atopическом дерматите: интерлейкинов IL-4 и IL-13, а также фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [18, 19].

Ваборбактам представляет собой борсодержащий ингибитор β -лактамаз (β LI), лишенный собственной антибактериальной активности [22]. Его клиническая ценность заключается в способности преодолевать один из основных механизмов резистентности грамотрицательных бактерий. В комбинации с карбапенемным антибиотиком меропенемом (препарат ВабомерTM) он одобрен для терапии тяжелых инфекций, таких как осложненные инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, а также нозокомиальная и вентилятор-ассоциированная пневмония [23].

Механизм действия ваборбактама направлен на ингибирование β -лактамаз классов А и С — ферментов, которые гидролизуют β -лактамное кольцо, обеспечивая резистентность к пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам. Ключевую роль играет атом бора в составе циклического боратного эфира молекулы. Он образует обратимую ковалентную связь с нуклеофильным сериновым остатком в активном центре β -лактамазы, имитируя переходное состояние реакции гидролиза. Это приводит к эффективному и конкурентному ингибированию фермента. В результате β -лактамаза инактивируется, и сопутствующий антибиотик (меропенем) избегает разрушения, сохраняя свою бактерицидную активность [18, 23].

СТРУКТУРА АМИНОБОРАНОВЫХ АДДУКТОВ

Бор склонен к образованию обширного класса соединений — боранов (гидридов бора). На сегодняшний день известно более 50 нейтральных боранов. Ключевым свойством боранов является их способность образовывать аддукты — соединения, возникающие за счет донорно-акцепторного взаимодействия. [24] Примером служит реакция с аминами, приводящая к образованию аминоборановых аддуктов общей формулы $R_3N \rightarrow BX_3$, где R и X — органические заместители

или атом водорода [25]. Природа химической связи между B и N в данных соединениях интерпретируется в рамках донорно-акцепторного (координационного) взаимодействия, в котором происходит некоторое p_π — взаимодействие между неподеленной парой электронов атома азота и вакантной орбиталью тригонального атома бора, что приводит к пирамидализации фрагмента бора с формированием тетраэдрической геометрии и изменению гибридизации бора с sp^2 на sp^3 . Данный тип связи обозначается $R_3N \rightarrow BX_3$ или $R_3N^+ - B^-X_3$. Формально аддукт не имеет заряда, но значения электроотрицательности показывают, что атом азота имеет частичный положительный заряд, а атом бора — частичный отрицательный заряд. [26]

Прочность связи B–N в аминоборановых аддуктах ($R_3N \rightarrow BX_3$) определяется несколькими факторами. Кислотно-основные свойства компонентов (кислоты Льюиса BX_3 и основания Льюиса NR_3) задают общий потенциал взаимодействия, однако энергия диссоциации связи не всегда прямо коррелирует с ними и может зависеть от конкретной пары реагентов. Ключевую роль играют заместители. Электронодонорные группы (например, алкильные) при атоме азота усиливают его основность и увеличивают прочность связи. Напротив, такие же заместители при атоме бора снижают его электрофильность, ослабляя аддукт. Существенное влияние оказывают стерические факторы. Объемные заместители как у азота, так и у бора, приводят к дестабилизации комплекса. Это происходит из-за пространственных препятствий, которые нарушают оптимальную геометрию для донорно-акцепторного взаимодействия и затрудняют переход атома бора от sp^2 - к sp^3 -гибридизации [26].

АМИНОБОРАНОВЫЕ АДДУКТЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Аминобораны — малоизученный класс соединений в медицинской химии. Он включает комплексы бора с α -аминокислотами, нуклеозидами и аминами (ароматическими, алифатическими, гетероциклическими). Кроме того, у атома бора могут быть разные функциональные группы: циано-, карбокси-,

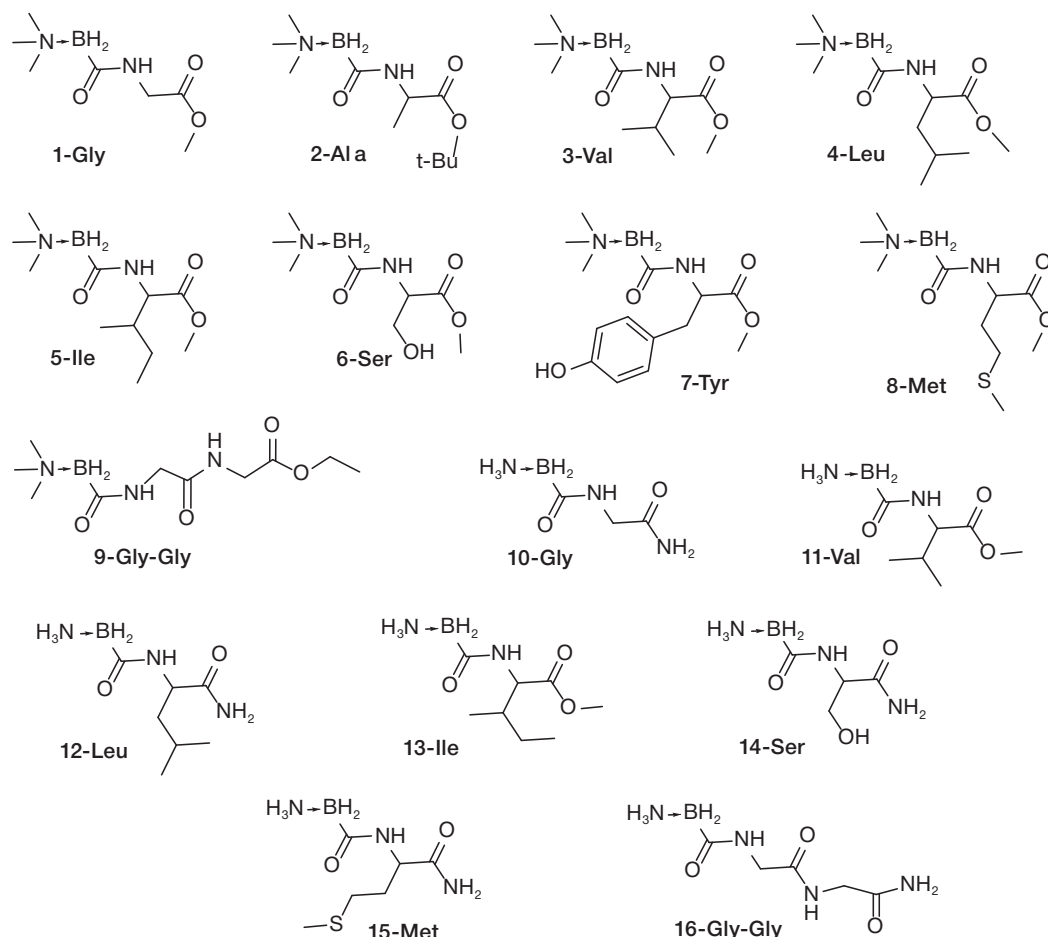


Рис. 5. Структуры аминокислотных аддуктов с α-аминокислотами

карбометоксигруппы. В литературе можно увидеть эффективность аминокислот в качестве анальгетиков, противовирусных, антибактериальных, противогрибковых и противоопухолевых агентов. [7, 27, 28].

В работе [29] изучена биологическая активность серии аддуктов борана с α-аминокислотами (рис. 5).

В исследованиях *in vivo* на модели асцитной карциномы Эрлиха наиболее выраженное ингибирование роста опухоли (более 80%) продемонстрировали соединения **1-Gly** (89%), **7-Tyr** (81%) и **11-Val** (87%). Также высокую активность показали соединения **4-Leu** (77%), **5-Ile** (74%), **13-Ile** (77%) и **15-Met** (75%). Умеренную активность (60–67%) проявили соединения **3-Val**, **6-Ser**, **9-Gly-Gly** и **10-Gly**, тогда как наименьшее подавление роста отмечено для соединений **8-Met** (44%), **12-Leu** (46%) и **14-Ser** (52%). В тестах на цитотоксичность в отношении лимфоидной лейкемии L1210 *in vitro* наиболее эффективными оказались соединения **6-Ser** (ED_{50} = 1.98 мкг/мл), **10-Gly** (1.40 мкг/мл) и **11-Val** (3.44 мкг/мл). Также низкие значения ED_{50} показали соединения **7-Tyr**, **9-Gly-Gly**, **12-Leu** и **15-Met**. Наименьшую цитотоксичность продемонстрировали соединения **3-Val** (12.62 мкг/мл) и **13-Ile** (14.70 мкг/мл) [29].

При оценке противовоспалительной активности наилучшие результаты показали соединения **4-Leu** (7.0 мг/кг), **5-Ile** (7.8 мг/кг) и **12-Leu** (8.1 мг/кг). При этом они оставались менее активными, чем стандартный препарат индометацин (IC_{50} = 5.4 мг/кг). Умеренную активность проявили соединения **3-Val**, **6-Ser**, **7-Tyr**, **11-Val**, **13-Ile**, **14-Ser** и **15-Met** (IC_{50} в диапазоне 9.8–11.8 мг/кг), тогда

как наименьшей противовоспалительной активностью обладали соединения **1-Gly**, **2-Ala**, **8-Met**, **9-Gly-Gly** и **10-Gly** (IC_{50} от 13.2 до 29.0 мг/кг). [29] Таким образом, среди изученных соединений можно выделить несколько перспективных структур, сочетающих высокую противоопухолевую, цитотоксическую и/или противовоспалительную активность, что делает их интересными объектами для дальнейших исследований.

Помимо этого, соединения тестировали на гиполлипидемическую активность у мышей. Проведенные исследования гиполлипидемической активности у мышей показали, что все изученные соединения проявляют гипохолестеринемический эффект после 16 дней внутрибрюшинного введения. Наиболее выраженная гипохолестеринемическая активность (снижение уровня холестерина более чем на 40% по сравнению с контролем) наблюдалась у соединений **1-Gly**, **8-Met**, **12-Leu** и **14-Ser**. В отношении снижения уровня триглицеридов наиболее активными оказались соединения **3-Val**, **7-Tyr**, **12-Leu** и **14-Ser**. Согласно приведенным данным, изученные соединения по гиполлипидемической активности превосходят стандартный препарат клофибрат (Атромид-С®).

Борановые аддукты нуклеозидов (рис. 6) продемонстрировали выраженную комплексную активность в стандартных фармакологических тестах *in vivo* при дозе 8 мг/кг. Соединение **17** уменьшало развитие отека на 50–60% у мышей и крыс в тесте Уинтера. Соединения **18** и **19** проявляли несколько меньшую, но также значимую активность. В тесте

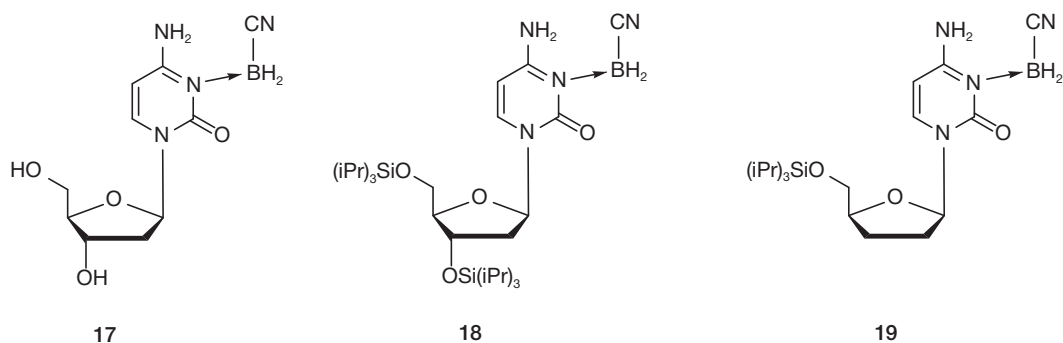


Рис. 6. Структурные формулы борановых аддуктов нуклеозидов

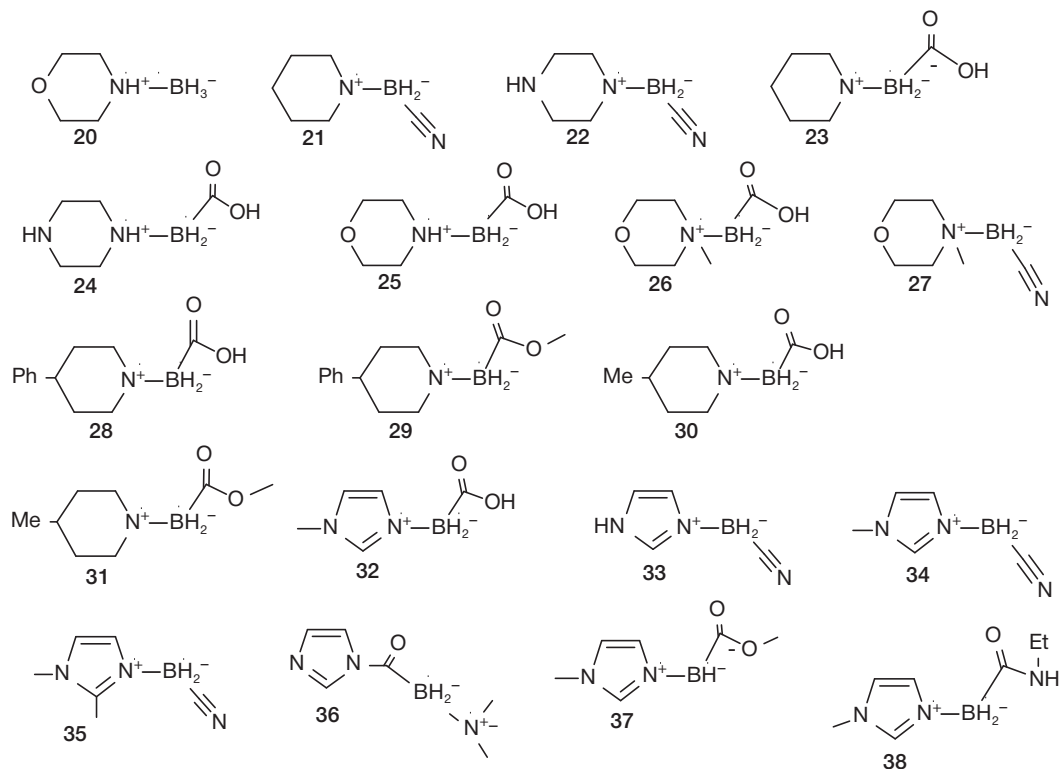


Рис. 7. Структуры аминокборановых аддуктов 20–38

«отдергивание хвоста» соединения увеличивали латентный период реакции, что свидетельствует о центральном анальгетическом действии, аналогичном морфину. Максимальный эффект (130% от контроля) зафиксирован для соединения **18**, соединение **17** показало 100%, а **19**–108% [30]. В модели плеврита, ключевом тесте для оценки способности соединений подавлять воспалительную экссудацию (выход жидкости и белков из сосудов в ткани), соединения **17–19** показали различную эффективность. Соединение **17** продемонстрировало наиболее выраженную активность, обеспечив 53,1% защиты (то есть снижение объема экссудата более чем наполовину по сравнению с контрольной группой). Соединение **18** проявило умеренную активность с показателем 42,2% защиты. Соединение **19** оказалось наименее активным в данной модели, показав лишь 12,2% защиты [30].

В работах [24] и [25] была изучена цитотоксичность ряда аминокборановых аддуктов *in vitro* (рис. 7, таблица).

Наиболее широким и эффективным профилем цитотоксической активности *in vitro* среди исследованных 19 соединений обладают аддукты **23** и **26**. Они

продемонстрировали активность в отношении клеточных линий мышиной лимфоидной лейкемии L1210, а также человеческих линий Tmolt3, Hela-S3 и глиомы. Углубленное изучение их механизма действия выявило способность ингибировать синтез ДНК, РНК и белков. Было установлено, что соединения **23** и **26** подавляют активность ключевых ферментов метаболизма нуклеотидов: тимидилатсинтетазы, карбамоилфосфатсинтетазы и аспаратамидотрансферазы. Это позволяет заключить, что их основной мишенью является путь синтеза пуринов. Таким образом, данные гетероциклические аминокборановые аддукты действуют как антиметаболиты, способные включаться в ДНК в качестве ложных оснований, что вызывает структурное напряжение и последующие разрывы цепи ДНК, приводящие к гибели опухолевой клетки [27, 28].

Анализ активности других соединений ряда позволяет выявить важные структурно-активные зависимости. В частности, все аддукты можно разделить на две группы: с насыщенным и ненасыщенным гетероциклическим фрагментом. Показано, что насыщенность цикла существенно влияет на профиль активности. Например,

Таблица

ED ₅₀ , мг/мл									
№	HLB ^a	Tmolt ₃ ^b	HOS ^c	L1210 ^d	Hela-S3 ^e	P388 ^f	SW480 ^g	KB ^h	U87
20	6.03	3,53	3,31	3,75	2,24	4,49	3,99	6,31	8,36
21	5.41	2,85	2,97	3,83	2,35	4,49	6,32	7,74	4,93
22	6.02	1,08	3,64	3,67	2,56	3,96	7,21	7,42	3,98
23	6.90	1,74	2,53	1,74	1,92	4,76	4,21	6,89	4,96
24	7.12	3,10	4,41	3,34	1,6	4,09	6,19	7,23	2,14
25	6.30	1,96	6,65	4,44	2,14	4,94	7,02	7,12	2,44
26	5.99	2,83	6,04	2,68	2,46	4,76	6,54	6,65	3,22
27	5.37	1,63	6,24	4,06	2,3	3,64	6,22	6,39	2,57
28	4.96	2,83	7,06	3,56	1,23	2,93	5,32	6,54	2,23
29	4.75	2,34	6,65	2,62	2,92	4	7,41	5,62	2,36
30	3.51	2,61	7,47	2,85	1,71	3,89	6,5	6,19	2,53
31	3.72	4,19	6,26	3	2,03	4,87	6,63	2,18	1,67
32	2.78	2,72	7,17	2,46	1,97	9,66	4,43	4,43	3,04
33	2.92	2,93	4,09	5,12	1,92	4,83	4,16	6,15	3,22
34	2.66	2,39	6,86	3,12	2,4	5,13	6,77	7,18	3
35	3.09	0,65	6,48	3,56	1,44	4,47	4,66	2,18	2,06
36	1.28	2,17	1,92	1,78	2,46	4,88	1,69	1,85	0,472
37	1.76	1,08	6,89	3,69	3,47	5,63	4,06	6,54	1,715
38	3.36	1,79	2,53	1,8	2,24	6	7,76	2,52	—

^aHLB (Human Lung Bronchogenic) — рак легкого человека, бронхогенная карцинома. ^bTmolt₃ (Human Lymphocyte Tmolt₃) — клеточная линия molt₃ — модель для исследования Т-клеточного лейкоза, полученная из лейкозных клеток пациента с острым лимфобластным лейкозом в стадии рецидива. ^cHOS — клеточная линия остеосаркомы человека. ^dL1210 — линия мышинной лимфоидной лейкемии L1210. ^eHela-S3 — эпителиальные клетки, полученные из карциномы шейки матки. ^fP388 — перевиваемая мышинная модель острого лимфобластного лейкоза. ^gSW480 — линия клеток рака толстой кишки человека. ^hKB — клеточная линия, используемая в исследованиях рака полости рта. U87 — линия глиобластомы человека.

соединения **32–38** (с ненасыщенным гетероциклом) проявляют значительно более высокую активность против роста бронхогенной карциномы легких (HLB), чем их насыщенные аналоги **30–31**, тогда как соединения **20–29** в этом скрининге неактивны. Различные представители ряда демонстрируют селективную активность в отношении специфических типов опухолей: аддукты **20–23**, **36** и **38** наиболее эффективны против остеосаркомы человека; **27**, **28** и **30** — в скрининге на лимфоцитарную лейкемию мышей P388; **20** и **36** — против аденокарциномы толстой кишки SW480. Активность в отношении других линий, таких как глиома человека, карцинома носоглотки KB и карцинома легкого Льюиса, также варьируется в зависимости от конкретной структуры аддукта [27, 28]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аминоборановые аддукты представляют собой перспективный, но еще недостаточно изученный класс борсодержащих соединений с широким спектром биологической активности, включая противоопухолевое,

противовоспалительное, гипوليпидемическое и анальгетическое действие. Продемонстрированная способность некоторых представителей этого класса к селективному ингибированию ключевых ферментов и взаимодействию с биологическими мишенями подчеркивает их потенциал в дизайне новых терапевтических агентов. Однако для успешной трансляции этих результатов в клиническую практику принципиально важным остается вопрос устойчивости аминокборановых аддуктов в организме [31–33]. Прочность координационной связи B–N, являющейся основой их структуры, напрямую зависит от электронных и стерических свойств заместителей и может существенно варьироваться. Эта особенность определяет не только активность, но и стабильность соединения в физиологических условиях. Несмотря на известную устойчивость некоторых классов борорганических соединений (например, бороновых кислот) *in vivo*, поведение собственно аминокборановых аддуктов, особенно в условиях возможного гидролиза, окислительного стресса или взаимодействия с биологическими нуклеофилами, требует отдельного и тщательного изучения.

Литература

- Chellan P, Sadler PJ. The elements of life and medicines. *Phil Trans R Soc A*. 2015; 373 (2037): 20140182. PubMed PMID: 25666066.
- Grams RJ, Santos WL, Scorei IR, Abad-García A, Rosenblum CA, Bitá A, et al. The rise of boron-containing compounds: advancements in synthesis, medicinal chemistry, and emerging pharmacology. *Chem Rev*. 2024; 124 (5): 2441–511.
- Xiao YC, Yu JL, Dai QQ, Li G, Li GB. Targeting metalloenzymes by boron-containing metal-binding pharmacophores. *J Med Chem*. 2021; 64 (24): 17706–27.
- Fernandes GFS, Denny WA, Dos Santos JL. Boron in drug design: recent advances in the development of new therapeutic agents. *Eur J Med Chem*. 2019; 179: 791–804.
- Baker SJ, Ding CZ, Akama T, Zhang YK, Hernandez V, Xia Y. Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future Med Chem*. 2009; 1 (7): 1275–88.
- Das BC, Nandwana NK, Das S, Nandwana V, Shareef MA, Das Y, et al. Boron chemicals in drug discovery and development: synthesis and medicinal perspective. *Molecules*. 2022; 27 (9): 2615.
- Soriano-Ursúa MA, Das BC, Trujillo-Ferrara JG. Boron-containing compounds: chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy. *Expert Opin Ther Pat*. 2014; 24 (5): 485–500.
- Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, Pazdur R. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (10): 2955–60.
- Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (4): CD010816.
- Groll M, Berkers CR, Ploegh HL, Ovaá H. Crystal structure of the boronic acid-based proteasome inhibitor bortezomib in complex with the yeast 20S proteasome. *Structure*. 2006; 14 (3): 451–6.
- Bard JAM, Goodall EA, Greene ER, Jonsson E, Dong KC, Martin A. Structure and function of the 26S proteasome. *Annu Rev Biochem*. 2018; 87: 697–724.
- Mujtaba T, Dou QP. Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib. *Discov Med*. 2011; 12 (67): 471–80.
- Shirley M. Ixazomib: first global approval. *Drugs*. 2016; 76 (3): 405–11.
- Perbandt M, Werner N, Prester A, Rohde H, Aepfelbacher M, Hinrichs W, et al. Structural basis to repurpose boron-based proteasome inhibitors bortezomib and ixazomib as β -lactamase inhibitors. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 5510.
- Gupta N, Hanley MJ, Xia C, Labotka R, Harvey RD, Venkatakrishnan K. Clinical pharmacology of ixazomib: the first oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58 (4): 431–49.
- Elewski BE, Tosti A. Tavorole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (10): 1439–48.
- Cusack S, Yaremchuk A, Tukalo M. The 2 Å crystal structure of leucyl-tRNA synthetase and its complex with a leucyl-adenylate analogue. *EMBO J*. 2000; 19 (10): 2351–61.
- Das BC, Shareef MA, Das S, Nandwana NK, Das Y, Saito M, et al. Boron-containing heterocycles as promising pharmacological agents. *Bioorg Med Chem*. 2022; 63: 116748.
- Paton DM. Crisaborole: phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis. *Drugs Today (Barc)*. 2017; 53 (4): 239–45.
- Messner K, Vuong B, Tranmer GK. The boron advantage: the evolution and diversification of boron's applications in medicinal chemistry. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (3): 264.
- Akama T, Baker SJ, Zhang YK, Hernandez V, Zhou H, Sanders V, et al. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2009; 19 (8): 2129–32.
- Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, et al. Vaborbactam: spectrum of beta-lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (11): e01443–17.
- Tsivkovski R, Lomovskaya O. Biochemical activity of vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (2): e01935–19.
- Гринвуд Н., Эрншо А. Химия элементов. М.: Лаборатория знаний, 2008. Т. 1. 607 с.
- Banu T, Sen K, Ghosh D, Debnath T, Das AK. Cyclic amine-borane adducts $[C_nH_{2n+1}N-BH_3 (n = 2-6)]$ as chemical hydrogen storage systems: a computational analysis. *RSC Adv*. 2014; 4 (3): 1352–61.
- Staubitz A, Robertson APM, Sloan ME, Manners I. Amine- and phosphine-borane adducts: new interest in old molecules. *Chem Rev*. 2010; 110 (7): 4023–78.
- Burnham BS. Synthesis and pharmacological activities of amine-boranes. *Curr Med Chem*. 2005; 12 (17): 1995–2010.
- Sood CK, Sood A, Spielvogel BF, Yousef JA, Burnham B, Hall IH. Synthesis and antineoplastic activity of some cyano-, carboxy-, carbomethoxy-, and carbamoylborane adducts of heterocyclic amines. *J Pharm Sci*. 1991; 80 (12): 1133–40.
- Sood A, Sood CK, Spielvogel BF, Hall IH. Boron analogues of amino acids VI. Synthesis and characterization of di- and tripeptide analogues as antineoplastic, anti-inflammatory and hypolipidemic agents. *Eur J Med Chem*. 1990; 25 (4): 301–8.
- Rajendran KG, Burnham BS, Chen SY, Sood A, Spielvogel BF, Shaw BR, et al. Anti-inflammatory and anti-osteoporotic activities of base-boronated nucleosides and phosphate-boronated nucleotides in rodents. *J Pharm Sci*. 1994; 83 (10): 1391–5.
- Yang F, Zhu M, Zhang J, Zhou H. Synthesis of biologically active boron-containing compounds. *Med Chem Commun*. 2018; 9 (2): 201–11.
- Khalik H. Exploring the role of boron-containing compounds in biological systems: potential applications and key challenges. *J Trace Elem Med Biol*. 2025; 81: 127594.
- Diaz DB, Yudin AK. The versatility of boron in biological target engagement. *Nat Chem*. 2017; 9 (8): 731–42.

References

- Chellan P, Sadler PJ. The elements of life and medicines. *Phil Trans R Soc A*. 2015; 373 (2037): 20140182. PubMed PMID: 25666066.
- Grams RJ, Santos WL, Scorei IR, Abad-García A, Rosenblum CA, Bitá A, et al. The rise of boron-containing compounds: advancements in synthesis, medicinal chemistry, and emerging pharmacology. *Chem Rev*. 2024; 124 (5): 2441–511.
- Xiao YC, Yu JL, Dai QQ, Li G, Li GB. Targeting metalloenzymes by boron-containing metal-binding pharmacophores. *J Med Chem*. 2021; 64 (24): 17706–27.
- Fernandes GFS, Denny WA, Dos Santos JL. Boron in drug design: recent advances in the development of new therapeutic agents. *Eur J Med. Chem*. 2019; 179: 791–804.
- Baker SJ, Ding CZ, Akama T, Zhang YK, Hernandez V, Xia Y. Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future Med Chem*. 2009; 1 (7): 1275–88.
- Das BC, Nandwana NK, Das S, Nandwana V, Shareef MA, Das Y, et al. Boron chemicals in drug discovery and development: synthesis and medicinal perspective. *Molecules*. 2022; 27 (9): 2615.
- Soriano-Ursúa MA, Das BC, Trujillo-Ferrara JG. Boron-containing compounds: chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy. *Expert Opin Ther Pat*. 2014; 24 (5): 485–500.
- Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, Pazdur R. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the

- treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clin Cancer Res.* 2006; 12 (10): 2955–60.
9. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4 (4): CD010816.
 10. Groll M, Berkers CR, Ploegh HL, Ova H. Crystal structure of the boronic acid-based proteasome inhibitor bortezomib in complex with the yeast 20S proteasome. *Structure.* 2006; 14 (3): 451–6.
 11. Bard JAM, Goodall EA, Greene ER, Jonsson E, Dong KC, Martin A. Structure and function of the 26S proteasome. *Annu. Rev Biochem.* 2018; 87: 697–724.
 12. Mujtaba T, Dou QP. Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib. *Discov Med.* 2011; 12 (67): 471–80.
 13. Shirley M. Ixazomib: first global approval. *Drugs.* 2016; 76 (3): 405–11.
 14. Perbandt M, Werner N, Prester A, Rohde H, Aepfelbacher M, Hinrichs W, et al. Structural basis to repurpose boron-based proteasome inhibitors bortezomib and ixazomib as β -lactamase inhibitors. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 5510.
 15. Gupta N, Hanley MJ, Xia C, Labotka R, Harvey RD, Venkatakrishnan K. Clinical pharmacology of ixazomib: the first oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58 (4): 431–49.
 16. Elewski BE, Tosti A. Tavaborole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15 (10): 1439–48.
 17. Cusack S, Yaremchuk A, Tukalo M. The 2 Å crystal structure of leucyl-tRNA synthetase and its complex with a leucyl-adenylate analogue. *EMBO J.* 2000; 19 (10): 2351–61.
 18. Das BC, Shareef MA, Das S, Nandwana NK, Das Y, Saito M, et al. Boron-containing heterocycles as promising pharmacological agents. *Bioorg Med Chem.* 2022; 63: 116748.
 19. Paton DM. Crisaborole: phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis. *Drugs Today (Barc).* 2017; 53 (4): 239–45.
 20. Messner K, Vuong B, Tranmer GK. The boron advantage: the evolution and diversification of boron's applications in medicinal chemistry. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (3): 264.
 21. Akama T, Baker SJ, Zhang YK, Hernandez V, Zhou H, Sanders V, et al. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19 (8): 2129–32.
 22. Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, et al. Vaborbactam: spectrum of beta-lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (11): e01443–17.
 23. Tsivkovski R, Lomovskaya O. Biochemical activity of vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64 (2): e01935–19.
 24. Greenwood N., Earnshaw A. *Khimiya elementov.* Moscow: Laboratoriya znaniy, 2008. Vol. 1. 607 p. Russian.
 25. Banu T, Sen K, Ghosh D, Debnath T, Das AK. Cyclic amine-borane adducts $[\text{CnH}_{2n+1}\text{N-BH}_3 \text{ (n = 2–6)}]$ as chemical hydrogen storage systems: a computational analysis. *RSC Adv.* 2014; 4 (3): 1352–61.
 26. Staubitz A, Robertson APM, Sloan ME, Manners I. Amine- and phosphine-borane adducts: new interest in old molecules. *Chem Rev.* 2010; 110 (7): 4023–78.
 27. Burnham BS. Synthesis and pharmacological activities of amine-boranes. *Curr Med Chem.* 2005; 12 (17): 1995–2010.
 28. Sood CK, Sood A, Spielvogel BF, Yousef JA, Burnham B, Hall IH. Synthesis and antineoplastic activity of some cyano-, carboxy-, carbomethoxy-, and carbamoylborane adducts of heterocyclic amines. *J Pharm Sci.* 1991; 80 (12): 1133–40.
 29. Sood A, Sood CK, Spielvogel BF, Hall IH. Boron analogues of amino acids VI. Synthesis and characterization of di- and tripeptide analogues as antineoplastic, anti-inflammatory and hypolipidemic agents. *Eur J Med Chem.* 1990; 25 (4): 301–8.
 30. Rajendran KG, Burnham BS, Chen SY, Sood A, Spielvogel BF, Shaw BR, et al. Anti-inflammatory and anti-osteoporotic activities of base-boronated nucleosides and phosphate-boronated nucleotides in rodents. *J Pharm Sci.* 1994; 83 (10): 1391–5.
 31. Yang F, Zhu M, Zhang J, Zhou H. Synthesis of biologically active boron-containing compounds. *Med Chem Commun.* 2018; 9 (2): 20–11.
 32. Khaliq H. Exploring the role of boron-containing compounds in biological systems: potential applications and key challenges. *J Trace Elem Med Biol.* 2025; 81: 127594.
 33. Diaz DB, Yudin AK. The versatility of boron in biological target engagement. *Nat. Chem.* 2017; 9 (8): 731–42.

КОНТАМИНАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ: ПУТИ СОЗДАНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ

М. А. Овсянникова ✉, Ю. В. Сорокина

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

При работе с клеточными линиями остро стоит вопрос их биологической контаминации, приводящей к значительным издержкам в лабораториях и на производстве. Попадание примесей вызывает ложные результаты и требует повторных анализов. Спектр загрязнителей широк: от визуально определяемых грибов до скрытых микоплазм и специфических вирусов (например, вирус мышиного гепатита или BVDV). Поскольку очистка зараженных культур сопряжена с высокими рисками, основным решением становится своевременная отбраковка материала. Оптимизировать биобезопасность в рамках крупной организации позволит введение единой базы данных и алгоритма диагностики на основе ПЦР. Сравнительный анализ методов по чувствительности, специфичности, времени и стоимости подтверждает, что для больших структур ПЦР является оптимальным выбором. Единый регламент должен включать первичную микроскопию для исключения грибов, а затем последовательную ПЦР-детекцию микоплазм и вирусов. Централизованная база данных объединяет информационные потоки между лабораториями, исключая риски скрытого распространения патогенов через общее оборудование. Систематическая регистрация инцидентов и обмен данными о подобранных праймерах позволяют оперативно устранять повторяющиеся проблемы и существенно снижают финансовую нагрузку организации.

Ключевые слова: клеточные линии, вирусные контаминации, микоплазменные контаминации, ПЦР, диагностикум

Финансирование: работа основана на исследовательской деятельности Университетской школы Хим*Био*Плюс в рамках группы проектов «Диагностика контаминантов клеточных культур в лаборатории» (2022 г. — н.в.).

✉ **Для корреспонденции:** Мария Александровна Овсянникова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; movs07@yandex.ru

Статья поступила: 21.04.2026 **Статья принята к печати:** 11.05.2026 **Опубликована онлайн:** 06.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.009

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/>).

CONTAMINATION OF CELL LINES: METHODS FOR DEVELOPMENT AND OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC ASSAYS

Ovsyannikova MA ✉, Sorokina JV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Biological contamination within cell lines poses a critical challenge, resulting in substantial expenses across both research laboratories and industrial manufacturing. The introduction of contaminants into cell lines compromises the validity of the data and requires subsequent replication of the assays. There exists a remarkably extensive array of contaminants involved, ranging from readily identifiable fungi to hidden mycoplasmas and specific viruses like the murine hepatitis virus and BVDV. As decontamination of infected cultures poses significant risks, the immediate rejection of affected materials stands as the most viable protocol. Biosafety within large enterprises can be optimized through the deployment of an integrated database and PCR-based diagnostic algorithm. By evaluating the sensitivity, specificity, duration, and cost of each technique, it can be concluded that PCR is the optimal strategy for massive structures. A centralized database synchronizes laboratory data streams, eliminating the latent risks of pathogen transmission via common equipment. The systematic registration of incidents and exchange of data on selected primers make it possible to quickly eliminate recurrent problems and achieve substantial cost optimization.

Keywords: cell lines, viral contamination, mycoplasma contamination, PCR, diagnostic system

Financing: this paper builds upon the research conducted by the University School of Chemistry*Bio*Plus, specifically stemming from their *Lab Diagnostics of Cell Culture Contaminants* project series, which began in 2022 and continues to this day.

✉ **Correspondence should be addressed:** Maria A. Ovsyannikova
Ostrovityanova St., 1., Moscow, 117997, Russia; movs07@yandex.ru

Received: 21.04.2026 **Accepted:** 11.05.2026 **Published online:** 06.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.009

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/>).

В современных лабораториях контаминации часто играют ключевую роль в снижении качества и достоверности результатов исследования. Попадание биологических, химических или физических примесей в образцы, оборудование, расходные материалы или на рабочие поверхности приводит к ложноположительным или ложноотрицательным результатам, что в свою очередь может навредить исследованию и потребовать повторных анализов, а при невозможности обнаружить источник

загрязнения — к большим финансовым затратам на очистку лабораторных приборов и замену реактивов. В условиях проведения высокоточных исследований (ПЦР, секвенирование и т.д.) даже минимальный уровень загрязнения становится критическим.

Особую проблему создают перекрестные контаминации между образцами и зонами, а в некоторых случаях между лабораториями, работающими с одинаковыми образцами [1]. Именно поэтому создание общей базы

для возможности диагностирования контаминации станет крайне полезным для уменьшения финансовых затрат. Ведь при обнаружении источника загрязнения устранить его будет намного легче.

ВИДЫ КОНТАМИНАЦИЙ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ

Загрязнения клеточных культур можно разделить на две основные категории: химические (примеси в средах, сыворотках и воде, эндотоксины и т.д.) и биологические загрязнения (бактерии, грибы, дрожжи, вирусы, микоплазмы и загрязнение другими клеточными линиями). Обширное перекрестное заражение многих клеточных культур клетками HeLa и другими быстрорастущими клеточными линиями является четко установленной проблемой с серьезными последствиями. Одними из возможных контаминантов являются дрожжи и плесень. Их обнаружение возможно с помощью визуального осмотра и/или микробиологического посева [2].

Микоплазменная инфекция клеточных культур — повсеместно распространенное явление, обуславливающее основные патологические эффекты в клеточной физиологии и метаболизме. Из-за малых размеров микоплазм, медленного роста и особенностей патогенеза вызванной ими инфекцией (в частности, отсутствует повреждение эукариотических клеток) загрязнение клеточных линий микоплазмами сложно детектировать при помощи световой микроскопии, как это характерно для других бактериальных контаминаций. Чаще всего контаминацию определяют по ухудшению состояния клеточной культуры, изменению ее состояния и поведения клеток [3, 4].

Для детекции микоплазм используются полимеразная цепная реакция, иммуноокрашивания, автордиографии, микробиологические исследования, электронная микроскопия. В последнее время разрабатывают различные флуоресцентные красители для оптимизации детекции микоплазм, однако вопрос соотношения скорости детекции и стоимости используемых методов остается открытым [5, 6].

Для лечения микоплазмозов используют антибиотики (макролиды, хинолоны). Их назначают с учетом чувствительности к ним возбудителя. Антибиотикотерапию же назначают в случае выявления облигатно-патогенного вида — *Mycoplasma genitalium*. Для условно-патогенных микоплазм диагностически значимым является выявление возбудителя в концентрации 10⁴ и более микробных клеток в 1 мл материала [7].

Вирусные контаминации сложно выявить, так как эти микроскопические инфекционные агенты являются внутриклеточными паразитами, которые используют механизмы клеток хозяина для размножения, а их чрезвычайно малый размер делает их очень сложными для детектирования и удаления их из реагентов. Использование зараженных вирусом клеточных культур может представлять серьезную опасность для дальнейших исследований и здоровья персонала, работающего в лаборатории, особенно если матрицей для клеточных культур являлись клетки человека или приматов [1, 2].

В отличие от микоплазменной контаминации, которая характерна для всех видов клеточных линий, заражение вирусами специфично и зависит от типа клеточной линии. Так, например, вирус мышинного гепатита характерен только для мышинных клеточных линий (Neuro-2a, RAW 264.7), а вирус Тейлера — для клеток нейробластомы

мышы (Neuro-2a) [8–10]. Однако существуют вирусы, контаминирующие подавляющее большинство клеточных культур, представленных в лаборатории. В работе 2024 г. рассматривался один из таких вирусов — BVDV (Bovine Viral Diarrhea Virus), который при попадании в лабораторию заражает как клеточные линии человека, так и мышинные [11]. Поэтому стратегия диагностики вирусной контаминации индивидуальна и будет отличаться у разных лабораторий.

В качестве терапии против вирусных контаминаций могут использоваться: противовирусные препараты, в том числе ингибиторы обратной транскриптазы [12]. Помимо этого, возможно использовать иммунонейтрализацию или лимитирующие разведения [13, 14]. Однако очистка зараженных клеточных линий практически никогда не проводится из-за рисков безопасности. Намного проще утилизировать культуру автоклавированием и использовать новую матрицу. Очистка оправдана только для уникальных гибридов или незаменимых первичных линий.

Из-за этого возникает проблема: при утилизации зараженного материала вероятны большие денежные потери, потому что далеко не всегда понятен источник заражения, что ведет к необходимости избавляться от большинства расходников. Для избежания этой ситуации и сокращения денежных затрат разумно использовать диагностику для разделения загрязненных и чистых культур. Из-за особенности вирусных инфекций возникает необходимость в пересмотре стратегии диагностики контаминации материалов лабораторий в рамках крупных институтов.

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНОГО ДИАГНОСТИКУМА

На сегодняшний момент остро стоит вопрос не только в выборе методов детекции контаминантов, но и в импортозамещении зарубежных тест-систем на российские. Из имеющихся на рынке наборов по детекции контаминантов лишь около 7% производится в РФ (их число не превышает 50), тогда как в одной только Германии производится свыше 250 видов тест-систем для детекции контаминантов (*анализ проведен в рамках проектной деятельности Университетской школы Хим*Био*Плюс*). Именно поэтому создание подобного диагностикума крайне актуально для российского рынка. Оценка (рис. 1) трудозатрат при постановке реакций, чувствительности и специфичности диагностикумов для вирусных и микоплазменных контаминаций, а также соотношение этих показателей со стоимостью таких наборов указывает на то, что для крупных организаций оптимально определять контаминации с помощью ПЦР.

Алгоритм (рис. 2) подтверждения и определения типа контаминации должен включать как ПЦР, так и микроскопирование (для исключения загрязнения культуры грибковой инфекцией). Если работа ведется в рамках одной лаборатории, то при появлении новых клеточных линий необходимо будет изменять спектр детектируемых вирусов.

Однако для крупных исследовательских структур, включающих несколько независимых лабораторий, изолированный подход к биобезопасности оказывается несостоятельным. Высокая интенсивность обмена биоматериалами, а также использование общего оборудования и человеческий фактор создают угрозу скрытого распространения контаминаций. В этих условиях

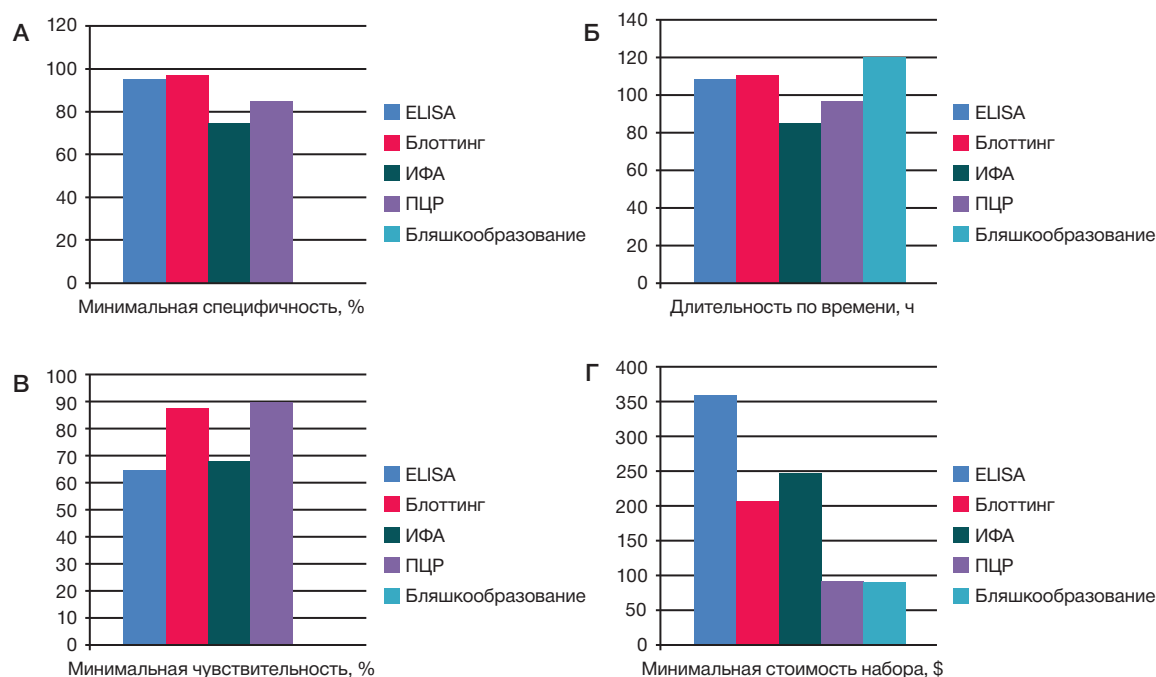


Рис. 1. Анализ четырех типов диагностических тест-систем по специфичности (А), чувствительности (Б), длительности времени (В), стоимости набора (Г) на примере тест-систем, детектирующих вирусные контаминации. (Анализ проведен в рамках проектной деятельности Университетской школы Хим*Био*Плюс)

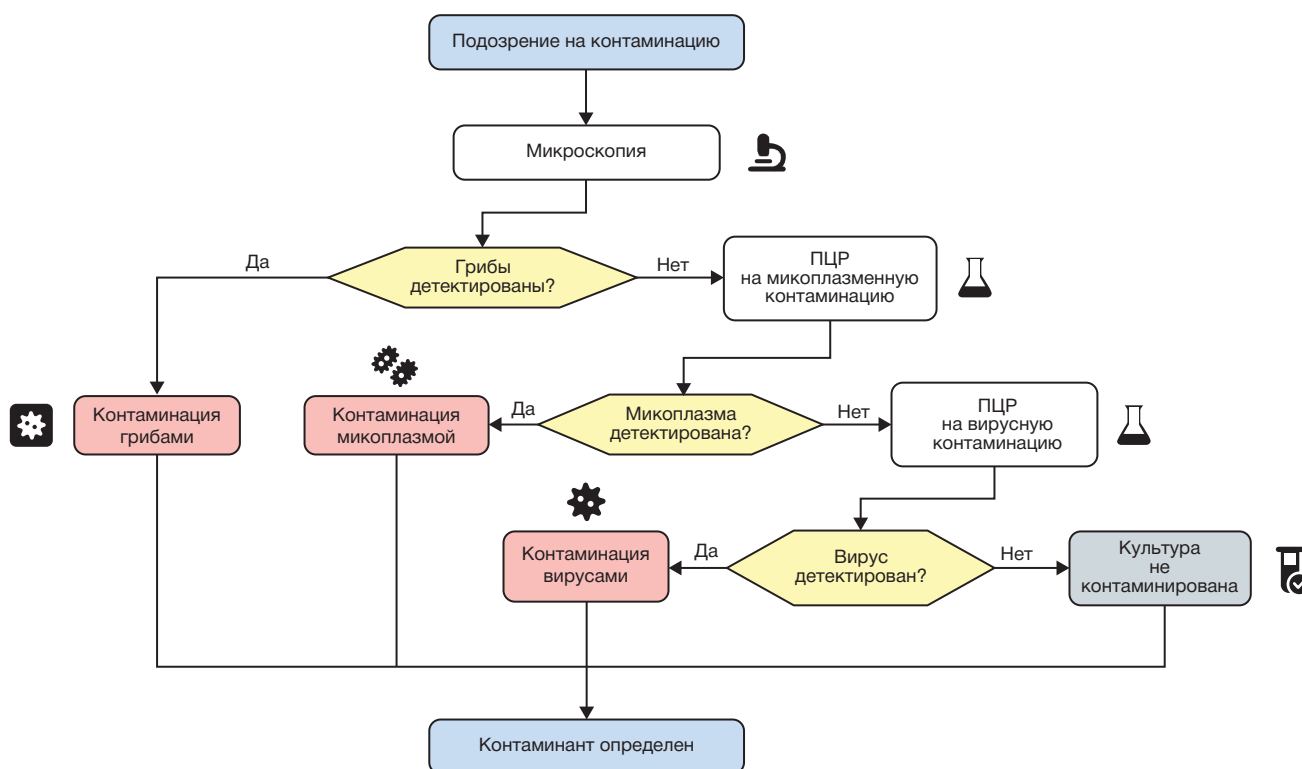


Рис. 2. Схема детекции клеточных контаминаций в лаборатории (на сегодняшний день в университетской школе Хим*Био*Плюс отрабатывается диагностика с помощью ПЦР на микоплазменную и вирусную контаминацию)

локальный мониторинг необходимо заменить на сквозной общий протокол контроля, а информацию о фиксации того или иного патогена необходимо сделать доступной для всей структуры. Переход от ситуативного устранения заражения к превентивному управлению биологическими рисками требует создания единого алгоритма детекции контаминаций и своевременного осведомления о возникших контаминациях внутри других лабораторий.

ЕДИНАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ БАЗА КАК КЛЮЧЕВОЙ ИНСТРУМЕНТ

Создание общего ПЦР-диагностикума предполагает также централизацию ключевых этапов: пробоподготовку, постановку реакций, амплификацию и анализ результатов. В публикациях на эту тему отмечается, что эффективное зонирование и односторонний поток

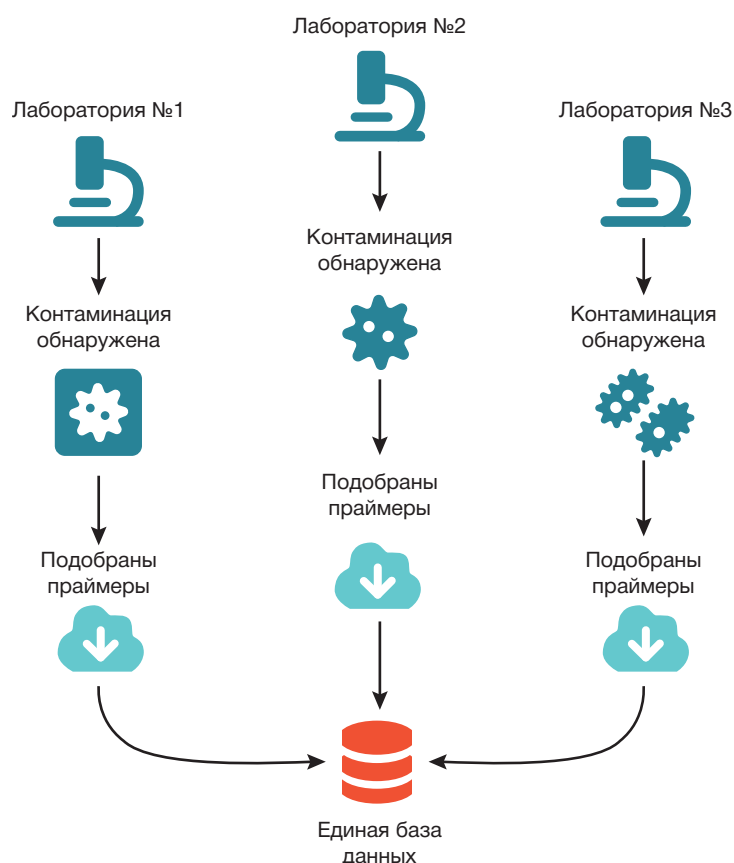


Рис. 3. Схема формирования единой базы данных контаминантов лабораторий и их детекции одного института

проб — ключевые условия снижения риска переноса загрязнения. В рамках института это требует разработки единого регламента движения материала, исключающего перемещение образцов из «грязных» зон в «чистые» [15]. Такой регламент позволит снизить вероятность получения ложноположительных результатов, которые чаще всего появляются из-за контаминации продуктами амплификации и перекрестной контаминации, а также могут быть связаны с отсутствием контроля над процессами ингибирования реакций и экстракцией [16–18]. Для увеличения точности необходимы не только строгие стандарты контроля, но и создание общего лабораторного диагностикума, как для одной лаборатории, так и для ряда лабораторий внутри одного института.

Кроме того, при создании объединенного диагностикума необходимо учитывать различия в локальных протоколах и уровнях подготовки персонала. В работе по управлению инцидентами контаминации подчеркивается, что стандартизация обучений, регулярная ревизия и аудиты являются не менее важными, чем технические решения. Важно, чтобы единый ПЦР-диагностикум обеспечивал не только аналитическую службу, но и методическую и консультационную поддержку лабораториям института, способствуя гармонизации подходов и повышению культуры качества [19].

В исследованиях проблем контаминации и управлению качеством анализов в лабораториях показано, что систематическая регистрация и анализ ошибок позволяют выявлять повторяющиеся проблемы, что ведет к оптимизации процедур и предотвращению их повторения. В условиях института единая база будет

выступать в качестве основы для обмена информацией между лабораториями, что приведет к исправлению повторяющихся проблем, а также снизит финансовую нагрузку, необходимую для решения проблем (рис. 3).

Таким образом, единая информационная база, встроенная в структуру общего обмена данными, становится не просто архивом. Она трансформируется в базовый элемент системы управления качеством и центральный узел методической координации институтских лабораторий. Объединение и централизация информационных потоков в рамках единой цифровой системы позволяет реализовать сквозной контроль на всех этапах работы с биоматериалами.

Внедрение подобной системы обеспечит непрерывную верификацию биологических агентов и потенциальных контаминантов. Систематическая проверка и оценка приобретают критическое значение в условиях, когда ложные результаты и перекрестные контаминации выходят за рамки локальной проблемы. Распространяясь через обмен образцами и совместное использование оборудования, подобные ошибки приобретают накопительный эффект.

В масштабах института они трансформируются в системные разрушительные факторы, способные критически снизить надежность научных и клинических данных.

В конечном счете единая информационная база выступает фундаментом, который не просто фиксирует текущий статус исследований, но и предотвращает каскадное распространение биологически опасных агентов, обеспечивая безопасность и достоверность исследований.

Литература

1. Ляпун И. Н. Биологические аспекты безопасности клеточных культур *in vitro*. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021; 39(3): 3–9. DOI: 10.17116/molgen2021390313.
2. Общая фармакопейная статья 1.7.2.0011.15 Требования к клеточным культурам — субстратам производства иммунобиологических лекарственных препаратов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. 2015; 2.
3. Литусов Н. В. Микоплазмы: учеб. пособие. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017; 19. Режим доступа: <http://elib.usma.ru/handle/usma/1046> (дата обращения: 10.05.2026).
4. Phillips DM, McGarrity GJ, Murphy DG, Nichols WW. Detection of Mycoplasma Contamination of Cell Cultures by Electron Microscopy. Mycoplasma Infection of Cell Cultures. Cellular Senescence and Somatic Cell Genetics. Springer, Boston, MA. 1978; 3: 191. DOI: 10.1007/978-1-4684-9874-5_7.
5. Li M, Liu S, Zhou C, Sun M, Wang Y. A new method for detecting mycoplasma in cell cultures using colocalization of DNA and membrane staining. Biochem Biophys Rep. 2025 Jul 3; 43: 102133. DOI: 10.1016/j.bbrep.2025.102133. PMID: 40678803; PMCID: PMC12270630.
6. Чернов В. М., Чернова О. А., Санчес-Вега Х. Т., Колпаков А. И., Ильинская О. Н. Микоплазменные контаминации клеточных культур: везикулярный трафик у бактерий и проблема контроля инфектогенов. Acta Naturae. 2014; 6 (3): 41–51. DOI: 10.32607/20758251-2014-6-3-41-51.
7. Nikfarjam L, Farzaneh P. Prevention and detection of Mycoplasma contamination in cell culture. Cell J. 2012 Winter; 13(4): 203–12. Epub 2011 Dec 22. PMID: 23508237; PMCID: PMC3584481.
8. Lenaerts L, Verbeken E, De Clercq E, Naesens L. Mouse adenovirus type 1 infection in SCID mice: an experimental model for antiviral therapy of systemic adenovirus infections. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Nov; 49(11): 4689–99. DOI: 10.1128/AAC.49.11.4689-4699.2005. PMID: 16251313; PMCID: PMC1280150.
9. Rossi CP, McAllister A, Tanguy M, Kägi D, Brahic M. Theiler's virus infection of perforin-deficient mice. J Virol. 1998; 72(5): 4515–4519. DOI: 10.1128/JVI.72.5.4515-4519.1998.
10. Oleszak EL, Chang JR, Friedman H, Katsetos CD, Platsoucas CD. Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis. Clin Microbiol Rev. 2004; 17(1): 174–207. DOI: 10.1128/CMR.17.1.174-207.2004.
11. Урываев Л. В., Ионова К. С., Дедова А. В., Дедова Л. В., Селиванова Т. К., Парасюк Н. А., Мезенцева М. В., Костина Л. В., Гущина Е. А., Подчерняева Р. Я., Гребенникова Т. В. Анализ контаминации клеточных культур пестивирусом bvdv и микоплазмами. Вопросы вирусологии. 2012; (5): 15–21.
12. Trexler M, Bányai L, Patthy L. Distinct expression pattern of two related human proteins containing multiple types of protease-inhibitory modules. Biol Chem. 2002; 383(1): 223–228. DOI: 10.1515/BC.2002.023.
13. Bobbi Fleiss, Pascale V Guillot, Luigi Titomanlio, Olivier Baud, Henrik Hagberg, Pierre Gressens; Stem cell therapy for neonatal brain injury. Clin Perinatol. 2014; 41(1): 133–48. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.002.
14. Jeongsin Park 1, Dae-Hyoun Lim, Hyun-Jeong Lim, Taejung Kwon, Jin-sil Choi, Sohee Jeong, In-Hong Choi, Jinwoo Cheon; Size dependent macrophage responses and toxicological effects of Ag nanoparticles, Chem Commun (Camb). 2011 Apr 21; 47(15): 4382–4. DOI: 10.1039/c1cc10357a.
15. Hirschhorn JW, Avery A, Schandl CA. Managing a PCR Contamination Event in a Molecular Pathology Laboratory. Methods Mol Biol. 2023; 2621: 15–26. DOI: 10.1007/978-1-0716-2950-5_2.
16. Choi YJ, Sohn JJ, Kwon S, et al. Erratum for Relationship between dominant frequency, organization index, and left atrial size in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020; 31(12): 3159–3165. J Cardiovasc Electrophysiol. 2022; 33(3): 566. DOI: 10.1111/jce.15289.
17. Abdulkhalil SMA, Ahmed NTH, Rahman MM, Marouf AA, Farghal NS, Gismalla BG. Effect of Photobiomodulation on the Depth of Local Anesthesia during Endodontic Treatment of Teeth with Symptomatic Irreversible Pulpitis. J Contemp Dent Pract. 2023; 24(7): 437–441. Published 2023 Jul 1. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-3519.
18. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. Lancet Infect Dis. 2004; 4(6): 337–348. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01044-8.
19. Millard T, Elliott JH, Green S, McGloughlin S, Turner T. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Exploring the use and impact of the Australian living guidelines for the clinical care of people with COVID-19: where to from here? J Clin Epidemiol. 2024; 166: 111234. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.111234.

References

1. Lyapun IN. Biologicheskiye aspekty bezopasnosti kletochnykh kul'tur *in vitro*. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2021; 39(3): 3–9. DOI: 10.17116/molgen2021390313. Russian.
2. Obshchaya farmakopeynaya stat'ya 1.7.2.0011.15 Trebovaniya k kletochnym kul'turam — substratam proizvodstva immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIII izd. 2015; 2. Russian.
3. Litusov NV. Mikoplazmy: ucheb. posobiye. Yekaterinburg: Izd-vo UGMU, 2017; 19. Available from URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/1046> (accessed: 10.05.2026). Russian.
4. Phillips DM, McGarrity GJ, Murphy DG, Nichols WW. Detection of Mycoplasma Contamination of Cell Cultures by Electron Microscopy. Mycoplasma Infection of Cell Cultures. Cellular Senescence and Somatic Cell Genetics. Springer, Boston, MA. 1978; 3: 191. DOI: 10.1007/978-1-4684-9874-5_7.
5. Li M, Liu S, Zhou C, Sun M, Wang Y. A new method for detecting mycoplasma in cell cultures using colocalization of DNA and membrane staining. Biochem Biophys Rep. 2025 Jul 3; 43: 102133. DOI: 10.1016/j.bbrep.2025.102133. PMID: 40678803; PMCID: PMC12270630.
6. Chernov VM, Chernova OA, Sanches-Vega KhT, Kolpakov AI, Il'inskaya ON. Mikoplazmennyye kontaminatsii kletochnykh kul'tur: vезикулярный трафик u bakteriy i problema kontrolya infektogenov. Acta Naturae. 2014; 6 (3): 41–51. DOI: 10.32607/20758251-2014-6-3-41-51 Russian.
7. Nikfarjam L, Farzaneh P. Prevention and detection of Mycoplasma contamination in cell culture. Cell J. 2012 Winter; 13(4): 203–12. Epub 2011 Dec 22. PMID: 23508237; PMCID: PMC3584481.
8. Lenaerts L, Verbeken E, De Clercq E, Naesens L. Mouse adenovirus type 1 infection in SCID mice: an experimental model for antiviral therapy of systemic adenovirus infections. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Nov; 49(11): 4689–99. DOI: 10.1128/AAC.49.11.4689-4699.2005. PMID: 16251313; PMCID: PMC1280150.
9. Rossi CP, McAllister A, Tanguy M, Kägi D, Brahic M. Theiler's virus infection of perforin-deficient mice. J Virol. 1998; 72(5): 4515–4519. DOI: 10.1128/JVI.72.5.4515-4519.1998.
10. Oleszak EL, Chang JR, Friedman H, Katsetos CD, Platsoucas CD. Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis. Clin Microbiol Rev. 2004; 17(1): 174–207. DOI: 10.1128/CMR.17.1.174-207.2004.
11. Uryvayev LV, Ionova KS, Dedova AV, Dedova LV, Selivanova TK, Parasyuk NA, Mezentsseva MV, Gushchina YeA, Podchernyayeva Rya, Grebennikova TV. Analiz kontaminatsii kletochnykh kul'tur pestivirusom bvdv i mikoplazmami. Voprosy virusologii. 2012; (5): 15–21. Russian.

12. Trexler M, Bányai L, Patthy L. Distinct expression pattern of two related human proteins containing multiple types of protease-inhibitory modules. *Biol Chem.* 2002; 383(1): 223–228. DOI: 10.1515/BC.2002.023.
13. Bobbi Fleiss, Pascale V Guillot, Luigi Titomanlio, Olivier Baud, Henrik Hagberg, Pierre Gressens; Stem cell therapy for neonatal brain injury. *Clin Perinatol.* 2014; 41(1): 133–48. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.002.
14. Jeongsin Park 1, Dae-Hyoun Lim, Hyun-Jeong Lim, Taejung Kwon, Jin-sil Choi, Sohee Jeong, In-Hong Choi, Jinwoo Cheon; Size dependent macrophage responses and toxicological effects of Ag nanoparticles, *Chem Commun (Camb).* 2011 Apr 21; 47(15): 4382–4. DOI: 10.1039/c1cc10357a.
15. Hirschhorn JW, Avery A, Schandl CA. Managing a PCR Contamination Event in a Molecular Pathology Laboratory. *Methods Mol Biol.* 2023; 2621: 15–26. DOI: 10.1007/978-1-0716-2950-5_2.
16. Choi YJ, Sohn JJ, Kwon S, et al. Erratum for Relationship between dominant frequency, organization index, and left atrial size in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(12): 3159–3165. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022; 33(3): 566. DOI: 10.1111/jce.15289.
17. Abduljalil SMA, Ahmed NTH, Rahman MM, Marouf AA, Farghal NS, Gismalla BG. Effect of Photobiomodulation on the Depth of Local Anesthesia during Endodontic Treatment of Teeth with Symptomatic Irreversible Pulpitis. *J Contemp Dent Pract.* 2023; 24(7): 437–441. Published 2023 Jul 1. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-3519.
18. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(6): 337–348. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01044-8.
19. Millard T, Elliott JH, Green S, McGloughlin S, Turner T. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Exploring the use and impact of the Australian living guidelines for the clinical care of people with COVID-19: where to from here? *J Clin Epidemiol.* 2024; 166: 111234. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.111234.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ СИСТЕМ ТЕСТИРОВАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ *IN VITRO* (МИНИ-ОБЗОР)

В. В. Сепп, В. М. Русаков ✉

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия

В данном мини-обзоре научной литературы рассматриваются современные подходы к оценке биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств с использованием теста на проникновение *in vitro* (IVPT, *In Vitro Permeation Test*), который широко применяется для изучения трансдермальной и кожной проницаемости лекарственных препаратов. Метод IVPT представляет собой важный инструмент доклинической и регуляторной оценки, позволяющий количественно характеризовать скорость и степень проникновения действующего вещества через кожный барьер в контролируемых лабораторных условиях. В последние годы интерес к данному подходу существенно возрос в связи с необходимостью разработки более чувствительных, воспроизводимых и этически приемлемых методов оценки препаратов для местного применения. Особое внимание в обзоре уделяется анализу возможностей использования IVPT для подтверждения биоэквивалентности оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств, а также сопоставлению данного метода с традиционными клиническими и фармакокинетическими подходами. Кроме того, обсуждаются существующие ограничения применимости IVPT, связанные с вариабельностью биологических моделей и сложностью экстраполяции полученных данных на клинические условия. Отдельно анализируются перспективы стандартизации, оптимизации и дальнейшей адаптации метода, а также его роль в современных программах оценки качества, эффективности и терапевтической эквивалентности лекарственных средств для местного применения.

Ключевые слова: биоэквивалентность, тест на проникновение *in vitro*, дженерики, трансдермальная проницаемость

✉ **Для корреспонденции:** Василий Михайлович Русаков
ул. Парковая 5-я, д. 47, корп. 3, г. Москва, 105425, Россия; bytya11@mail.ru

Статья поступила: 19.04.2026 **Статья принята к печати:** 21.05.2026 **Опубликована онлайн:** 13.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.010

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 CURRENT STATE AND TRENDS IN DEVELOPMENT OF *IN VITRO* TESTING SYSTEMS OF TRANSDERMAL PERMEATION (MINI-REVIEW)

Sepp VV, Rusakov VM ✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This mini-review of scientific literature highlights novel approaches that assess bioavailability and bioequivalence of drugs using the *In Vitro* Permeation Test (IVPT). The test is widely applied to explore transdermal and skin permeation of drugs. IVPT is an essential tool of preclinical and regulatory quantitative assessment of the rate and extent of active substance permeation via the skin under controlled lab conditions. The interest in this approach has risen significantly in recent years, as it was necessary to develop more sensitive, reproducible and ethically acceptable methods assessing drugs for topical administration. Emphasis is given on analyzing the possibilities of IVPT to confirm bioequivalence of original and reproduced drugs and comparing the method with traditional clinical and pharmacokinetic approaches. Moreover, the existing limitations of IVPT associated with variability of biological models and complex extrapolation of the obtained data to clinical conditions are discussed. The prospects for standardization, optimization and subsequent adaptation of this method and its role in novel programs assessing quality, effectiveness and therapeutic equivalence of topical drugs have been explored.

Keywords: bioequivalence, *in vitro* permeation test, generic products, transdermal permeation

✉ **Correspondence should be addressed:** Vasily M Rusakov
5-ya Parkovaya St., 47-3, Moscow, Russia, 105425, Россия; bytya11@mail.ru

Received: 19.04.2026 **Accepted:** 21.05.2026 **Published online:** 13.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.010

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/>).

Современный уровень понимания сложности и многогранности механизмов взаимодействия «пациент–лекарство» обуславливает необходимость тщательного и многофакторного анализа фармацевтических и биологических факторов, влияющих на биодоступность, фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Состав препарата, технология его производства и состояние биологических барьеров пациента — все эти факторы, как по отдельности, так и в совокупности, могут существенно изменить или исказить желаемый фармакологический результат.

Это значительно увеличивает объем, трудоемкость, экономические и временные затраты на проведение исследований новых и дженериковых препаратов. В ответ на эти вызовы все большую актуальность приобретает фармакокинетический подход к оценке биодоступности и биоэквивалентности [1], расширяется спектр и повышается точность исследований *in vitro*, что позволяет существенно сократить затраты и продолжительность предварительных исследований биодоступности и биоэквивалентности, а в некоторых случаях (например, при регистрации дженериков) даже

стать основным или единственным методом установления биоэквивалентности [2, 3]. Одной из ключевых групп *in vitro*-методов является тест на проникновение *in vitro* (IVPT).

Цель данного мини-обзора — описать современное состояние применения тестов IVPT для оценки трансдермальной проницаемости, ограничения их применения, а также определить ключевые пути оптимизации и повышения актуальности этих систем.

Тест на проникновение *in vitro* (IVPT) представляет собой чувствительную и надежную модельную систему, которая сыграла ключевую роль в выявлении фундаментальных параметров, связанных с всасыванием как лекарственных препаратов, так и промышленных химикатов через различные биологические барьеры [4].

В течение последних нескольких десятилетий IVPT с использованием тканей животных или клеточных культур *in vitro* применялся в качестве экономичного и эффективного инструмента для оценки высвобождения и проникновения лекарственных средств, способствуя разработке рецептур и контролю качества систем пероральной, трансмукозальной и трансдермальной доставки лекарственных средств [5].

Для оценки трансдермальной проницаемости используются различные системы IVPT. В качестве модельных мембран чаще всего используются образцы кожи человека или животных (особенно свиней). В отличие от большинства клинических методов тестирования биоэквивалентности, метод IVPT позволяет одновременно оценивать несколько повторений (участков кожи) от одного и того же донора («испытуемого»). Наиболее часто используемые методы IVPT включают вертикальную диффузионную камеру, проточную диффузионную камеру, камеру Уссинга и системы Transwell [5].

Несомненным преимуществом IVPT является его высокая чувствительность, превосходящая чувствительность исследований *in vivo*. В частности, было показано, что IVPT значительно более чувствителен и менее изменчив, чем вазоконстрикторный тест [6].

Это позволяет проводить гораздо более дифференцированную оценку сходств и различий между препаратами для местного применения. Описано исследование, в котором IVPT продемонстрировал преимущество в оценке биоэквивалентности по сравнению с клиническим методом [7].

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ IVPT И ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННОГО ТЕСТА

В настоящее время тест IVPT широко применяется в качестве ключевого или одного из основных тестов для определения биоэквивалентности и включается в программы разработки фармацевтических препаратов для наружного применения с местным и системным действием [8].

В настоящее время в научной литературе описаны исследования с использованием различных модификаций IVPT для широкого спектра препаратов для наружного применения. IVPT с использованием образцов кожи человека в диффузионных камерах Франца применялся для подтверждения эффективности проникновения активного ингредиента при трансдермальной заместительной гормональной терапии для облегчения нежелательных симптомов менопаузы [9–11]. В другом исследовании IVPT использовался для оценки степени

проникновения через кожный барьер молекул инсулина, включенных в запатентованную фосфолипидную основу, предназначенную для доставки высокомолекулярных АФИ [12]. Также описано исследование трансдермальной проницаемости лоразепама с использованием кожи туловища человека и камер Франца [13]. Применение IVPT позволило дифференцированно оценить механизм распределения препарата в коже и характер его всасывания и, таким образом, подобрать оптимальную основу для препарата трамадола для наружного применения [14]. Также описано исследование с использованием метода IVPT для изучения проникновения УФ-абсорбера в солнцезащитном креме [15].

Таким образом, в настоящее время метод IVPT успешно применяется как для системных, так и для местных препаратов. Благодаря своей чувствительности и воспроизводимости этот метод был включен в нормативные документы FDA и EMA в качестве теста для оценки биоэквивалентности местных препаратов [2, 5, 16].

ОГРАНИЧЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ IVPT

В то же время ряд исследователей указывает на ограничения данного теста и необходимость в некоторых случаях с осторожностью интерпретировать его результаты.

Так, отмечается, что любой образец кожи одного и того же донора может демонстрировать необычный или аномальный профиль абсорбции. Результаты исследований с такими образцами часто называют «выпадающими значениями», поскольку они демонстрируют значительное отличие в кинетике трансдермальной абсорбции по сравнению с другими образцами [4].

Другое исследование было посвящено выбору и предварительному тестированию участков кожи человека для IVPT. Руководства FDA и ОЭСР по IVPT рекомендуют проверять каждый участок кожи, выбранный для тестирования, перед использованием, чтобы убедиться в сохранности рогового слоя. В настоящее время приемлемыми считаются три метода:

- 1) трансэпидермальная потеря воды (TEWL),
- 2) электрическое сопротивление
- 3) абсорбция тритиевой воды.

Пол, раса и возраст кожи также имеют значение (более проницаемая: кожа мужчин, кожа чернокожих, образцы кожи, полученные от пожилых доноров) [3].

Это также подтверждает утверждение о том, что использование кожи человека в качестве мембраны затрудняется ограниченным доступом, высокой вариабельностью результатов и ограниченной применимостью для препаратов с низкой кожной проницаемостью [17].

Корреляция между моделями IVPT *in vitro* и *in vivo* была убедительно продемонстрирована для системной доставки, однако существуют некоторые споры относительно способности данного теста надежно выявлять небольшие изменения при местной доставке в различные области кожи, что является критически важной задачей для оценки препаратов местного применения [18]. Результаты комплексной обработки биометрических данных в опубликованном исследовании показали, что эквивалентность *in vitro* не может быть достигнута во всех областях кожи ни для оригинального препарата, ни для дженерика. Кроме того, авторы ставят под сомнение

необходимость отрицательного контроля, предложенного в проекте руководства ЕМА [2].

Ряд авторов также указывают на недостаточное изучение влияния внешних факторов во время проведения IVPT, которые могут оказывать значительное воздействие на результаты. Среди наиболее часто упоминаемых факторов — влияние температуры. В частности, было показано, что модификация IVPT, проводимая при повышенных температурах и основанная на дизайне клинических испытаний, в большей степени согласуется с результатами клинических испытаний трансдермальной системы бупренорфина [19]. В исследовании также описывается комбинированный IVPT диклофенака с использованием кожи одной миниатюрной свиньи и кожи трех доноров-людей при температурах $32 \pm 1^\circ\text{C}$ и $42 \pm 1^\circ\text{C}$ для моделирования нормальной и повышенной температуры кожи соответственно. Результаты показали, что воздействие тепла может изменять степень проникновения препарата из препаратов для местного применения; однако, как и ожидалось, повышение его концентрации не приведет к достижению системных концентраций, вызывающих опасения [20].

В другом исследовании трансдермальных систем (ТТС) с никотином и фентанилом в ходе IVPT изучалось воздействие как постоянного, так и прерывистого нагрева, при котором тепло подавалось либо в течение максимального рекомендуемого срока ношения ТТС, либо в течение коротких промежутков времени. Исследование продемонстрировало значимость температурных эффектов, однако для точной интерпретации результатов необходимы дальнейшие клинические исследования [21].

МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ТОЧНОСТИ И НАДЕЖНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ IVPT

Помимо температурного фактора, ряд других условий, связанных как с влиянием внешней среды эксперимента, так и с используемыми в эксперименте материалами, может приводить к неверным, иногда аномальным результатам. В последние годы исследователи сосредоточили свои усилия на внедрении различных методов, направленных на повышение надежности и релевантности методологии IVPT и интерпретации ее результатов.

Одним из наиболее распространенных подходов, описанных в научной литературе, является использование IVPT в сочетании с другим суррогатным методом *in vitro* или с фармакодинамической оценкой *in vivo*. Выявление корреляции *in vitro/in vivo* (IVVC) имеет большое значение при разработке биофармацевтических препаратов, поскольку после разработки и валидации модели метод *in vitro* можно использовать для эффективной оценки и прогнозирования характеристик лекарственного препарата *in vivo*. Опубликованное исследование показало, что влияние тепла на повышение биодоступности фентанила, наблюдаемое *in vivo*, было более выраженным, чем в условиях *in vitro*. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что, хотя IVPT может быть полезным инструментом для оценки эффективности ТТС фентанила *in vivo* с относительно хорошей предсказуемостью в условиях нормальной температуры и для сравнения влияния тепла на доставку лекарственного средства из ТТС различных рецептур, дополнительные меры тестирования улучшили бы способность предсказывать эффекты тепла *in vivo* с меньшей погрешностью прогнозирования [22]. В другом исследовании предлагается дополнить и подтвердить

результаты, полученные при IVPT, результатами метода обратного ионтофореза. Для проверки полученных данных использовался метод вазоконстрикции. Использование комбинации методов продемонстрировало высокую степень сходимости результатов [23]. В другом исследовании была предпринята попытка связать *in vivo* фармакокинетические профили концентраций в плазме во времени после местного применения лекарственных средств с результатами IVPT с использованием механистических диффузионных и компартментных моделей. Результатом этой работы стало предположение, что механистические и физиологически обоснованные фармакокинетические модели на основе данных IVPT могут использоваться для прогнозирования поведения *in vivo* средств для местного применения [24].

Перспективным представляется дополнение тестирования IVPT моделью физиологической фармакокинетики при кожном введении, которая обеспечивает механистический подход для более точной интерпретации результатов IVPT и экстраполяции данных *in vitro* на *in vivo* [25].

Еще одним распространенным подходом к повышению точности и надежности результатов IVPT является оптимизация обработки и интерпретации данных, полученных в ходе тестирования. Например, применение нового статистического подхода к оценке результатов тестирования биоэквивалентности кремов ацикловира продемонстрировало, что IVPT является чувствительным и дискриминационным тестом, способным выявлять различия в скорости и степени биодоступности ацикловира в коже при использовании кремов с различными составами [26]. В опубликованном исследовании предлагается модель масштабирования для статистической обработки данных IVPT, которая демонстрирует способность выявлять значимые различия между перспективным дженериком (испытуемым препаратом) и эталонным стандартом, показывая более высокую чувствительность по сравнению с тестами без масштабирования. Кроме того, для достижения адекватной статистической мощности требуются меньшие размеры выборок [27].

Ряд авторов предлагают математические модели, разработанные на основе данных IVPT, которые позволяют прогнозировать скорость и степень всасывания препарата при любом количестве приемов в день и в течение нескольких дней. Таким образом, авторы предлагают решение актуальной проблемы проведения IVPT и интерпретации результатов при тестировании многократного применения препарата [28]. Одним из способов повышения значимости результатов IVPT может стать метод статистической проверки гипотез, а именно смешанная масштабированная средняя биоэквивалентность (MSABE). Включение MSABE в адаптивный дизайн, модификации адаптивных методов, используемых в исследованиях биоэквивалентности IVPT, такие как поправка Бонферрони и функция условной мощности, демонстрируют преимущества таких адаптивных методов [29]. Опубликованное исследование также демонстрирует эффективность построения корреляций между результатами IVPT и *in vivo*-испытаниями путем обработки данных, включающей этапы деконволюции и свертки [30].

Ряд исследователей стремится оптимизировать процесс IVPT и сэкономить ресурсы за счет досрочного прекращения неперспективных экспериментов с помощью алгоритма раннего принятия решений [31]. Кроме того,

предлагается использовать моделирование результатов IVPT с помощью трансдермального модуля GastroPlus 9.7, который обычно используется для прогнозирования фармакокинетических параметров при трансдермальном пути введения [32].

Еще одним примером использования моделирования IVPT и прогнозирования результатов является исследование с применением восходящего мультифизического моделирования, в ходе которого была продемонстрирована возможность оценки механизма кинетики абсорбции через кожу гетерогенных препаратов для местного применения [33]. Кроме того, исследователи подчеркивают важность выбора подходящих биоаналитических методов и процедур [34] и предлагают варианты оптимизации и автоматизации отбора проб в ходе IVPT [35].

В некоторых случаях IVPT модернизируется и адаптируется путем замены биологических мембран на искусственные. Безусловным преимуществом искусственных мембран является однородность и предсказуемость их свойств, а также минимальная вариабельность. Модели реконструированного эпидермиса человека были валидированы в качестве суррогатов кожи для испытаний на безопасность и исследовались для тестирования трансдермальной абсорбции с использованием дискриминантного и модифицированного теста на проницаемость *in vitro* (IVPT). Результаты показали более высокую проницаемость реконструированного эпидермиса, что потенциально позволяет проводить более дифференцированные сравнения профилей проникновения продукта [17]. В другом опубликованном исследовании были протестированы режимы IVPT с использованием различных синтетических мембран (гидрофильный полиамидный нейлон, полисульфон Tuffryn и мембрана STRAT-M (SM)) и различных типов принимающей среды (фосфатный буфер, содержащий различные концентрации лаурилсульфата натрия). Корреляции *in vitro-in vivo* были установлены с помощью программного обеспечения GastroPlus. Наилучший метод IVPT был выбран на основе установления двухточечной корреляции с данными *in vivo* с минимальными ошибками прогнозирования (%PE) AUC0-24 и C_{max}. Результаты показали, что метод IVPT, в котором использовалась диффузионная система с диффузионной ячейкой Франца, мембраной SM и фосфатным буфером без поверхностно-активного вещества, позволил построить наилучшую модель

IVIVR с коэффициентом корреляции (R^2) 0,9966 и экспоненциальной функцией $Y = (1,35)^5 \times X3,6$ [36].

В то же время необходимо учитывать тот факт, что использование синтетических мембран не позволяет оценить индивидуальные различия в проницаемости кожи, взятой из разных участков и от разных доноров. Эта информация, при надлежащей обработке, представляет интерес и может быть систематизирована для лучшего понимания реальных случаев аномальной проницаемости [4].

Многообещающим направлением адаптации IVPT является разработка двухслойной (роговой слой с жизнеспособным эпидермисом) диффузионной модели с соответствующим математическим и статистическим аппаратом для обработки результатов [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно утверждать, что на сегодняшний день IVPT широко и успешно используется в мировой практике для оценки всасывания наружно применяемых лекарственных средств. Как и любая модель или метод, IVPT не лишен недостатков и ограничений, однако растущее осознание этих ограничений позволяет учитывать их при планировании эксперимента и интерпретации результатов. Кроме того, в последние годы большое количество исследований было посвящено различным способам повышения эффективности этого метода. В целом можно выделить несколько основных направлений модификации и модернизации метода IVPT:

- оптимизация методов обработки и интерпретации результатов — сбор дополнительной информации, использование новых методов обработки данных;
- оптимизация за счет использования накопленных данных о корреляции методов IVIVT для создания прогнозных математических моделей и алгоритмов обработки данных;
- техническая оптимизация — физическая модификация существующих тестовых систем, повышение их сложности, приближение модели к реальным условиям кожи.

Можно предположить, что дополнительные пути развития систем IVPT будут включать усложнение структуры тестовых систем, введение дополнительных режимов тестирования и функциональное объединение IVPT с двухкомпонентной моделью.

Литература

1. Raney, Sam & Franz, Thomas & Lehman, Paul & Lionberger, Robert & Chen, Mei-Ling. Pharmacokinetics-Based Approaches for Bioequivalence Evaluation of Topical Dermatological Drug Products. *Clinical pharmacokinetics*. 2015; 54. DOI: 10.1007/s40262-015-0292-0.
2. Eichner, Adina & Mrestani, Yahya & Hukauf, Martin & Wohlrab, Johannes. Discussion of EMA Draft Guideline on Quality and Equivalence of Topical Products Based on Comparison of Approved Mometasone Furoate Drugs. *Dermatology and Therapy*. 2024; 14. DOI: 10.1007/s13555-024-01222-z.
3. Lehman, Paul & Franz, Thomas. Observations on the Tritiated Water and TEWL Skin Integrity Tests: Relevance to In Vitro Permeation Testing (IVPT). *Pharmaceutical Research*. 2024; 41: 1–13. DOI: 10.1007/s11095-024-03707-0.
4. Lehman, Paul. IVPT Data Challenges in the Real World: Outliers, Anomalous and Aberrant Data: Examples. *Pharmaceutical Research*. 2025; 42: 1089–1099. DOI: 10.1007/s11095-025-03893-5.
5. Song, Juan & Xu, Zizhao & Xie, Lingxiao & Shen, Jie. Recent Advances in Studying In Vitro Drug Permeation Across Mucosal Membranes. *Pharmaceutics*. 2025; 17: 256. DOI: 10.3390/pharmaceutics17020256.
6. Lehman, Paul & Franz, Thomas. Assessing Topical Bioavailability and Bioequivalence: A Comparison of the In vitro Permeation Test and the Vasoconstrictor Assay. *Pharmaceutical research*. 2014; 31. DOI: 10.1007/s11095-014-1439-7.
7. Franz, Thomas & Lehman, Paul & Raney, Sam. Use of Excised Human Skin to Assess the Bioequivalence of Topical Products. *Skin pharmacology and physiology*. 2009; 22: 276–86. DOI: 10.1159/000235828.
8. Jie, Feng & Shelke, Om & Cai, Bei-Lei & Yijie, Zhu & Yulan, Chen & Yongbo, Liu. Q1 and Q2 Selection, Q3, IVRT, IVPT, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation fo Topical Generic Product. *Drug development and industrial pharmacy*. 2025; 51: 1–19. DOI: 10.1080/03639045.2025.2486487.

9. Bassani, August & Banov, Daniel & Carvalho, Maria. Evaluation of the in vitro Human Skin Percutaneous Absorption of Progesterone in Versabase® Using the Franz Skin Finite Dose Model. *Journal of Women's Health Care*. 2017; 6. DOI: 10.4172/2167-0420.1000384.
10. Nair RS, Billa N, Morris AP. Optimizing In Vitro Skin Permeation Studies to Obtain Meaningful Data in Topical and Transdermal Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2025 May 29; 26(5): 147. DOI: 10.1208/s12249-025-03143-2. PMID: 40437209.
11. Lane, Majella. In vitro permeation testing for the evaluation of drug delivery to the skin. *European journal of pharmaceutical sciences. Official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2024; 201: 106873. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106873.
12. Banov, Daniel & Song, Guiyun & Carvalho, Maria & Bassani, August & Valdez, Benigno. Evaluation of a compounding phospholipid base for the percutaneous absorption of high molecular weight drugs using the Franz finite dose model. *Skin Research and Technology*. 2024; 30: e13610. DOI: 10.1111/srt.13610.
13. Bassani, August & Banov, Daniel & Phan, Ha. In Vitro Characterization of the Percutaneous Absorption of Lorazepam into Human Cadaver Torso Skin, Using the Franz Skin Finite Dose Models. *Journal of Pharmaceutics & Drug Delivery Research*. 2015; 04. DOI: 10.4172/2325-9604.1000131.
14. Bassani, August & Banov, Daniel & Simmons, Chris & Phan, Ha. In vitro characterization of the percutaneous absorption of tramadol into inner ear domestic feline skin using the Franz skin finite dose model. *Veterinary Medicine and Animal Sciences*. 2015; 3. DOI: 10.7243/2054-3425-3-3.
15. Zhang, Wanping & Chen, Changchang & Wang, Heng & Gu, Lihao & Zheng, Shilian. Research on Permeation Influencing Factors of Cosmetics UV Filters and Improve In Vitro Permeation Tests (IVPTs). *Processes*. 2023; 11: 3139. DOI: 10.3390/pr11113139.
16. Rangappa, Srinath & Murthy, Narasimha. Perspectives on Practical In Vitro Permeation Testing (IVPT) of Topical Products. 2025; DOI: 10.1007/978-3-031-80525-7_6.
17. Agonia Ferreira, Ana & Palmeira-de-Oliveira, Ana & Cardoso, Catarina & Augusto, Cátia & Pellevoisin, Christian & Videau, Christelle & Dinis-Oliveira, Ricardo & Palmeira de Oliveira, Rita. Reconstructed Human Epidermis: An Alternative Approach for In Vitro Bioequivalence Testing of Topical Products. *Pharmaceutics*. 2022; 14: 1554. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081554
18. Lehman, Paul & Raney, Sam & Franz, Thomas. Topical bioequivalence: A comprehensive approach using multiple surrogate methods. *Issues in Toxicology*. 2014; 210–222.
19. Thomas, Sherin & Hammell, Dana & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. In Vitro — In Vivo Correlation of Buprenorphine Transdermal Systems Under Normal and Elevated Skin Temperature. *Pharmaceutical Research*. 2023; 40: 1–10. DOI: 10.1007/s11095-023-03487-z.
20. Thomas, Sherin & Shin, Soo Hyeon & Hammell, Dana & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. Effect of Controlled Heat Application on Topical Diclofenac Formulations Evaluated by In Vitro Permeation Tests (IVPT) Using Porcine and Human Skin. *Pharmaceutical Research*. 2020; 37. DOI: 10.1007/s11095-019-2741-1.
21. Shin, Soo Hyeon & Ghosh, Priyanka & Newman, Bryan & Hammell, Dana & Raney, Sam & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. On the Road to Development of an in Vitro Permeation Test (IVPT) Model to Compare Heat Effects on Transdermal Delivery Systems: Exploratory Studies with Nicotine and Fentanyl. *Pharmaceutical research*. 2017; 34. DOI: 10.1007/s11095-017-2189-0.
22. Shin, Soo Hyeon & yu, Mingming & Hammell, Dana & Ghosh, Priyanka & Raney, Sam & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. Evaluation of in vitro/in vivo correlations for three fentanyl transdermal delivery systems using in vitro skin permeation testing and human pharmacokinetic studies under the influence of transient heat application. *Journal of Controlled Release*. 2021; 342. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.11.030.
23. Moore, Kieran & Grégoire, Sébastien & Delgado-Charro, Maria & Guy, Richard. Reverse Iontophoresis: Noninvasive Assessment of Topical Drug Bioavailability. *Molecular pharmaceutics*. 2023; 21. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00791.
24. Liu, Xin & Anissimov, Yuri & Grice, Jeffrey & Srikanth, Cheruvu hanumanth & Ghosh, Priyanka & Raney, Sam & Maibach, Howard & Roberts, Michael. Relating transdermal delivery plasma pharmacokinetics with in vitro permeation test (IVPT) findings using diffusion and compartment-in-series models. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. 2021; 334. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.04.010.
25. Zhang, Yanling & Clarke, James & Dancik, Yuri. The Impact of Using Measured In Vitro Data to Develop Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Dermal Absorption: An IIVE Case Study. *The AAPS journal*. 2025; 27: 135. DOI: 10.1208/s12248-025-01113-x.
26. Shin, Soo Hyeon & Rantou, Elena & Raney, Sam & Ghosh, Priyanka & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. Cutaneous Pharmacokinetics of Acyclovir Cream 5% Products: Evaluating Bioequivalence with an In Vitro Permeation Test and an Adaptation of Scaled Average Bioequivalence. *Pharmaceutical Research*. 2020; 37: 210. DOI: 10.1007/s11095-020-02821-z.
27. Rantou, Elena & Choi, Nam & Schuirmann, Donald & Grosser, Stella. A Statistical Approach for Establishing Bioequivalence in Topical Dermatological Drug Products Using the In Vitro Permeation Test. 2025; DOI: 10.1007/978-3-031-80525-7_7.
28. Lehman, Paul. Using Pharmacokinetic Parameters from In Vitro Permeation Test (IVPT) Data for Predicting Multiple Dose Penetration Profiles. *Skin pharmacology and physiology*. 2025; 1–23. DOI: 10.1159/000546732.
29. Lim, Daeyoung & Rantou, Elena & Kim, Jessica & Choi, Sungwoo & Choi, Nam & Grosser, Stella. Adaptive designs for IVPT data with mixed scaled average bioequivalence. *Pharmaceutical statistics*. 2023; 22. DOI: 10.1002/pst.2333.
30. Shin, Soo Hyeon & Thomas, Sherin & Raney, Sam & Ghosh, Priyanka & Stinchcomb, Audra. In vitro–in vivo correlations for nicotine transdermal delivery systems evaluated by both in vitro skin permeation (IVPT) and in vivo serum pharmacokinetics under the influence of transient heat application. *Journal of Controlled Release*. 2018; 270: 76–88. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.034.
31. Zhang, Yu & Xiao, Yongrui & Tsaoulidis, Dimitrios & Chen, Tao. An early decision-making algorithm for accelerating topical drug formulation optimisation. *Computers & Chemical Engineering*. 2025; 201: 109224. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2025.109224.
32. RV, Padmanabha & Sahana, Dipak & Syed, Sagir & Newby, Craig. Rosuvastatin Calcium Permeability Evaluation Using In Vitro Permeation Test (IVPT) Through Human Cadaver Skin. *International Journal of Medical, pharmaceutical and biological sciences (IJMPB)*. 2024; 2832–7888.
33. Zambrana, Paige & Hou, Peng & Hammell, Dana & Li, Tonglei & Stinchcomb, Audra. Understanding Formulation and Temperature Effects on Dermal Transport Kinetics by IVPT and Multiphysics Simulation. *Pharmaceutical Research*. 2022; 39. DOI: 10.1007/s11095-022-03283-1.
34. Santos, Leandro & Swofford, Nathaniel & Santiago, Brandon. In Vitro Permeation Test (IVPT) for Pharmacokinetic Assessment of Topical Dermatological Formulations. *Current protocols in pharmacology*. 2020; 91: e79. DOI: 10.1002/cpph.79.
35. Chan, Hayley & Archbold, Liam & Lau, Wing Man & Ng, Keng Wooi. Validating Otto: a Franz diffusion cell autosampler to automate in vitro permeation studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025; 11: 103837. DOI: 10.1016/j.xphs.2025.103837.
36. Mohamed, Loqman & Kamal, Nahid & Elfakhri, Khaled & Ibrahim, Sarah & Ashraf, Muhammad & Zidan, Ahmed. Application of synthetic membranes in establishing bio-predictive IVPT for testosterone transdermal gel. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020; 586: 119572. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119572.
37. Liu, Xin & Yousef, Shereen & Anissimov, Yuri & van der Hoek, John & Tsakalozou, Eleftheria & Ni, Zhanglin & Grice, Jeffrey & Roberts, Michael. Diffusion Modelling of Percutaneous Absorption Kinetics. Predicting urinary excretion from in vitro skin permeation tests (IVPT) for an infinite dose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020; 149. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.01.018.

References

1. Raney, Sam & Franz, Thomas & Lehman, Paul & Lionberger, Robert & Chen, Mei-Ling. Pharmacokinetics-Based Approaches for Bioequivalence Evaluation of Topical Dermatological Drug Products. *Clinical pharmacokinetics*. 2015; 54. DOI: 10.1007/s40262-015-0292-0.
2. Eichner, Adina & Mrestani, Yahya & Hukauf, Martin & Wohlrab, Johannes. Discussion of EMA Draft Guideline on Quality and Equivalence of Topical Products Based on Comparison of Approved Mometasone Furoate Drugs. *Dermatology and Therapy*. 2024; 14. DOI: 10.1007/s13555-024-01222-z.
3. Lehman, Paul & Franz, Thomas. Observations on the Tritiated Water and TEWL Skin Integrity Tests: Relevance to In Vitro Permeation Testing (IVPT). *Pharmaceutical Research*. 2024; 41: 1–13. DOI: 10.1007/s11095-024-03707-0.
4. Lehman, Paul. IVPT Data Challenges in the Real World: Outliers, Anomalous and Aberrant Data: Examples. *Pharmaceutical Research*. 2025; 42: 1089–1099. DOI: 10.1007/s11095-025-03893-5.
5. Song, Juan & Xu, Zizhao & Xie, Lingxiao & Shen, Jie. Recent Advances in Studying In Vitro Drug Permeation Across Mucosal Membranes. *Pharmaceutics*. 2025; 17: 256. DOI: 10.3390/pharmaceutics17020256.
6. Lehman, Paul & Franz, Thomas. Assessing Topical Bioavailability and Bioequivalence: A Comparison of the In vitro Permeation Test and the Vasoconstrictor Assay. *Pharmaceutical research*. 2014; 31. DOI: 10.1007/s11095-014-1439-7.
7. Franz, Thomas & Lehman, Paul & Raney, Sam. Use of Excised Human Skin to Assess the Bioequivalence of Topical Products. *Skin pharmacology and physiology*. 2009; 22: 276–86. DOI: 10.1159/000235828.
8. Jie, Feng & Shelke, Om & Cai, Bei-Lei & Yijie, Zhu & Yulan, Chen & Yongbo, Liu. Q1 and Q2 Selection, Q3, IVRT, IVPT, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation fo Topical Generic Product. *Drug development and industrial pharmacy*. 2025; 51: 1–19. DOI: 10.1080/03639045.2025.2486487.
9. Bassani, August & Banov, Daniel & Carvalho, Maria. Evaluation of the in vitro Human Skin Percutaneous Absorption of Progesterone in Versabase® Using the Franz Skin Finite Dose Model. *Journal of Women's Health Care*. 2017; 6. DOI: 10.4172/2167-0420.1000384.
10. Nair RS, Billa N, Morris AP. Optimizing In Vitro Skin Permeation Studies to Obtain Meaningful Data in Topical and Transdermal Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2025 May 29; 26(5): 147. DOI: 10.1208/s12249-025-03143-2. PMID: 40437209.
11. Lane, Majella. In vitro permeation testing for the evaluation of drug delivery to the skin. *European journal of pharmaceutical sciences*. Official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. 2024; 201: 106873. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106873.
12. Banov, Daniel & Song, Guiyun & Carvalho, Maria & Bassani, August & Valdez, Benigno. Evaluation of a compounding phospholipid base for the percutaneous absorption of high molecular weight drugs using the Franz finite dose model. *Skin Research and Technology*. 2024; 30: e13610. DOI: 10.1111/srt.13610.
13. Bassani, August & Banov, Daniel & Phan, Ha. In Vitro Characterization of the Percutaneous Absorption of Lorazepam into Human Cadaver Torso Skin, Using the Franz Skin Finite Dose Models. *Journal of Pharmaceutics & Drug Delivery Research*. 2015; 04. DOI: 10.4172/2325-9604.1000131.
14. Bassani, August & Banov, Daniel & Simmons, Chris & Phan, Ha. In vitro characterization of the percutaneous absorption of tramadol into inner ear domestic feline skin using the Franz skin finite dose model. *Veterinary Medicine and Animal Sciences*. 2015; 3. DOI: 10.7243/2054-3425-3-3.
15. Zhang, Wanping & Chen, Changchang & Wang, Heng & Gu, Lihao & Zheng, Shilian. Research on Permeation Influencing Factors of Cosmetics UV Filters and Improve In Vitro Permeation Tests (IVPTs). *Processes*. 2023; 11: 3139. DOI: 10.3390/pr11113139.
16. Rangappa, Srinath & Murthy, Narasimha. Perspectives on Practical In Vitro Permeation Testing (IVPT) of Topical Products. 2025; DOI: 10.1007/978-3-031-80525-7_6.
17. Agonia Ferreira, Ana & Palmeira-de-Oliveira, Ana & Cardoso, Catarina & Augusto, Cátia & Pellevoisin, Christian & Videau, Christelle & Dinis-Oliveira, Ricardo & Palmeira de Oliveira, Rita. Reconstructed Human Epidermis: An Alternative Approach for In Vitro Bioequivalence Testing of Topical Products. *Pharmaceutics*. 2022; 14: 1554. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081554
18. Lehman, Paul & Raney, Sam & Franz, Thomas. Topical bioequivalence: A comprehensive approach using multiple surrogate methods. *Issues in Toxicology*. 2014; 210–222.
19. Thomas, Sherin & Hammell, Dana & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. In Vitro — In Vivo Correlation of Buprenorphine Transdermal Systems Under Normal and Elevated Skin Temperature. *Pharmaceutical Research*. 2023; 40: 1–10. DOI: 10.1007/s11095-023-03487-z.
20. Thomas, Sherin & Shin, Soo Hyeon & Hammell, Dana & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. Effect of Controlled Heat Application on Topical Diclofenac Formulations Evaluated by In Vitro Permeation Tests (IVPT) Using Porcine and Human Skin. *Pharmaceutical Research*. 2020; 37. DOI: 10.1007/s11095-019-2741-1.
21. Shin, Soo Hyeon & Ghosh, Priyanka & Newman, Bryan & Hammell, Dana & Raney, Sam & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. On the Road to Development of an in Vitro Permeation Test (IVPT) Model to Compare Heat Effects on Transdermal Delivery Systems: Exploratory Studies with Nicotine and Fentanyl. *Pharmaceutical research*. 2017; 34. DOI: 10.1007/s11095-017-2189-0.
22. Shin, Soo Hyeon & yu, Mingming & Hammell, Dana & Ghosh, Priyanka & Raney, Sam & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. Evaluation of in vitro/in vivo correlations for three fentanyl transdermal delivery systems using in vitro skin permeation testing and human pharmacokinetic studies under the influence of transient heat application. *Journal of Controlled Release*. 2021; 342. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.11.030.
23. Moore, Kieran & Grégoire, Sébastien & Delgado-Charro, Maria & Guy, Richard. Reverse Iontophoresis: Noninvasive Assessment of Topical Drug Bioavailability. *Molecular pharmaceutics*. 2023; 21. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00791.
24. Liu, Xin & Anissimov, Yuri & Grice, Jeffrey & Srikanth, Cheruvu hanumanth & Ghosh, Priyanka & Raney, Sam & Maibach, Howard & Roberts, Michael. Relating transdermal delivery plasma pharmacokinetics with in vitro permeation test (IVPT) findings using diffusion and compartment-in-series models. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. 2021; 334. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.04.010.
25. Zhang, Yanling & Clarke, James & Dancik, Yuri. The Impact of Using Measured In Vitro Data to Develop Physiologically Based Pharmacokinetic Models of Dermal Absorption: An IVIVE Case Study. *The AAPS journal*. 2025; 27: 135. DOI: 10.1208/s12248-025-01113-x.
26. Shin, Soo Hyeon & Rantou, Elena & Raney, Sam & Ghosh, Priyanka & Hassan, Hazem & Stinchcomb, Audra. Cutaneous Pharmacokinetics of Acyclovir Cream 5% Products: Evaluating Bioequivalence with an In Vitro Permeation Test and an Adaptation of Scaled Average Bioequivalence. *Pharmaceutical Research*. 2020; 37: 210. DOI: 10.1007/s11095-020-02821-z.
27. Rantou, Elena & Choi, Nam & Schuirmann, Donald & Grosser, Stella. A Statistical Approach for Establishing Bioequivalence in Topical Dermatological Drug Products Using the In Vitro Permeation Test. 2025; DOI: 10.1007/978-3-031-80525-7_7.
28. Lehman, Paul. Using Pharmacokinetic Parameters from In Vitro Permeation Test (IVPT) Data for Predicting Multiple Dose Penetration Profiles. *Skin pharmacology and physiology*. 2025; 1–23. DOI: 10.1159/000546732.
29. Lim, Daeyoung & Rantou, Elena & Kim, Jessica & Choi, Sungwoo & Choi, Nam & Grosser, Stella. Adaptive designs for IVPT data with mixed scaled average bioequivalence. *Pharmaceutical statistics*. 2023; 22. DOI: 10.1002/pst.2333.
30. Shin, Soo Hyeon & Thomas, Sherin & Raney, Sam & Ghosh, Priyanka & Stinchcomb, Audra. In vitro–in vivo correlations for nicotine transdermal delivery systems evaluated by both in vitro skin permeation (IVPT) and in vivo serum pharmacokinetics under

- the influence of transient heat application. *Journal of Controlled Release*. 2018; 270: 76–88. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.034.
31. Zhang, Yu & Xiao, Yongrui & Tsaoulidis, Dimitrios & Chen, Tao. An early decision-making algorithm for accelerating topical drug formulation optimisation. *Computers & Chemical Engineering*. 2025; 201: 109224. DOI: 10.1016/j.compchemeng.2025.109224.
 32. RV, Padmanabha & Sahana, Dipak & Syed, Sagir & Newby, Craig. Rosuvastatin Calcium Permeability Evaluation Using In Vitro Permeation Test (IVPT) Through Human Cadaver Skin. *International Journal of Medical, pharmaceutical and biological sciences (IJMPB)*. 2024; 2832–7888.
 33. Zambrana, Paige & Hou, Peng & Hammell, Dana & Li, Tonglei & Stinchcomb, Audra. Understanding Formulation and Temperature Effects on Dermal Transport Kinetics by IVPT and Multiphysics Simulation. *Pharmaceutical Research*. 2022; 39. DOI: 10.1007/s11095-022-03283-1.
 34. Santos, Leandro & Swofford, Nathaniel & Santiago, Brandon. In Vitro Permeation Test (IVPT) for Pharmacokinetic Assessment of Topical Dermatological Formulations. *Current protocols in pharmacology*. 2020; 91: e79. DOI: 10.1002/cpph.79.
 35. Chan, Hayley & Archbold, Liam & Lau, Wing Man & Ng, Keng Wooi. Validating Otto: a Franz diffusion cell autosampler to automate in vitro permeation studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025; 11: 103837. DOI: 10.1016/j.xphs.2025.103837.
 36. Mohamed, Loqman & Kamal, Nahid & Elfakhri, Khaled & Ibrahim, Sarah & Ashraf, Muhammad & Zidan, Ahmed. Application of synthetic membranes in establishing bio-predictive IVPT for testosterone transdermal gel. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020; 586: 119572. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119572.
 37. Liu, Xin & Yousef, Shereen & Anissimov, Yuri & van der Hoek, John & Tsakalozou, Eleftheria & Ni, Zhanglin & Grice, Jeffrey & Roberts, Michael. Diffusion Modelling of Percutaneous Absorption Kinetics. Predicting urinary excretion from in vitro skin permeation tests (IVPT) for an infinite dose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020; 149. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.01.018.

СТРОЕНИЕ И ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕННЫХ УРАЦИЛОВ С ПРОПАНСУЛЬТОНОМ: ОТ ТАУТОМЕРНЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ К ДИЗАЙНУ ЛЕКАРСТВ

Р. А. Гусев¹, Е. П. Крамарова¹, Т. И. Волченков¹, А. А. Корлюков², А. А. Лагунин¹, Ю. И. Бауков¹, Т. А. Шмиголь¹, В. В. Негребетский¹ ✉¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия² Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

Методами квантовой химии (ω B97X-3c, CPCM) и прогноза спектра биологической активности *in silico* (программы PASS и PharmaExpert, версия 2024) проведено комплексное исследование 10 N-сульфопропилированных производных урацила (7–16), различающихся заместителями в положениях C(5) и C(6) (H, CH₃, NO₂, Br, Cl, I, NH₂), включая 36 возможных таутомерных форм. Установлено, что во всех случаях в конденсированной фазе доминирует дикето-таутомер а ($\Delta\Delta G$ принята за 0); относительная энергия Гиббса кето-енольных форм b и c изменяется в диапазоне от 36 до 122 кДж/моль в зависимости от заместителя. Показано, что введение сульфопропильной группы не нарушает таутомерных предпочтений, характерных для незамещенного урацила. С помощью QSAR-анализа предсказан широкий спектр биологической активности исследованных структур. Наиболее вероятными оказались противовирусный эффект (включая активность в отношении ВИЧ), антибактериальное действие, противоишемическая активность, а также нейропротекторный эффект, связанный с ингибированием агрегации β -амилоида. Выявлены потенциальные риски гемотоксичности и периферической нейропатии для нитропроизводных (9). Дикето-формы N-сульфопропилированных урацилов с умеренными электронодонорными заместителями являются перспективными кандидатами для разработки мультитаргетных нейропротекторных и противовирусных препаратов.

Ключевые слова: урацил, N-сульфоалкилирование, пропансультон, таутомерия, дикето-форма, DFT, QSAR, противовирусная активность, нейропротекция, ингибирование β -амилоида

Вклад авторов: Р. А. Гусев — выполнение QSAR анализа, подготовка рукописи; Е. П. Крамарова — подготовка рукописи; Т. И. Волченков — выполнение QSAR анализа; А. А. Корлюков — выполнение квантовохимических расчетов, подготовка рукописи; А. А. Лагунин — выполнение QSAR анализа, подготовка рукописи; Ю. И. Бауков — научное руководство; Т. А. Шмиголь — биологическая часть, подготовка рукописи; В. В. Негребетский — формулировка и постановка цели исследования, подготовка рукописи; все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку публикации, подтверждают соответствие своего вклада международным критериям ICMJE.

✉ **Для корреспонденции:** Вадим Витальевич Негребетский
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия; negrebetsky1@rsmu.ru

Статья поступила: 29.05.2026 **Статья принята к печати:** 11.06.2026 **Опубликована онлайн:** 16.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.011

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 STRUCTURE AND BIOLOGICAL POTENTIAL OF SUBSTITUTED URACIL-PROPANESULTONE DERIVATIVES: FROM TAUTOMERIC PREFERENCES TO DRUG DESIGN

Gusev RA¹, Kramarova EP¹, Volchenkov TI¹, Koriyukov AA², Lagunin AA¹, Baukov Yul¹, Shmigol TA¹, Negrebetsky VV¹ ✉¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

A comprehensive study of 10 N-sulfoalkylated uracil derivatives (7–16), differing in substituents at positions C(5) and C(6) (H, CH₃, NO₂, Br, Cl, I, NH₂), including 36 possible tautomeric forms, was carried out using methods of quantum chemistry (ω B97X-3c, CPCM) and prediction of the spectrum of biological activity *in silico* (PASS and PharmaExpert programs, version 2024). In every case, diketo-tautomer a is the dominant form in the condensed phase ($\Delta\Delta G=0$). Depending on the substituent, the relative Gibbs energy values for keto-enol tautomers b and c range from 36 to 122 kJ/mol. It has been shown that the introduction of a sulfoalkyl group does not violate the tautomeric preferences of unsubstituted uracil. A wide range of biological activity of the investigated structures was predicted using QSAR analysis. Antiviral effects (including HIV activity), antibacterial effects, anti-ischemic activity, and neuroprotective effects associated with inhibition of beta-amyloid aggregation were the most highly anticipated outcomes. The potential risks of hemotoxicity and peripheral neuropathy for nitro derivatives have been revealed (9). Diketo forms of N-sulfoalkylated uracils with moderate electron-donor substituents are promising candidates for the development of multitargeted neuroprotective and antiviral drugs.

Keywords: uracil, N-sulfoalkylation, 1,3-propane sultone, tautomerism, diketo form, DFT, QSAR, antiviral activity, neuroprotection, β -amyloid inhibition

Author contribution: Gusev RA — performing QSAR analysis, preparation of the manuscript; Kramarova EP — preparation of the manuscript; Volchenkov TI — performing QSAR analysis; Koriyukov AA — quantum-chemical calculations, preparation of the manuscript; Lagunin AA — performing QSAR analysis, preparation of the manuscript; Baukov YI — academic advising; Shmigol TA — biological part, preparation of the manuscript; Negrebetsky VV — formulation of the study goal, preparation of the manuscript; all authors contributed equally to the preparation of the manuscript; they confirm that their contribution complies with the international criteria of ICMJE.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vadim V. Negrebetsky
Ostrovityanova Str., 1, Moscow, 117513, Russia; negrebetsky1@rsmu.ru

Received: 29.05.2026 **Accepted:** 11.06.2026 **Published online:** 16.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.011

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/>).

Производные урацила — пиримидинового нуклеинового основания, входящего в состав рибонуклеиновых кислот, — на протяжении десятилетий остаются одним из наиболее плодотворных классов соединений для медицинской химии. Химическая платформа этой молекулы предоставляет уникальные возможности для тонкой настройки биологической активности, поскольку сочетает в себе способность к многообразию таутомерных превращений, богатство координационной химии и синтетическую доступность для направленной функционализации практически в любом положении гетероциклического ядра [1]. Именно эти особенности делают урациловый скаффолд идеальной отправной точкой для создания новых терапевтических агентов, мишень-ориентированный дизайн которых требует глубокого понимания взаимосвязи «структура–активность» на молекулярном уровне.

Среди многообразия нуклеиновых пиримидиновых оснований урацил и его производные занимают особое место, которое определяется не только фундаментальной ролью в биохимических процессах, но и широким спектром фармакологических активностей. На сегодняшний день для этого класса соединений обнаружены антимикробная, акарицидная, анальгетическая, выраженные противовоспалительная и противораковая активности [2–7].

Широкое терапевтическое применение нашли как природные пиримидины, так и их синтетические аналоги (рис. 1). Эра противораковой и противовирусной химиотерапии началась с клинического внедрения галогенированных производных урацила: *идоксуридина* (**1**), первый противовирусный препарат для местного применения при герпетических кератитах) и *цитарабина* (**2**), остающегося до настоящего времени ключевым агентом в схемах лечения острых лейкозов, механизм действия которого связан с ингибированием ДНК-полимеразы.

Особую веху в истории противоопухолевой терапии составило открытие антиметаболитов пиримидинового обмена, в первую очередь фторированных аналогов. Наиболее широко изученными и вошедшими в стандарты клинической практики являются *фторурацил* (**3**) и его нуклеозидное пролекарство *флуксуридин* (**4**), механизм цитотоксичности которых реализуется путем ингибирования

тимидилатсинтазы и последующего включения в нуклеиновые кислоты (рис. 1). Успех этих препаратов в онкологической практике стимулирует непрерывный поиск новых, более эффективных и селективных аналогов, способных преодолевать лекарственную резистентность, обладающих улучшенным профилем безопасности [8].

Отметим также, что пиримидиновый скаффолд может выполнять не только роль фармакофора, но и вектора для адресной доставки биологически активного фрагмента к специфическим мишеням. В частности, использование урацила как *узнающего элемента* позволило создать мощные ингибиторы человеческой карбоангидразы (hCA), показав, что корректный дизайн способен обеспечить высокое сродство и селективность по отношению к определенным изоформам фермента [9].

В контексте поиска структур с новым профилем биологической активности особого внимания заслуживает зависимость физико-химических свойств и, как следствие, фармакологического поведения производных урацила от их способности к таутомерным и конформационным переходам. Урацил способен существовать в виде нескольких таутомерных форм: трех лактам-лактимных таутомеров (**U1–3**), различающихся положением экзоциклических гидроксильных групп, а также диенольной формы (**U4**); кроме того, за счет вращения гидроксильной группы относительно связи C–O [10] возможны различные ротамерные состояния (**U5,6**) (рис. 2).

С применением спектроскопии диспергированной флуоресценции в сверхзвуковых струях были надежно идентифицированы дикето- (**U1**) и кето-енольные (**U2**, **U3**) таутомеры [11]. Отметим, что точная структура последнего длительное время оставалась предметом многочисленных дискуссий.

Согласно калориметрическим экспериментам и теоретическим оценкам, проведенным ранее, доминирующей в газовой фазе и малополярных средах является дикето-форма **U1**. Диенольный таутомер **U4** менее стабилен, чем **U1**, на 20 ± 10 ккал/моль, а кето-енольный таутомер **U3** — на 19 ± 6 ккал/моль [12].

Ранее с использованием методов квантовой химии (теория функционала плотности, B97-D3/aug-cc-pVDZ

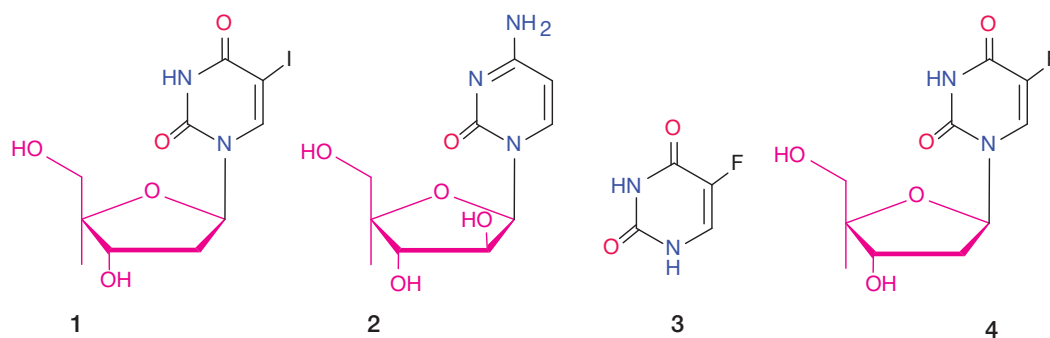


Рис. 1. Лекарственные препараты на основе синтетических аналогов пиримидинов

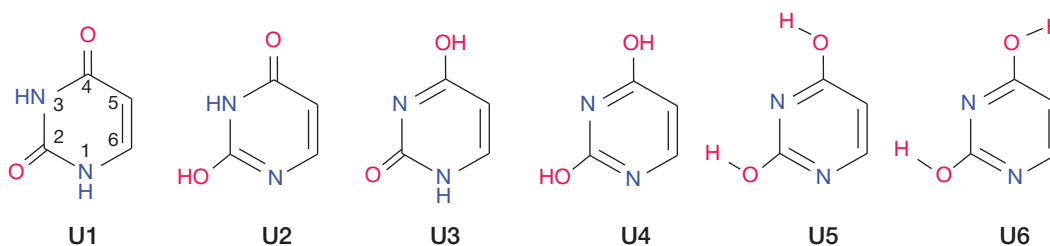


Рис. 2. Структуры таутомерных форм урацила (U1–6)

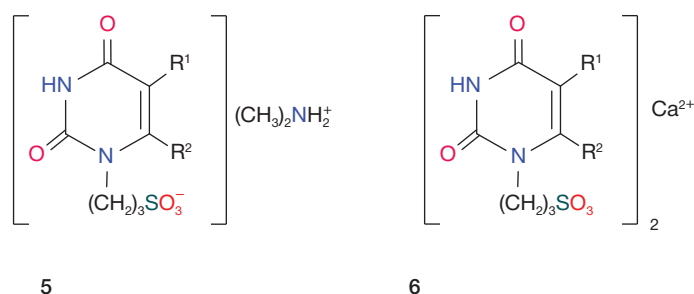


Рис. 3. Строение некоторых цвиттер-ионных структур на основе N-сульфоалкилированных производных урацила

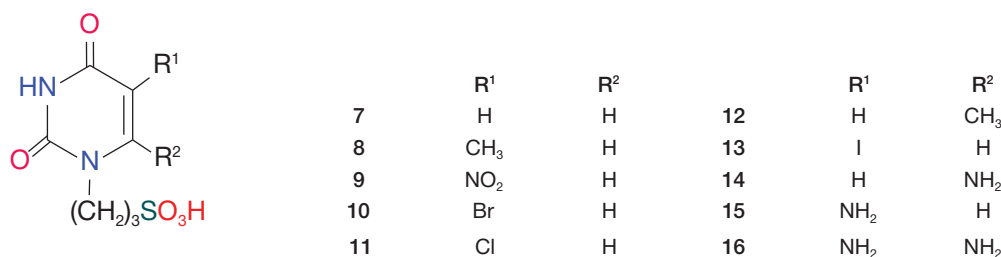


Рис. 4. Исследованные N-сульфопропилированные производные урацила (7–13)

с моделированием десяти различных по полярности сред ($1 < \epsilon < 109$) в рамках поляризуемой континуальной модели сольватации (PCM)), было показано, что сами по себе эффекты сольватации, а также введение в положение С (5) таких сильных донорно-акцепторных заместителей, как нитро- и аминогруппа, принципиально не изменяют таутомерные предпочтения урацила по сравнению с незамещенным гетероциклом [10]. Однако существенное влияние на относительную стабильность таутомеров способны оказывать специфические внутримолекулярные взаимодействия. Так, образование сильной внутримолекулярной водородной связи $\text{NO}\cdots\text{HO}$ в 5-нитропроизводном стабилизирует диенольный таутомер, снижая его относительную энергию с 17.9 ккал/моль (в отсутствие такой связи, рис. 2) до 5.4 ккал/моль относительно наиболее стабильного дикето-таутомера.

Ранее в рамках систематического исследования кремнийорганических соединений нами была предложена стратегия синтеза N-сульфоалкилированных производных урацилов, основанная на реакции 1,3-пропансультона с соответствующими N-силилированными урацилами (рис. 4) [13]. Данный подход открыл удобный путь к цвиттер-ионным структурам **5** и **6**, содержащим сульфопропильный фрагмент, способный влиять на физико-химические и фармакокинетические свойства молекулы (растворимость и способность к межмолекулярным взаимодействиям) (рис. 3).

Настоящая работа является продолжением наших исследований, направленных на поиск оригинальных соединений с доказанной активностью в отношении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Сфокусированность на патологиях ЦНС — ишемическом инсульте, нейродегенеративных заболеваниях (болезни Паркинсона и Альцгеймера), тревожно-депрессивных расстройствах — продиктована как острой неудовлетворенной медицинской потребностью, так и накопленными нами экспериментальными данными о способности ранее синтезированных сульфоалкилированных гетероциклов проявлять нейротекторные и ноотропные свойства [14–20].

Поскольку фармакологический ответ на вводимое вещество является сложной функцией его химического

строения, включающей не только композиционную (брутто-состав), конституционную (последовательность связей), но и конфигурационную и конформационную составляющие, установление корреляций между пространственной структурой соединения и его биологической активностью становится ключевой исследовательской задачей в медицинской химии.

Таким образом, целью настоящего исследования стало комплексное изучение структурных особенностей (включая таутомерный состав и конформационное поведение) как ранее синтезированных N-сульфопропилированных производных урацила (**7–13**), так и не полученных в настоящее время, но потенциально перспективных с точки зрения медицинского применения 5- и 6-аминопроизводных урацила в конденсированной фазе (**14–16**), а также проведение скрининговой оценки возможной биологической активности *in silico* соединений **7–16** и их таутомерных форм. Полученные данные позволят выбрать потенциальные соединения — лидеры для их последующего изучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Трехмерные структуры таутомеров сгенерированы из рисунков 1 и 5 с помощью программы OpenBabel [21]. Для каждого из них, затем, с помощью программы CREST 3.0.2 [22] был выполнен конформационный поиск методом GFN2-xtb для определения наиболее оптимального расположения атомов с точки зрения полной энергии. Далее, для полученных структур конформеров проведена оптимизация геометрии и расчет термодинамических параметров при 298 К с помощью композитного метода $\omega\text{B97X-3c}$, обеспечивающего достаточно высокий уровень результатов при умеренных вычислительных затратах и встроенного в программу Orca 6.1.0 [23]. В данном методе для описания полной энергии используется *meta*-GGA функционал ωB97X [24] с учетом дальнего действия (*range-separated*). Для описания валентных электронов использован базисный набор vDZP (дубль-зета), учет остоновых электронов выполнен с помощью псевдопотенциала, за вклад дисперсионных взаимодействий отвечает поправка D4 [25]. Влияние

растворителя описывалось с помощью модели CPCM (поляризуемого диэлектрического континуума).

Для прогноза спектра биологической активности исследуемых соединений была использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) версия 2024 г. [26]. Анализ прогноза спектра биологической активности исследуемых соединений был проведен в программе PharmaExpert (версия 2024) [27]. PASS 2024 предсказывает 9274 активности со средней точностью прогноза AUC рассчитанной по процедуре скользящего контроля с исключением по одному 0,929. Спектр прогнозируемой биологической активности включает 575 фармакологических эффектов, 5422 механизма действия, 160 активностей, связанных с действием на антимитоз, 226 терминов, связанных с взаимодействием соединений с ферментами метаболизма. Прогноз был выполнен с порогом $P_a > 0,3$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения стабильности и установления корреляции «структура — биологическая активность» (QSAR) были выбраны 36 структур всех возможных таутомеров для соединений **7–16** (рис. 5), строение которых представлено ниже.

Результаты проведенного комплексного исследования представлены ниже.

Квантовохимическое исследование

В таблице 1 суммированы рассчитанные значения полной энергии, термодинамические параметры исследованных соединений **7–16** и их таутомерных форм, а также таутомерных форм урацила (**U1–6**) (рис. 1, 5).

Как видно из представленных данных, во всех случаях, в т.ч. для урацила, наибольшей устойчивостью обладает таутомер **a** с двумя кето- группами (табл. 1). Следующим по стабильности идет таутомер **b** с гидроксильной группой в 4 положении, а кето- группой в 6 положении. Полученные результаты коррелируют с ранее опубликованными для таутомерных форм урацила [10].

Изучение биологической активности *in silico*

Полученные результаты *in silico* (QSAR) показывают, что исследованные соединения могут проявлять ряд фармакологических эффектов. В качестве примера для дикето-таутомеров **a** в таблице 2 представлены некоторые наиболее характерные данные о спрогнозированных:

- 1) фармакологических эффектах и связанных с ними механизмах действия (связь между эффектами и механизмами показана дополнительным отступом) с порогом $P_a > 0,3$ (колонка эффекты);
- 2) молекулярных механизмов действия с порогом $P_a > 0,5$ (колонка механизм);
- 3) прогноз терминов, связанных с взаимодействием соединений с ферментами метаболизма с порогом $P_a > 0,5$ (колонка метаболизм); прогноз терминов, связанных с действием на антимитоз с порогом $P_a > 0,3$ (колонка антимитоз)

Рассмотрим в убывающем порядке по вероятности те эффекты, для которых предсказываются также и механизмы действия, так как такая комбинация повышает в целом вероятность экспериментального подтверждения предсказанного эффекта.

С наибольшей вероятностью прогнозируется противовирусная активность (Antiviral), в том числе в отношении ВИЧ Antiviral (HIV). Дополнительно в пользу высокой вероятности ее экспериментального подтверждения свидетельствует прогнозируемый для нее механизм действия (DNA directed DNA polymerase inhibitor), хотя и меньшей по сравнению с самим эффектом вероятностью.

Наиболее выражено прогнозируемая комбинация противовирусной активности и ингибирования ДНК-направленной ДНК-полимеразы представлена у таутомеров соединения **8**: у всех рассчитанных таутомеров наблюдается высокая вероятность противовирусной активности ($P_a > 0,75$) и ингибирования ДНК-направленной ДНК-полимеразы ($P_a > 0,45$). Для таутомеров серии **14** прогнозируется наименьшая вероятность данной комбинации. В большинстве случаев у таутомеров **a** и **c** вероятность выше, чем для таутомеров **b**. В серии **10** вероятность ингибирования ДНК-направленной ДНК-полимеразы ниже порога прогноза в $P_a > 0,3$. Несмотря на высокую вероятность противовирусной активности у соединений **12b**, **c**, вероятность ингибирования ДНК-направленной ДНК-полимеразы также ниже порога прогноза в $P_a > 0,3$. Для ряда таутомеров соединения **15** характерно наличие высокого прогноза проявления противирусной активности ($P_a > 0,6$), особенно это выражено для таутомеров **a** ($P_a = 0,733$), а для ДНК-направленной ДНК-полимеразы — для **a** и **c** ($P_a = 0,550$ и $P_a = 0,617$, соответственно). Отметим, что для таутомера **9b** данный вид активности оказался маловероятен ($P_a > 0,3$). Для серии **16**, таутомер **d** показывает самую низкую вероятность проявления противовирусной активности ($P_a = 0,547$) и ингибирования ДНК-направленной ДНК-полимеразы ($P_a = 0,398$).

Перспективным направлением биологических исследований также может стать противобактериальная активность (Antibacterial), особенно при вирусных заболеваниях глаз (Antibacterial, ophthalmic), а также против бактерий, вызывающих туберкулез (Antituberculosic). В качестве механизмов действия, связанных с этими эффектами, прогнозируются ингибирования синтеза клеточной стенки (Cell wall synthesis inhibitor) и ингибирование гиалуронатлиазы (Hyaluronate lyase inhibitor). Как эффекты, так и механизмы прогнозируются примерно равновероятно по всем сериям со средней вероятностью эффектов в интервале P_a от 0,4 до 0,6, а механизмы — в интервале P_a от 0,3 до 0,4.

Также у многих соединений прогнозируется противоишемическая активность (Antiischemic), в том числе против ишемии миокарда (Myocardial ischemia treatment). В качестве механизма действия прогнозируется гепариноподобная активность (Heparin and LMW heparins). Чаще всего противоишемическая активность в отношении миокарда прогнозируется у таутомеров соединений **7**, **9** и **14** в интервале P_a от 0,3 до 0,4. Общий антиишемический эффект прогнозируется у большинства соединений в интервале P_a от 0,3 до 0,5. Гепариноподобная активность также прогнозируется у большинства таутомеров, за исключением таутомеров соединений **15**, **16**, в интервале P_a от 0,3 до 0,5.

Предсказаны и другие эффекты с механизмами действия, заслуживающие внимания:

1. Противоопухолевая активность в отношении разных типов опухолей и активность, связанная с усилением

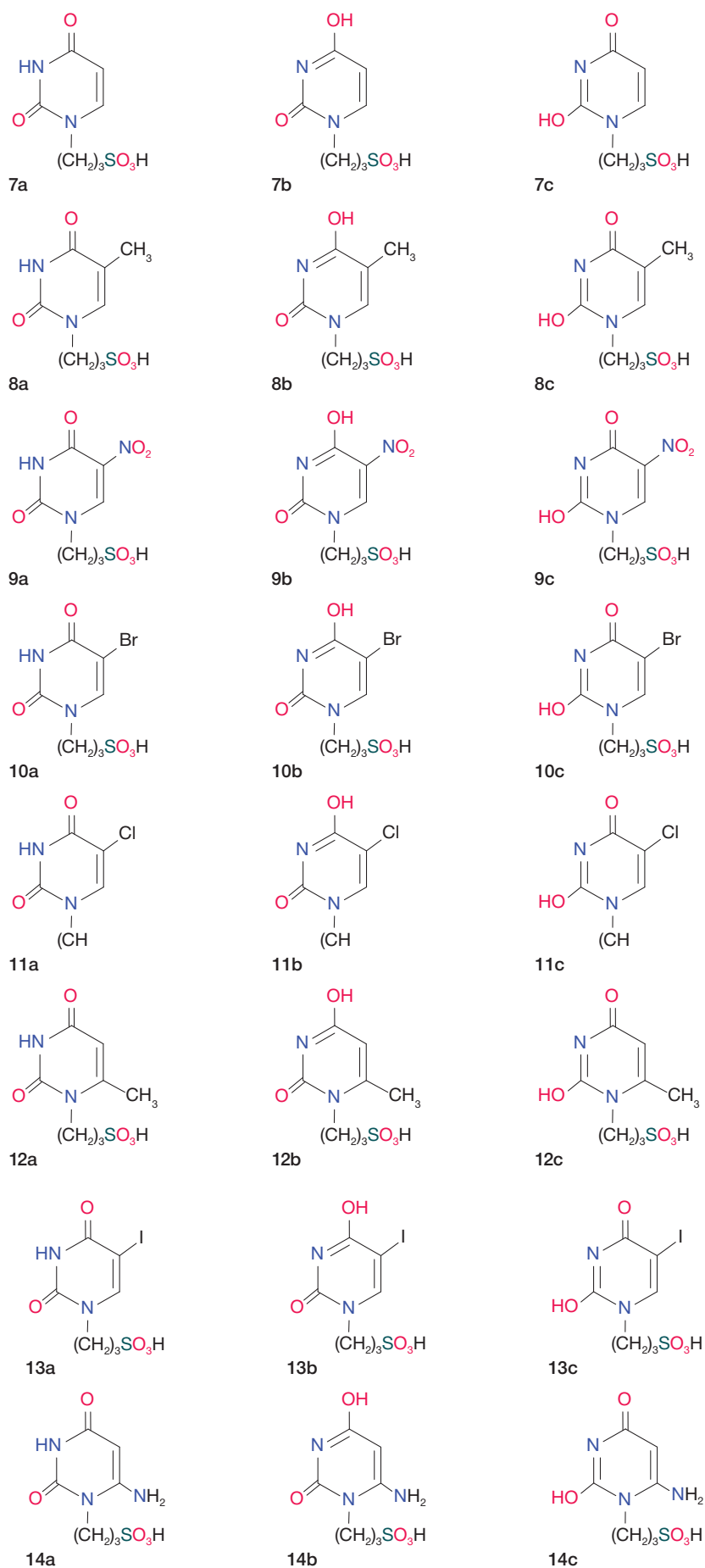


Рис. 5. Таутомерные формы соединений 7–16

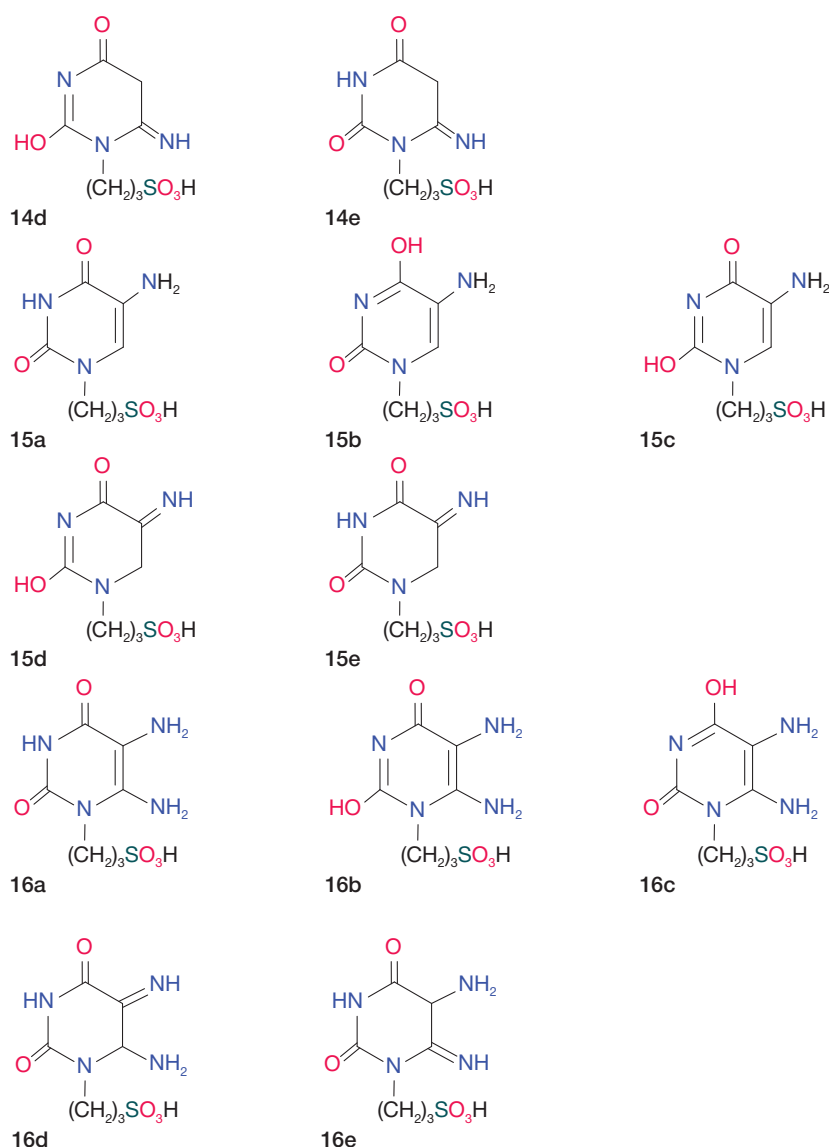


Рис. 5. Таутомерные формы соединений 7–16 (продолжение)

противоопухолевого действия (Antineoplastic enhancer) (**9b**, **c**, **10a**, **c**, **11c**).

2. Лечение атеросклероза (Atherosclerosis treatment) вместе с ингибированием котранспортера натрия/желчных кислот (Sodium/bile acid cotransporter inhibitor) — **7b**, **8c**.
3. Противоязвенный эффект (Antiulcerative) вместе с антацидным (Antacid) и цитопротекторным действием (Cytoprotectant) — **7a**, **c**.

Наибольший интерес представляет таутомер **15b** с прогнозом средней вероятности лечения нейродегенеративных заболеваний, в особенности болезни Альцгеймера с предсказанными механизмами действия — ингибирование агрегации β амилоида и прогнозируемый антимиелогенный эффект.

Представляется важным, что для соединений **7–16** не прогнозируется ингибирование основных ферментов метаболизма. Для некоторых соединений прогнозируется индуцирование цитохромов CYP 2B6 (**7a**, **8a**, **11a**, **14a**) и CYP 2C19 (**7a**, **8a**, **10a**, **11a**, **13a**, **14a**, **15a**, **d**). Таутомеры **7b**, **c**, по данным расчетов, могут являться субстратами GST A1-1, а таутомеры **9b**, **c** — субстратами GST A с величиной $P_a > 0,5$.

Для ряда таутомерных форм исследованных соединений с вероятностью P_a от 0,3 до 0,4 прогнозируется ингибирование фосфофруктокиназы-1 (Phosphofructokinase-1 inhibitor) — **7a**, **9a**, **b**, **c**, **15d** (действие на антимишени). Такое взаимодействие может вызывать гемотоксический эффект (Hematotoxic) и гемолитическую анемию (Anemia, hemolytic), которые вместе с действием фосфофруктокиназы-1 прогнозируются в интервале P_a от 0,3 до 0,6 (соединения **9a**, **b**, **13d**, **16a**, **d**). Таутомерные формы **b**, **c** соединения **9** отличаются прогнозом ингибирования ДНК полимеразы бета и, как следствие, возможными побочными эффектами в виде периферийной нейропатии и панкреатитом.

После экспериментального подтверждения наличия указанных взаимодействий, соответствующие таутомеры/соединения могут быть исключены из дальнейших исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное комплексное исследование, включающее квантово-химический анализ и прогноз спектра биологической активности *in silico* для ряда

Таблица 1. Полные энергии и термодинамические параметры таутомерных форм урацила (U1–6) и производных азотистых оснований и сульфокислот (7–16)

Соединение (таутомер)	E_{tot} , а.е.	Z.P.E., а.е.	ΔH^{298} , а.е.	ΔS^{298} , а.е.	ΔG^{298} , а.е.	$\Delta\Delta G^{298}$, кДж/ моль
7a	-156.382746	0.192753	-156.175891	0.053319	-156.229210	0
7b	-156.367613	0.192091	-156.161559	0.053171	-156.214730	38.02
7c	-156.352522	0.192287	-156.145500	0.054332	-156.199832	77.13
8a	-163.297712	0.221230	-163.060789	0.056385	-163.117174	0
8b	-163.282101	0.220416	-163.046069	0.056562	-163.102631	38.18
8c	-163.267531	0.220787	-163.030421	0.057431	-163.087853	76.98
9a	-197.734066	0.195273	-197.521496	0.060084	-197.581579	0
9b	-197.720653	0.195509	-197.508799	0.058133	-197.566932	38.46
9c	-197.708408	0.195071	-197.496064	0.060007	-197.556071	66.97
10a	-169.163772	0.182220	-168.965265	0.058886	-169.024151	0
10b	-169.146939	0.181754	-168.949689	0.056997	-169.006686	45.85
10c	-169.139664	0.181975	-168.941411	0.058512	-168.999923	63.61
11a	-170.797885	0.183202	-170.599277	0.056598	-170.655874	0
11b	-170.778405	0.182313	-170.580819	0.056103	-170.636923	49.76
11c	-170.771084	0.182510	-170.572531	0.057536	-170.630068	67.75
12a	-163.301617	0.221859	-163.064294	0.055882	-163.120176	0
12b	-163.280416	0.221045	-163.043999	0.055410	-163.099409	54.52
12c	-163.267155	0.221095	-163.029936	0.057168	-163.087104	86.83
13a	-167.183680	0.182079	-166.985253	0.059249	-167.044502	0
13b	-167.169611	0.181561	-166.972409	0.058023	-167.030432	36.94
13c	-167.158503	0.181611	-166.960443	0.059471	-167.019915	64.55
14a	-166.969970	0.210193	-166.744366	0.055681	-166.800047	0
14b	-166.955745	0.209589	-166.730787	0.055532	-166.786319	36.04
14c	-166.934057	0.209292	-166.708659	0.056886	-166.765544	90.59
14d	-166.922069	0.209451	-166.696718	0.056738	-166.753456	122.32
14e	-166.953779	0.210197	-166.728209	0.056291	-166.784500	40.82
15a	-166.955191	0.209729	-166.729917	0.055996	-166.785913	0
15b	-166.938043	0.208804	-166.713782	0.055833	-166.769615	42.79
15c	-166.927288	0.209254	-166.701765	0.057389	-166.759154	70.26
15d	-166.907945	0.209692	-166.683070	0.055224	-166.738293	125.03
15e	-166.936702	0.210185	-166.711080	0.056282	-166.767362	48.71
16a	-177.539473	0.227442	-177.295023	0.058955	-177.353978	0
16b	-177.503936	0.226453	-177.260498	0.058628	-177.319126	91.50
16c	-177.526778	0.226731	-177.283184	0.058527	-177.341711	32.21
16d	-177.509612	0.228333	-177.264591	0.058475	-177.323066	81.16
16e	-177.514852	0.228168	-177.270103	0.057956	-177.328059	68.05
U1	-77.283922	0.089094	-77.187871	0.037204	-77.225075	0
U2	-77.260653	0.088678	-77.165040	0.037065	-77.202105	60.31
U3	-77.266160	0.088835	-77.170429	0.037043	-77.207472	46.22
U4	-77.254147	0.088495	-77.158750	0.036942	-77.195692	77.15
U5	-77.254146	0.088495	-77.158749	0.036942	-77.195691	77.15
U6	-77.254147	0.088495	-77.158750	0.036942	-77.195692	77.15

Примечание: Z.P.E. — энергия нулевых колебаний; E_{tot} — полная энергия; ΔH^{298} , ΔS^{298} , ΔG^{298} — расчетные величины энтальпии, энтропии и энергии Гиббса образования соединений, соответственно; $\Delta\Delta G^{298}$ — относительная энергия Гиббса, рассчитанная для урацила и каждого из производных азотистых оснований и сульфокислот. Таутомерная форма с наименьшей энергией принята за 0.

Таблица 2. Примеры результатов прогноза спектра биологической активности для дикето-таутомеров соединений 7–16

№	Pa	Pi	Эффекты (Pa>0,3)	Pa	Pi	Механизмы (Pa>0,5)	Pa	Pi	Метаболизм (Pa>0,5)	Pa	Pi	Антимишени (Pa>0,3)
7a	0.795	0.005	Antiviral	0.854	0.009	Steroid-transporting ATPase inhibitor	0.544	0.067	CYP2B6 inducer	0.374	0.033	Phosphofructokinase-1 inhibitor
	0.459	0.002	Antiviral, ophthalmic	0.697	0.003	Glyoxylate reductase inhibitor	0.533	0.009	CYP2C19 inducer			
8a	0.836	0.005	Antiviral	0.844	0.010	Steroid-transporting ATPase inhibitor	0.617	0.038	CYP2B6 inducer			
	0.338	0.022	Antiviral (Herpes)	0.664	0.050	Glutaconyl-CoA decarboxylase inhibitor	0.556	0.008	CYP2C19 inducer			
9a	0.787	0.005	Antiviral	0.791	0.015	Steroid-transporting ATPase inhibitor				0.383	0.030	Phosphofructokinase-1 inhibitor
	0.367	0.003	Antiviral, ophthalmic	0.686	0.084	Phagocyte stimulant				0.433	0.080	Hematotoxic
	0.342	0.064	Antiviral (Picornavirus)	0.655	0.017	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor				0.323	0.176	Anemia, hemolytic
10a	0.831	0.005	Antiviral	0.842	0.010	Steroid-transporting ATPase inhibitor				0.521	0.010	CYP2C19 inducer
	0.366	0.020	Antiviral (Herpes)	0.654	0.003	Glyoxylate reductase inhibitor						
	0.566	0.043	DNA directed DNA polymerase inhibitor	0.640	0.059	Glutaconyl-CoA decarboxylase inhibitor						
11a	0.754	0.006	Antiviral	0.858	0.009	Steroid-transporting ATPase inhibitor	0.527	0.074	CYP2B6 inducer			
	0.334	0.023	Antiviral (Herpes)	0.654	0.003	Glyoxylate reductase inhibitor	0.521	0.010	CYP2C19 inducer			
	0.468	0.002	Antiviral, ophthalmic	0.640	0.059	Glutaconyl-CoA decarboxylase inhibitor						
12a	0.755	0.034	Ionotropic	0.836	0.010	Steroid-transporting ATPase inhibitor	0.524	0.010	CYP2C19 inducer			
	0.733	0.008	Antiviral	0.693	0.003	Glyoxylate reductase inhibitor	0.508	0.084	CYP2B6 inducer			
13a	0.884	0.004	Antiviral	0.842	0.010	Steroid-transporting ATPase inhibitor	0.521	0.010	CYP2C19 inducer			
	0.388	0.018	Antiviral (Herpes)	0.802	0.001	Thymidine kinase 1 inhibitor						
	0.406	0.079	DNA directed DNA polymerase inhibitor	0.654	0.003	Glyoxylate reductase inhibitor						
14a	0.737	0.007	Antiviral	0.818	0.012	Steroid-transporting ATPase inhibitor	0.587	0.049	CYP2B6 inducer			
	0.440	0.002	Antiviral, ophthalmic	0.699	0.006	Nitrogenase inhibitor	0.516	0.010	CYP2C19 inducer			
	0.367	0.048	Antiviral (Picornavirus)	0.682	0.044	Glutaconyl-CoA decarboxylase inhibitor						
15a	0.753	0.006	Antiviral	0.820	0.012	Steroid-transporting ATPase inhibitor	0.519	0.010	CYP2C19 inducer			
	0.451	0.002	Antiviral, ophthalmic	0.674	0.003	Glyoxylate reductase inhibitor						
	0.354	0.056	Antiviral (Picornavirus)	0.656	0.008	Nitrogenase inhibitor						
16a	0.761	0.006	Antiviral	0.797	0.014	Steroid-transporting ATPase inhibitor				0.373	0.033	Phosphofructokinase-1 inhibitor
	0.424	0.002	Antiviral, ophthalmic	0.657	0.053	Glutaconyl-CoA decarboxylase inhibitor				0.393	0.114	Anemia, hemolytic

N-сульфопропилированных производных урацила (**7–16**) и их таутомерных форм, позволило выявить ряд закономерностей, важных как для понимания структурной динамики этих соединений, так и для их дальнейшей направленной модификации в поиске новых терапевтических агентов, в том числе — для лечения заболеваний ЦНС.

Таутомерные предпочтения в конденсированной фазе. Ключевым результатом квантово-химических расчетов является выраженное доминирование дикето-таутомера **a** для всех исследованных соединений, а также для незамещенного урацила. Относительная энергия Гиббса для таутомера **a** принята за ноль, а для форм **b** и **c** изменяется в широком диапазоне от 36 до 122 кДж/моль в зависимости от природы заместителя (табл. 1). Наиболее близкими к дикето-форме по энергии оказались таутомеры **b** (например, для **7b**: $\Delta G = 38.0$ кДж/моль, для **14b**: 36.0 кДж/моль), тогда как диенольные формы **d** и **e** значительно менее стабильны (ΔG достигает 125 кДж/моль). Полученный результат согласуется с классическими представлениями о преобладании лактамных форм пиримидинов в полярных средах и дополнительно подтверждает, что введение сульфопропильной группы в положение N1 (как в соединениях **7–13**) или N3 (для **14–16**) не меняет таутомерных предпочтений пиримидинового каркаса. Более того, полученные значения ΔG для урацила (**U1** vs **U2** — 60.3 кДж/моль, **U1** vs **U3** — 46.2 кДж/моль) хорошо коррелируют с литературными данными (разница ~11–19 ккал/моль $\approx$ 46–79 кДж/моль) [10]. Таким образом, для всех практических целей в физиологических условиях (водная среда, pH 7.4) можно ожидать, что соединения **7–16** будут находиться преимущественно в дикето-форме **a**, и именно эта форма должна рассматриваться в качестве основной при интерпретации биологических тестов и молекулярном моделировании.

Влияние заместителей на стабильность таутомеров. Хотя выявленная общая иерархия стабильности таутомеров (**a** > **b** > **c**) сохраняется для всех соединений, величины относительных энергий заметно варьируют (табл. 1). Наибольшая стабилизация кето-енольной формы **b** относительно дикето-формы наблюдается у соединения **14** ($\Delta G = 36.0$ кДж/моль) — это 6-аминопроизводное, в котором аминогруппа в положении 6 может образовывать внутримолекулярную водородную связь с карбонильной группой C4 в енольной форме. Напротив, для 5-амино- (**15**) и 5,6-диаминопроизводных (**16**) разница больше (42.8 и 91.5 кДж/моль, соответственно), что объясняется стерическими и электронными эффектами. Для галогенпроизводных (**10** — Br, **11** — Cl) форма **b** также менее стабильна, чем в незамещенном урациле ($\Delta G \sim 45$ –50 кДж/моль против 38 кДж/моль для **7b**), что указывает на дестабилизирующее влияние электроакцепторных заместителей на кето-енольный таутомер. Обращает на себя внимание соединение **9** (5-нитропроизводное): здесь разница между **9a** и **9b** составляет 38.5 кДж/моль, что сопоставимо с незамещенным урацилом.

Ранее в литературе сообщалось о сильной стабилизации диенольного таутомера в 5-нитроурациле за счет внутримолекулярной водородной связи NO...HO, приводящей к снижению разницы энергий до ~22 кДж/моль [10]. В наших расчетах для **9c** (диенольная форма C2-OH, C4-OH) $\Delta G = 67.0$ кДж/моль, что значительно выше. Наблюдаемое расхождение может быть связано с тем, что в работе [10] оценивалась полная диенольная

форма с возможной дополнительной стабилизацией, тогда как изученные нами соединения содержат лишь один енольный фрагмент. Тем не менее, полученные данные показывают, что даже сильные акцепторные заместители не меняют глобального таутомерного равновесия в конденсированной среде.

Прогноз биологической активности *in silico*: основные эффекты и их зависимость от таутомерии. Анализ спектра предсказанных активностей (табл. 2) показывает, что наиболее выраженным и воспроизводимым для большинства таутомеров является противовирусный эффект с P_a до 0.890 (для **12a**). Особого внимания заслуживает сочетание противовирусной активности с ингибированием ДНК-направленной ДНК-полимеразы, которое с высокой вероятностью прогнозируется для таутомеров **8a**, **10a**, **11a**, **12a**, **13a**, **14a** ($P_a > 0.55$). Это прямо указывает на возможный механизм действия, аналогичный известным антиметаболитам (цитарабин, идоксуридин), и позволяет рассматривать соединения рядов **14** (5-метилурацил, тимин) и **13** (бромпроизводное) как перспективные основы для разработки новых противовирусных препаратов, в том числе активных в отношении ВИЧ ($P_a > 0.8$ для **8a** и **13a**). Интересно, что для аминопроизводных **14–16** эта активность существенно ниже ($P_a < 0.6$), что, вероятно, связано, среди прочего, с изменением электронной плотности в гетероцикле и нарушением способности к образованию водородных связей с активным центром полимеразы.

Сравнение разных таутомерных форм показывает, что в исследованных сериях наиболее вероятная противовирусная активность приходится на дикето-форму **a** и в некоторых случаях на форму **c** (например, **8c** $P_a = 0.766$), тогда как форма **b** во всех случаях дает более низкие значения P_a . Это может свидетельствовать о важности сохранения двух карбонильных групп для связывания с мишенью. Для соединений **14–16** (аминопроизводные) таутомер **a** также предпочтителен, но его абсолютные величины P_a ниже. Таким образом, при планировании дальнейших исследований следует ориентироваться на дикето-форму, которая, с высокой вероятностью, и будет реально существовать в водной среде.

Помимо противовирусной активности, прогнозируются антибактериальный эффект (особенно офтальмологический, P_a до 0.648), противоопухолевое действие (P_a до 0.564) и гепариноподобная активность. Примечательно, что для таутомера **15b** предсказано лечение нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера) с механизмом ингибирования агрегации β -амилоида ($P_a = 0.442$) и антиамилоидогенный эффект ($P_a = 0.349$). Учитывая указанную выше направленность наших исследований на поиск нейропротекторов, это соединение заслуживает первоочередного экспериментального изучения в моделях болезни Альцгеймера. Однако следует иметь в виду, что **15b** является кето-енольным таутомером, относительная энергия которого на 42.8 кДж/моль выше, чем у стабильной дикето-формы **15a**. В физиологических условиях равновесная концентрация **15b** будет невелика ($\sim 10^{-7}$), что может лимитировать его фармакологический эффект. Возможно, последний может реализоваться в процессе обратимого таутомерного перехода, или же активность будет проявлять дикето-форма, а предсказание для таутомера **15b** отражает структурное сходство с активным конформером. Этот вопрос требует дополнительного изучения методами молекулярного докинга.

Анализ побочных эффектов и токсичности на основе прогноза взаимодействия с антиметаболитами и ферментами метаболизма. Для большинства соединений не ожидается ингибирования основных изоформ цитохрома P450 (CYP), однако индукция CYP2B6 и CYP2C19 предсказана для таутомеров **7a**, **8a**, **10a**, **11a**, **13a**, **14a**, **15a**, **d** (P_a 0.51–0.59). Это может приводить к лекарственным взаимодействиям при одновременном применении с субстратами этих ферментов. Кроме того, для ряда таутомеров (**9a**, **b**, **13d**, **16a**, **d**) прогнозируется гемотоксический эффект (P_a до 0.43) и гемолитическая анемия, обусловленная вероятным ингибированием фосфофруктокиназы-1. Особого внимания заслуживают таутомеры **9b**, **c**, для которых дополнительно предсказаны ингибирование ДНК-полимеразы β (P_a = 0.414) и периферическая нейропатия (P_a = 0,431). Соединения с нитрогруппой в положении 5 (**9**) следует подвергнуть тщательной токсикологической оценке. Аналогично, для таутомеров **9b**, **c** предсказан риск панкреатита (P_a ~0,48), что согласуется с известной токсичностью нитроароматических соединений.

Литература

- Mohammad R. Mohammadzadeh, Javad Azizian, Fatemeh Teimouri, Ali A. Mohammadi, Ali R. Karimi, and Esmail Tamari. Reactions of 6-aminouracils — A novel and highly efficient procedure for preparation of some new spiro pyridodipyrimidines under classical or microwave-assisted solvent-free conditions. *Can. J. Chem.* 2008; 86 (9): 925–929.
- Mohamed MS, Awad SM, Sayed AI. Synthesis of Certain Pyrimidine Derivatives as Antimicrobial Agents and Anti-Inflammatory Agents. *Molecules.* 2010; 15 (3): 1882–1890.
- Yagi K, Akimoto K, Mimori N, Miyake T, Kudo M, Arai K, Ishii S. Synthesis and insecticidal/acaricidal activity of novel 3-(2,4,6-trisubstituted phenyl)uracil derivatives. *Pest. Manage. Sci.* 2000; 56 (1): 65–73.
- Isobe Y, Tobe M, Inoue Y, Isobe M, Tsuchiya M, Hayashi H. Structure and activity relationships of novel uracil derivatives as topical anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2003; 11 (23): 4933–4940.
- Presant CA, Wolf W, Waluch V, Wiseman C, Kennedy P, Blayney D, Brechner RR. Association of Intratumoral Pharmacokinetics of Fluorouracil with Clinical Response. *Lancet.* 1994; 343: 1184–1187.
- Nahla Said M. Ibrahim, Hanan H. Kadry, Ashraf F. Zaher, Khaled O. Mohamed. Review: synthesis and anticancer activity of pyrimido[4,5-b]quinolines in the last twenty years. *Chemical Papers.* 2024; 78: 2729–2755.
- El-Kalyoubi SA, Fayed EA, Abdel-Razek AS. One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils: pyrimidodiazepines, lumazines, triazolouracil and xanthines. *Chemistry Central Journal.* 2017, 11. DOI: 10.1186/s13065-017-0294-0.
- Itoh T, Ishikawa I, Tomii Y, Mizuno Y, Ogura H, Kawahara. Syntheses of Pyrido[2,3-d] pyrimidine Nucleosides via 6-Allylamino-uridines from 6,5'-Anhydridine Derivative and Allylamines. *Heterocycles.* 1990; 30 (1): 231.
- Güney M, Çavdar H, Şentürk M, Ekinci D. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel uracil derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015; 25 (16): 3261–3263.
- Wieczorkiewicz PA; Krygowski TM; Szatylowicz H. Intramolecular Interactions in Derivatives of Uracil Tautomers. *Molecules.* 2022, 27: 7240. DOI: 10.3390/molecules27217240.
- Tsuchiya Y; Tamura T; Fujii M; Ito M. Keto-Enol Tautomer of Uracil and Thymine. *J. Phys. Chem.* 1988; 92: 1760–1765.
- Beak P; White JM. Relative Enthalpies of 1,3-Dimethyl-2,4-Pyrimidinedione, 2,4-Dimethoxypyrimidine, and 4-Methoxy-1-Methyl-2-Pyrimidinone: Estimation of the Relative Stabilities of Two Protomers of Uracil. *J. Am. Chem. Soc.* 1982; 104: 7073–7077.
- Гусев П. А., Крамарова Е. П., Тарасенко Д. В., Корлюков А. А., Романенко А. Р., Дороватовский П. В., Шмиголь Т. А., Бауков Ю. И., Негребетский Вад. В. Новые производные пропансульфонокислоты на основе пиримидиновых оснований: синтез, реакционная способность, строение. *Изв. АН. Сер. хим.* 2026; 75: 1570.
- Kramarova EP, Lyahmun DN, Tarasenko DV, Korlyukov AA, Dorovatovskii PV, Shmigol TA, Bylikin SYu, Baukov Yul, Negrebetsky VV. An expedient synthesis of a picolinamide-based betain bearing a 3-sulfonatopropyl substituent. *Mendelev Commun.* 2024; 34: 126–128. DOI: 10.1016/j.mencom.2024.01.038.
- Kramarova EP, Lyahmun DN, Tarasenko DV, Borisevich SS, Khamitov EM, Yusupova AR, Korlyukov AA, Romanenko AR, Shmigol TA, Bylikin SYu, Baukov Yul, Negrebetsky VV. Reaction of Picolinamides with Ketones Producing a New Type of Heterocyclic Salts with an Imidazolidin-4-One Ring. *Molecules.* 2023; 29: 206. DOI: 10.3390/molecules29010206.
- Borozdenko DA, Gonchar DI, Bogorodova VI, Tarasenko DV, Kramarova EP, Khovanova SS, Golubev YV, Kiseleva NM, Shmigol TA, Ezdoglian AA, Sobyatin KA, Negrebetsky VV, Baukov Yu I. The Antidepressant Activity of a Taurine-Containing Derivative of 4-Phenylpyrrolidone-2 in a Model of Chronic Unpredictable Mild Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 16564. DOI: 10.3390/ijms242316564.
- Kramarova EP, Borisevich SS, Khamitov EM, Korlyukov AA, Dorovatovskii PV, Shagina AD, Mineev KS, Tarasenko DV, Novikov RA, Lagunin AA, Boldyrev IA, Ezdoglian AA, Karpechenko NYu, Shmigol TA, Baukov Yul, Negrebetsky VV. Pyridine Carboxamides Based on Sulfobetaines: Design, Reactivity, and Biological Activity. *Molecules.* 2022; 27 (21): 7542. DOI: 10.3390/molecules27217542.
- Borozdenko DA, Shmigol TA, Ezdoglian AA, Gonchar DI, Karpechenko NY, Lyahmun DN, Shagina AD, Cherkashova EA, Namestnikova DD, Gubskiy IL, Chernysheva AA, Kiseleva NM, Negrebetsky VV, Baukov Yu I. The Effect of a New N-hetero Cycle Derivative on Behavior and Inflammation against the Background of Ischemic Stroke. *Molecules.* 2022; 27: 5488. DOI: 10.3390/molecules272175488.
- Borozdenko DA, Ezdoglian AA, Shmigol TA, Gonchar DI, Lyahmun DN, Tarasenko DV, Golubev YV, Cherkashova EA, Namestnikova DD, Gubskiy IL, Lagunin AA, Gubskiy LV,

ВЫВОДЫ

Совокупный анализ собственных экспериментальных данных и мировых тенденций в медицинской химии азотистых гетероциклов позволяет заключить, что производные урацила, в особенности содержащие сульфалкильные группировки и аминогруппы, обладают значительным и далеко не полностью раскрытым потенциалом для разработки инновационных терапевтических препаратов.

Выполненное исследование выявило зависимость между таутомерным строением *N*-сульфопропилированных урацилов и их предсказанной биологической активностью. Доминирование дикето-формы **a** в конденсированной среде упрощает интерпретацию SAR и позволяет использовать одну низкоэнергетическую конформацию для молекулярного моделирования. Прогнозы PASS указывают на ряд многообещающих активностей, особенно противовирусной и антиамилоидогенной, но требуют экспериментального подтверждения.

- Chekhonin VP, Borisevich SS, Gureev MA, Shagina AD, Kiseleva NM, Negrebetsky VV, Baukov Yu I. A Novel Phenylpyrrolidine Derivative: Synthesis and Effect on Cognitive Functions in Rats with Experimental Ischemic Stroke. *Molecules*. 2021; 26 (20): 6124. DOI: 10.3390/molecules26206124.
20. Гончар Д. И., Крамарова Е. П., Шмиголь Т. А., Тарасенко Д. В., Корлюков А. А., Лагунин А. А., Карпеченко Н. Ю., Киселева Н. М., Бауков Ю. И., Негребетский Вад. В. Замещенные п-феноксиацетилтаураты: синтез, особенности строения, биологическая активность. *Изв. АН. Сер. хим.* 2025; 74: 2907.
 21. O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison GR. Open Babel: An open chemical toolbox. *J. Cheminform.* 2011; 3: 33. DOI: 10.1186/1758-2946-3-33.
 22. Pracht P, Grimme S, Bannwarth C, Böhle F, Ehlert S, Feldmann G, Gorges J, Müller M, Neudecker T, Plett C, Spicher S, Steinbach P, Wesolowski PA, Zeller F. CREST — A program for the exploration of low-energy molecular chemical space. *The Journal of Chemical Physics*. 2024; 160: 114110. DOI: 10.1063/5.0197592.
 23. Neese F. The ORCA program system. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012; 2: 73–78. DOI: 10.1002/wcms.81.
 24. Müller M, Hansen A, Grimme S. ωB97X-3c: A composite range-separated hybrid DFT method with a molecule-optimized polarized valence double- ζ basis set. *The Journal of Chemical Physics*. 2023; 158: 014103. DOI: 10.1063/5.0133026.
 25. Caldeweyher E, Ehlert S, Hansen A, Neugebauer H, Spicher S, Bannwarth C, Grimme S. A generally applicable atomic-charge dependent London dispersion correction. *The Journal of Chemical Physics*. 2019; 150: 154122. DOI: 10.1063/1.5090222.
 26. Пороиков В. В., Филимонов Д. А., Глорозова Т. А., Лагунин А. А., Дружиловский Д. С., Рудик А. В. и др. Компьютерный прогноз спектров биологической активности органических соединений: возможности и ограничения. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2019; 12: 2143–2154. DOI: 1066-5285/19/6812-1.
 27. Lagunin AA, Goel RK, Gawande DY, Pahwa P, Glorizova TA, Dmitriev AV, Ivanov SM, Rudik AV, Konova VI, Pogodin PV, Druzhilovsky DS, Poroikov VV. Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: a critical review. *Nat. Prod. Rep.* 2014; 31 (11): 1585–1611. DOI: 10.1039/c4np00068d.
- References**
1. Mohammad R. Mohammadzadeh, Javad Azizian, Fatemeh Teimouri, Ali A. Mohammadi, Ali R. Karimi, and Esmail Tamari. Reactions of 6-aminouracils — A novel and highly efficient procedure for preparation of some new spiro pyridodipyrimidines under classical or microwave-assisted solvent-free conditions. *Can. J. Chem.* 2008; 86 (9): 925–929.
 2. Mohamed MS, Awad SM, Sayed AI. Synthesis of Certain Pyrimidine Derivatives as Antimicrobial Agents and Anti-Inflammatory Agents. *Molecules*. 2010; 15 (3): 1882–1890.
 3. Yagi K, Akimoto K, Mimori N, Miyake T, Kudo M, Arai K, Ishii S. Synthesis and insecticidal/acaricidal activity of novel 3-(2,4,6-trisubstituted phenyl)uracil derivatives. *Pest. Manage. Sci.* 2000; 56 (1): 65–73.
 4. Isobe Y, Tobe M, Inoue Y, Isobe M, Tsuchiya M, Hayashi H. Structure and activity relationships of novel uracil derivatives as topical anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2003; 11 (23): 4933–4940.
 5. Presant CA, Wolf W, Waluch V, Wiseman C, Kennedy P, Blayney D, Brechner RR. Association of Intratumoral Pharmacokinetics of Fluorouracil with Clinical Response. *Lancet*. 1994; 343: 1184–1187.
 6. Nahla Said M. Ibrahim, Hanan H. Kadry, Ashraf F. Zaher, Khaled O. Mohamed. Review: synthesis and anticancer activity of pyrimido[4,5-b]quinolines in the last twenty years. *Chemical Papers*. 2024; 78: 2729–2755.
 7. El-Kalyoubi SA, Fayed EA, Abdel-Razek AS. One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils: pyrimidodiazepines, lumazines, triazolouracil and xanthines. *Chemistry Central Journal*. 2017, 11. DOI: 10.1186/s13065-017-0294-0.
 8. Itoh T, Ishikawa I, Tomii Y, Mizuno Y, Ogura H, Kawahara. Syntheses of Pyrido[2,3-d] pyrimidine Nucleosides via 6-Allylaminouridines from 6,5'-Anhydroidine Derivative and Allylamines. *Heterocycles*. 1990; 30 (1): 231.
 9. Güney M, Çavdar H, Şentürk M, Ekinci D. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel uracil derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015; 25 (16): 3261–3263.
 10. Wiczorkiewicz PA; Krygowski TM; Szatylowicz H. Intramolecular Interactions in Derivatives of Uracil Tautomers. *Molecules*. 2022; 27: 7240. DOI: 10.3390/molecules27217240.
 11. Tsuchiya Y; Tamura T; Fujii M; Ito M. Keto-Enol Tautomer of Uracil and Thymine. *J. Phys. Chem.* 1988; 92: 1760–1765.
 12. Beak P; White JM. Relative Enthalpies of 1,3-Dimethyl-2,4-Pyrimidinedione, 2,4-Dimethoxypyrimidine, and 4-Methoxy-1-Methyl-1-2-Pyrimidinone: Estimation of the Relative Stabilities of Two Protomers of Uracil. *J. Am. Chem. Soc.* 1982; 104: 7073–7077.
 13. Gusev RA, Kramarova EP, Tarasenko DV, Korlyukov AA, Romanenko AR, Dorovatovskii PV, Shmigol TA, Baukov Yul, Negrebetsky VV. Novyye proizvodnyye propansul'fokisloty na osnove pirimidinovykh osnovaniy: sintez, reaktsionnaya sposobnost', stroyeniye. *Russian Chemical Bulletin*. 2026; 75: 1570. Russian.
 14. Kramarova EP, Lyahmun DN, Tarasenko DV, Korlyukov AA, Dorovatovskii PV, Shmigol TA, Bylikin SYu, Baukov Yul, Negrebetsky VV. An expedient synthesis of a picolinamide-based betain bearing a 3-sulfonatopropyl substituent. *Mendelev Commun.* 2024; 34: 126–128. DOI: 10.1016/j.mencom.2024.01.038.
 15. Kramarova EP, Lyahmun DN, Tarasenko DV, Borisevich SS, Khamitov EM, Yusupova AR, Korlyukov AA, Romanenko AR, Shmigol TA, Bylikin SYu, Baukov Yul, Negrebetsky VV. Reaction of Picolinamides with Ketones Producing a New Type of Heterocyclic Salts with an Imidazolidin-4-One Ring. *Molecules*. 2023; 29: 206. DOI: 10.3390/molecules29010206.
 16. Borozdenko DA, Gonchar DI, Bogorodova VI, Tarasenko DV, Kramarova EP, Khovanova SS, Golubev YV, Kiseleva NM, Shmigol TA, Ezdoglian AA, Sobyenin KA, Negrebetsky VV, Baukov Yu I. The Antidepressant Activity of a Taurine-Containing Derivative of 4-Phenylpyrrolidone-2 in a Model of Chronic Unpredictable Mild Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 16564. DOI: 10.3390/ijms242316564.
 17. Kramarova EP, Borisevich SS, Khamitov EM, Korlyukov AA, Dorovatovskii PV, Shagina AD, Mineev KS, Tarasenko DV, Novikov RA, Lagunin AA, Boldyrev IA, Ezdoglian AA, Karpechenko NYu, Shmigol TA, Baukov Yul, Negrebetsky VV. Pyridine Carboxamides Based on Sulfobetaines: Design, Reactivity, and Biological Activity. *Molecules*. 2022; 27 (21): 7542. DOI: 10.3390/molecules27217542.
 18. Borozdenko DA, Shmigol TA, Ezdoglian AA, Gonchar DI, Karpechenko NY, Lyahmun DN, Shagina AD, Cherkashova EA, Namestnikova DD, Gubskiy IL, Chernysheva AA, Kiseleva NM, Negrebetsky VV, Baukov Yu I. The Effect of a New N-hetero Cycle Derivative on Behavior and Inflammation against the Background of Ischemic Stroke. *Molecules*. 2022; 27: 5488. DOI: 10.3390/molecules27175488.
 19. Borozdenko DA, Ezdoglian AA, Shmigol TA, Gonchar DI, Lyahmun DN, Tarasenko DV, Golubev YV, Cherkashova EA, Namestnikova DD, Gubskiy IL, Lagunin AA, Gubsky LV, Chekhonin VP, Borisevich SS, Gureev MA, Shagina AD, Kiseleva NM, Negrebetsky VV, Baukov Yu I. A Novel Phenylpyrrolidine Derivative: Synthesis and Effect on Cognitive Functions in Rats with Experimental Ischemic Stroke. *Molecules*. 2021; 26 (20): 6124. DOI: 10.3390/molecules26206124.

20. Gonchar DI, Kramarova EP, Shmigol TA, Tarasenko DV, Korlyukov AA, Lagunin AA, Karpechenko NYu, Kiseleva NM, Baukov Yul, Negrebetsky VV. Zameshchennyye n-fenoksiatsetilauraty: sintez, osobennosti stroyeniya, biologicheskaya aktivnost' Russ. Chem. Bull. 2025; 74: 2907 Russian.
21. O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison GR. Open Babel: An open chemical toolbox. J. Cheminform. 2011; 3: 33. DOI: 10.1186/1758-2946-3-33.
22. Pracht P, Grimme S, Bannwarth C, Bohle F, Ehlert S, Feldmann G, Gorges J, Müller M, Neudecker T, Plett C, Spicher S, Steinbach P, Wesotowski PA, Zeller F. CREST — A program for the exploration of low-energy molecular chemical space. The Journal of Chemical Physics. 2024; 160: 114110. DOI: <https://doi.org/10.1063/5.0197592>.
23. Neese F. The ORCA program system. WIREs Comput. Mol. Sci. 2012, 2: 73–78. DOI: 10.1002/wcms.81.
24. Müller M, Hansen A, Grimme S. ω B97X-3c: A composite range-separated hybrid DFT method with a molecule-optimized polarized valence double- ζ basis set. The Journal of Chemical Physics. 2023; 158: 014103. DOI: 10.1063/5.0133026.
25. Caldeweyher E, Ehlert S, Hansen A, Neugebauer H, Spicher S, Bannwarth C, Grimme S. A generally applicable atomic-charge dependent London dispersion correction. The Journal of Chemical Physics. 2019; 150: 154122. DOI: 10.1063/1.5090222.
26. Poroikov VV, Filimonov DA, Glorizova TA, Lagunin AA, Druzhilovskiy DS, Stolbov LA, Dmitriev AV, Tarasova OA, Ivanov SM, Pogodin PV. Komp'yuternyy prognoz spektrov biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soyedineniy: vozmozhnosti i ogranicheniya. Russian Chemical Bulletin. 2019; 68 (12): 2143–2154. DOI: 10.1007/s11172-019-2683-0. Russian.
27. Lagunin AA, Goel RK, Gawande DY, Pahwa P, Glorizova TA, Dmitriev AV, Ivanov SM, Rudik AV, Konova VI, Pogodin PV, Druzhilovsky DS, Poroikov VV. Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: a critical review. Nat. Prod. Rep. 2014; 31 (11): 1585–1611. DOI: 10.1039/c4np00068d.

ПРИМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В МЕДИЦИНЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е. В. Калинин¹ ✉, П. А. Чечина², С. А. Ермолаева^{1,3}¹ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия³ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

Факторы роста — это молекулы, которые управляют делением, созреванием, передвижением и выживанием клеток. В обзоре рассмотрены девять основных групп таких молекул и их использование в медицине. Наибольшее свидетельство в пользу медицинского применения получено для факторов роста EGF (эпидермальный фактор роста), PDGF (фактор роста тромбоцитов) и FGF (фактор роста фибробластов), которые используют при лечении длительно незаживающих ран, особенно у пациентов с сахарным диабетом. Согласно недавним обобщающим исследованиям, EGF показывает лучшие результаты по скорости заживления и полному закрытию ран. В России зарегистрирован препарат на основе EGF (Эберпрот-П®), который входит в официальные врачебные рекомендации. В других странах применяются аналоги на основе PDGF, FGF, NGF и белков для восстановления костной ткани. Также обсуждаются главные сложности: доставка этих молекул в нужное место, безопасность их длительного применения и почему нужны более масштабные исследования. Рассмотрены новые подходы — поиск веществ, способных заменить природные факторы роста, и комбинированное лечение. Отдельно затронута роль этих сигнальных систем в развитии опухолей и создании противораковых препаратов.

Ключевые слова: факторы роста, регенеративная медицина, сигнальные пути, рецепторные тирозинкиназы

Вклад авторов: П. А. Чечина — сбор и анализ литературы; Е. В. Калинин — сбор и анализ литературы, подготовка рукописи; С. А. Ермолаева — подготовка рукописи.

Финансирование: грант РНФ 24-45-20006.

✉ **Для корреспонденции:** Егор Валерьевич Калинин
Ул. Гамалеи, д. 18, г. Москва, 123098, Россия; kalinin.egor@bk.ru

Статья поступила: 29.05.2026 **Статья принята к печати:** 11.06.2026 **Опубликована онлайн:** 21.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.012

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/>).

GROWTH FACTORS IN MEDICINE: CURRENT TRENDS AND FUTURE PROSPECTS

Kalinin EV¹ ✉, Chechina PA², Ermolaeva SA^{1,3}¹ The Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia² Sechenov University, Moscow, Russia³ BV Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Growth factors (GFs) are molecules that regulate cellular proliferation, differentiation, migration and survival. The review delves into nine basic families of the molecules and how they are utilized in medicine. The most substantial clinical evidence supporting medical applications has been established for EGF (epidermal growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), and FGF (fibroblast growth factor), which are primarily indicated for the treatment of chronic, non-healing wounds, particularly in patients with diabetes mellitus. Data from recent systematic overviews indicate that EGF yields the highest efficacy in terms of healing rate and complete wound closure. In Russia, an EGF-based pharmaceutical agent (Heberprot-P®) has obtained regulatory approval. It is officially included in national medical recommendations. Globally, approved pharmaceutical analogs incorporating PDGF, FGF, NGF, and proteins are employed to promote bone tissue regeneration. Furthermore, key limitations are addressed: precise delivery of these molecules to target tissues, safety of chronic utilization, and a critical need for further extensive investigations. Novel approaches are explored, such as the screening for substances capable of substituting natural growth factors, as well as combined therapies. The role of these signaling systems in tumorigenesis and development of anti-cancer drugs is also discussed.

Keywords: growth factors, regenerative medicine, signaling pathways, receptor tyrosine kinase

Author contribution: Chechina PA — collection and analysis of literature; Kalinin EV — collection and analysis of literature, preparation of the manuscript; Ermolaeva SA — preparation of the manuscript.

Financing: funding from the Russian Scientific Fund 24-45-20006.

✉ **Correspondence should be addressed:** Egor V Kalinin
Gamalei St., 18, Moscow, 123098, Russia; kalinin.egor@bk.ru

Received: 29.05.2026 **Accepted:** 11.06.2026 **Published online:** 21.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.012

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/>).

Факторы роста представляют собой обширную и разнородную группу сигнальных молекул, регулирующих фундаментальные клеточные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, миграцию и выживание. Являясь ключевыми компонентами межклеточной коммуникации, они играют критическую роль в эмбриональном развитии, поддержании тканевого гомеостаза, а также в процессах регенерации и репарации поврежденных тканей. Реализуя свое действие через связывание со специфическими мембранными рецепторами, факторы роста активируют внутриклеточные сигнальные каскады, определяющие клеточный ответ, который варьирует в зависимости от типа ткани и физиологического состояния организма.

За последние десятилетия накоплен значительный объем данных о молекулярных механизмах действия факторов роста, что послужило основой для их активного внедрения в клиническую практику. Сегодня препараты на основе факторов роста или терапевтические подходы, направленные на стимуляцию их локального высвобождения, применяются в регенеративной медицине, лечении хронических ран, ортопедии, стоматологии, офтальмологии, косметологии и других направлениях.

Систематизация факторов роста основана на их структурных особенностях и типах рецепторов, с которыми они взаимодействуют. В соответствии с этим выделяют девять основных семейств.

1. Семейство эпидермального фактора роста (EGF).
2. Семейство фибробластных факторов роста (FGF).
3. Семейство тромбоцитарного фактора роста (PDGF).
4. Семейство фактора роста нервов (NGF).
5. Семейство сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).
6. Суперсемейство трансформирующего фактора роста β (TGF- β), включая костные морфогенетические белки (BMP).
7. Семейство инсулиноподобных факторов роста (IGF).
8. Семейство факторов роста гепатоцитов (HGF).
9. Семейство гемопоэтических факторов роста.

Каждый фактор роста взаимодействует с определенным типом клеточного рецептора, преимущественно относящегося к семейству рецепторных тирозинкиназ, что обеспечивает специфичность передачи сигнала и последующего клеточного ответа [1]. В регенеративной медицине и ортопедии наибольшее применение получили факторы роста семейств EGF, FGF, PDGF, BMP и VEGF, регулирующие процессы клеточной пролиферации, ангиогенеза, миграции и дифференцировки клеток.

СЕМЕЙСТВО EGF И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

EGF содержит консервативный EGF-подобный домен, необходимый для связывания с рецептором эпидермального роста EGFR (HER1/ErbB1) — одноцепочечным трансмембранным рецептором, обладающим тирозинкиназной активностью [2]. Активация EGFR запускает каскады внутриклеточных сигнальных путей, включая ERK/MAPK (Ras-ERK), PI3K/Akt/mTOR, PLC- γ 1-PKC и JAK-STAT, что в конечном счете стимулирует пролиферацию кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток и увеличивает выработку фибронектина [3].

Понимание молекулярных механизмов действия EGF и его ключевой роли в регуляции пролиферации, миграции и дифференцировки клеток послужило основанием для изучения его терапевтического потенциала. Первое

клиническое исследование топической лекарственной формы EGF, предназначенной для стимуляции регенерации тканей, было проведено в США в 1989 г. В дальнейшем были изучены различные пути введения рекомбинантного EGF, включая внутривенный, пероральный и ректальный, что значительно расширило представления о его потенциальном терапевтическом применении [4].

В настоящее время основными направлениями применения EGF в регенеративной медицине являются лечение острых и хронических ран различной этиологии, включая травматические и послеоперационные повреждения, ожоги, пролежни, диабетические язвы, язвенные поражения слизистых оболочек, мукозит полости рта, перфорации барабанной перепонки, а также коррекция алопеции и лучевого или химиотерапевтического дерматита [5]. В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрирован только один лекарственный препарат на основе факторов роста — Эберпрот-П® (Heberprot-P). Препарат представляет собой рекомбинантный человеческий EGF, продуцируемый штаммом дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Эберпрот-П® применяется в составе комплексной терапии синдрома диабетической стопы у пациентов с глубокими длительно незаживающими нейропатическими и нейроишемическими ранами, достигаями сухожилий, суставов или костной ткани, с целью стимуляции заживления [6]. Препарат включен в действующие клинические рекомендации Минздрава России по ведению пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов как средство адъювантной терапии синдрома диабетической стопы. Препарат рекомендуется для стимуляции заживления глубоких язвенных дефектов после хирургической обработки раны и купирования инфекционного процесса [7].

Эффективность EGF при лечении диабетических язв подтверждается данными недавних систематических обзоров и сетевых метаанализов. Так, исследование, включившее 51 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с участием 3401 пациента, показало, что EGF, PDGF и обогащенная тромбоцитами плазма (PRP) значительно улучшают скорость заживления по сравнению со стандартной терапией. Согласно рейтингу эффективности, EGF занял первое место по скорости заживления ран, а также показал высокую эффективность в сокращении времени заживления. Другой сетевой метаанализ подтвердил, что EGF является наиболее эффективным фактором роста для повышения частоты полной эпителизации трофических язв.

В рандомизированном клиническом исследовании препарата Эберпрот-П® частота полной эпителизации трофических язв повысилась к 8-й неделе с 6,7 до 63,3% ($p < 0,00001$), а доля пациентов с размером дефекта менее 1 см² к 12-й неделе увеличилась с 46,7 до 80% ($p = 0,0326$) [8]. В обсервационном исследовании высоких ампутаций и онкологических заболеваний не зарегистрировано, частота рецидивов составила 5,8%, при этом большинство нежелательных явлений были легкими, а причинно-следственная связь серьезных осложнений с терапией не была установлена [9].

СЕМЕЙСТВО FGF И ЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Факторы роста семейства FGF связываются с рецепторами FGFR1–FGFR4 (рецепторные тирозинкиназы) в комплексе с гепарансульфатом, активируя преимущественно

сигнальные пути RAS/MAPK (ERK), PI3K/AKT, PLC γ и STAT, что приводит к стимуляции пролиферации, миграции, выживания и дифференцировки клеток, а также ангиогенеза и регенерации тканей [10]. Представитель семейства — bFGF — является мощным митогеном для фибробластов и эндотелиальных клеток и преимущественно используется в Японии для стимуляции заживления ожоговых, хронических и свежих ран. В России проводится клиническое исследование препарата Трафермин — рекомбинантного bFGF для лечения пациентов с ожоговой раной, требующей проведения аутодермопластики [11]. В Европе и США одобрен препарат KERIVANCE® (palifermin) — человеческий фактор роста кератиноцитов (KGF), полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК в системе *E. coli*. Было показано, что он снижает частоту и продолжительность тяжелого мукозита полости рта [1, 13–15]. Однако в Европейском союзе регистрационное удостоверение на палифермин было отозвано по коммерческим причинам, хотя в США он остается доступным.

В последние годы появляются новые данные об эффективности FGF в других областях. В стоматологии, например, рекомбинантный человеческий FGF-2 (rhFGF-2) изучается как средство для регенерации пародонта. РКИ показало, что через 12 месяцев после применения rhFGF-2 (как отдельно, так и в комбинации с аутогенным костным трансплантатом) наблюдались статистически значимое улучшение клинического уровня прикрепления и заполнение костных дефектов. При этом комбинированная терапия привела к наибольшему заполнению костного дефекта (в среднем на 2,6 мм по сравнению с 1,2 мм в группе только с аутокостью), хотя различия в улучшении клинического уровня прикрепления между группами не были статистически значимыми. Эти данные свидетельствуют о том, что FGF-2 способствует регенерации твердых тканей пародонта, что открывает новые перспективы в лечении тяжелого пародонтита.

СЕМЕЙСТВО PDGF И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

PDGF взаимодействует с рецепторами PDGFR α/β , активируя каскады RAS/MAPK, PI3K/AKT и PLC γ , что индуцирует хемотаксис и пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток, а также синтез компонентов внеклеточного матрикса. Благодаря этим свойствам PDGF нашел применение в качестве терапевтического средства в ортопедии и регенеративной медицине [3]. На территории США, Европы и ряде других стран одобрено несколько препаратов на основе человеческого рекомбинантного PDGF: препарат Regranex® для лечения ран при синдроме диабетической стопы, а также костные graftы, содержащие ростовой фактор, — Augment® и GEM 21S® [1]. Согласно недавнему метаанализу, PDGF значительно уменьшает площадь язв при диабетической стопе и имеет благоприятный профиль безопасности.

КОСТНЫЕ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ БЕЛКИ (BMP) В ИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

В инженерии костной ткани также используют костные graftы и импланты, содержащие BMP. Костные морфогенетические белки — представители суперсемейства TGF- β — связываются с рецепторами BMPR-I (ALK2/3/6)

и BMPR-II (серин/треонинкиназные рецепторы), активируя преимущественно канонический путь SMAD1/5/8–SMAD4, а также неканонические каскады p38 MAPK, ERK, JNK и PI3K/AKT, что стимулирует остеогенную и хондрогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, образование костной ткани и регенерацию [12]. В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии активно изучаются методы улучшения остеоинтеграции и костной регенерации с использованием концентратов факторов роста, получаемых из аутологичной крови пациента (PRP, PRF, CGF). Систематический обзор показал, что применение этих концентратов в сочетании с костными трансплантатами при операции синус-лифтинга способствует ранней васкуляризации, уменьшает воспаление и ускоряет заживление, улучшая качество формируемой костной ткани.

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ (NGF)

Фактор роста нервов (NGF) взаимодействует преимущественно с высокоаффинной рецепторной тирозинкиназой TrkA, а также с низкоаффинным рецептором p75NTR, активируя сигнальные пути RAS/MAPK (ERK), PI3K/AKT и PLC γ , что обеспечивает выживание, рост, дифференцировку и регенерацию нейронов, а также способствует восстановлению иннервации и репарации тканей. Препарат Oxervate® (Cenegermin) на основе рекомбинантного NGF способствует поддержанию иннервации и целостности роговицы при нейротрофическом кератите [13]. Исследования также изучают применение других факторов роста, например, плацентарного фактора роста (PIGF), для лечения периферических нервных повреждений, и в настоящее время проводятся клинические испытания, оценивающие эффективность инъекций PIG F.

СЕМЕЙСТВО IGF И ЕГО РОЛЬ

IGF-1 участвует в регуляции множества физиологических процессов и систем организма, включая костную ткань (остеогенез, ремоделирование и минерализацию), мышечную систему (рост и поддержание мышечной массы), кожу и эпителий (реэпителизация и восстановление барьерных тканей), соединительную ткань (активация фибробластов и синтез внеклеточного матрикса), а также гемопоэтическую систему (регуляция костномозговой ниши и стволовых клеток), реализуя эффекты преимущественно через IGF1R-зависимые сигнальные пути: PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK (ERK) [1, 3, 14]. Несмотря на более широкий потенциальный спектр биологических эффектов, рекомбинантный IGF-1 — Increlex® (mecasermin) — применяется в клинической практике исключительно как заместительная терапия при тяжелом первичном дефиците IGF-1, включая пациентов с синдромом нечувствительности к гормону роста (Ларон-синдром) или с делецией гена гормона роста [1]. На данный момент в России проводят изучение безопасности и фармакокинетики препарата на основе механозависимого фактора роста (MGF) из семейства IGF. Исследование ведется на здоровых добровольцах. Препарат получен с применением технологии рекомбинантной ДНК в *Saccharomyces cerevisiae* [15]. MGF — изоформа инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), не имеет отдельного специфического рецептора и реализует эффекты преимущественно через IGF-1R

Таблица. Сравнительная характеристика основных факторов роста по рецепторам, сигнальным путям и клиническому применению

Фактор роста	Рецепторы / Сигнальные пути	Основные биологические эффекты	Клиническое применение	Примеры препаратов
EGF (Эпидермальный фактор роста)	EGFR (HER1/ErbB1) — тирозинкиназа	Стимуляция пролиферации кератиноцитов, фибробластов, эндотелиоцитов; увеличение синтеза фибронектина [3]	Лечение хронических ран (диабетические язвы, пролежни, ожоги), мукозитов, алопеции, лучевых дерматитов [5]	Эберпрот-П® (РФ) — рекомбинантный EGF [6]
	пути: ERK/MAPK (Ras-ERK), PI3K/Akt/mTOR, PLC-γ1-PKC, JAK-STAT [2,3]			Heberprot-P (Куба)
FGF (Фибробластные факторы роста)	FGFR1–FGFR4 (тирозинкиназы) + гепарансульфат	Пролиферация, миграция и дифференцировка клеток; ангиогенез; регенерация тканей [10]	Заживление ожогов, хронических и свежих ран; мукозит полости рта (палифермин) [1]	Трафермин (РФ, bFGF, клинические исследования) [11]
	пути: RAS/MAPK (ERK), PI3K/AKT, PLCγ, STAT [10]			KEIVANCE® (палифермин, США/Европа) [1]
PDGF (Тромбоцитарный фактор роста)	PDGFRα/β (тирозинкиназы)	Хемотаксис и пролиферация фибробластов и гладкомышечных клеток; синтез внеклеточного матрикса [3]	Лечение диабетических язв стопы; ортопедия (костные графты) [1]	Regranex® (США/Европа, гель) [1]
	пути: RAS/MAPK, PI3K/AKT, PLCγ [3]			Augment®, GEM 21S® (костные графты) [1]
NGF (Фактор роста нервов)	TrkA (высокоаффинная тирозинкиназа), p75NTR (низкоаффинный)	Выживание, рост, дифференцировка нейронов; регенерация нервов; поддержание иннервации тканей [13]	Нейротрофический кератит (поражение роговицы) [13]	Oxervate® (Cenegermin, рекомбинантный NGF) [13]
	пути: RAS/MAPK (ERK), PI3K/AKT, PLCγ [13]			
VEGF (Сосудистый эндотелиальный фактор роста)	VEGFR1–3 (тирозинкиназы)	Ангиогенез, неоваскуляризация; повышение сосудистой проницаемости; формирование грануляционной ткани [19]	Клиническое применение ограничено (доклинические исследования — остеогенез, ангиогенез) [20]	Препараты не одобрены как факторы роста; используются ингибиторы VEGF в онкологии
	пути: PLCγ/PKC/MAPK, PI3K/AKT, Src [19]			
TGF-β / BMPs (Трансформирующий фактор роста β / Костные морфогенетические белки)	BMPI (ALK2/3/6), BMPRII (серин/треонинкиназы)	Остеогенная и хондрогенная дифференцировка МСК; образование костной ткани и регенерация [12]	Инженерия костной ткани; костные графты и импланты [1]	BMP-содержащие костные графты (Augment®, GEM 21S®)
	пути: канонический SMAD1/5/8–SMAD4, неканонические p38 MAPK, ERK, JNK, PI3K/AKT [12]			
IGF (Инсулиноподобные факторы роста)	IGF1R (тирозинкиназа)	Остеогенез, рост мышц, реэпителизация, синтез внеклеточного матрикса, регуляция гемопоэза [1,3,14]	Заместительная терапия при тяжелом дефиците IGF-1 (Ларон-синдром) [1]	Increlex® (меказермин, США/Европа) [1]
	пути: PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK (ERK) [1,3,14]		РФ — клинические исследования MGF [15]	MGF (РФ, в разработке) [15]
HGF (Фактор роста гепатоцитов)	c-Met (тирозинкиназа)	Пролиферация гепатоцитов, ангиогенез, морфогенез, регенерация печени и почек	Изучается в регенеративной медицине (печень, почки); бактериальные агонисты HGF — в доклинических исследованиях [21, 25–26]	Препараты не зарегистрированы (все в стадии исследований)
	пути: MAPK, PI3K/AKT, STAT			
Гемопоэтические факторы (EPO, G-CSF, GM-CSF, TPO)	Цитокиновые рецепторы (EPOR, G-CSFR, GM-CSFR, MPL);	Регуляция эритропоэза, гранулоцитопоэза, мегакариоцитопоэза; мобилизация ГСК из костного мозга [16,17]	Анемии (эритропоэтин), тромбоцитопения (тромбопоэтин), нейтропения (G-CSF) [1,18]	EPOGEN®/PROCIT® (эритропоэтин, США), NeoRecormon® (Европа) [1]
	пути: JAK2/STAT, PI3K/AKT, MAPK/ERK [16,17]			Tebiao® (тромбопоэтин, Китай) [18]

(рецептор тирозинкиназы) с активацией сигнальных каскадов PI3K/Akt, MAPK/ERK и RhoA-YAP, что приводит к усилению миграции хондроцитов, синтеза внеклеточного матрикса, подавлению воспаления и частичной регуляции репарации хрящевой ткани при механическом повреждении [12].

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА

Гемопоэтические факторы роста (EPO, G-CSF, GM-CSF, TPO) связываются с цитокиновыми рецепторами (EPOR, G-CSFR, GM-CSFR, MPL), активируя преимущественно сигнальные пути JAK2/STAT, а также PI3K/AKT и MAPK/ERK, что обеспечивает регуляцию эритропоэза, гранулоцитопоэза, мегакариоцитопоэза и мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь [16, 17]. В настоящее время клиническое применение гемопоэтических факторов роста сосредоточено преимущественно на лечении нарушений гемопоэза: препараты рекомбинантного эритропоэтина (EPOGEN/PROCIT®, США; NeoRecormon®, Европа) [1] используются для терапии анемий различного генеза, тогда как рекомбинантный тромбопоэтин (Tebiao®, Китай) применяется для стимуляции тромбоцитопоэза при химиотерапевтически индуцированной и иммунной тромбоцитопении [18].

СЕМЕЙСТВО VEGF И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

Факторы семейства VEGF связываются с рецепторными тирозинкиназами VEGFR1-3, активируя сигнальные пути PLCγ/PKC/MAPK, PI3K/AKT и Src, что индуцирует ангиогенез, неоваскуляризацию ишемизированных тканей, повышает сосудистую проницаемость и способствует формированию грануляционной ткани и заживлению ран [19]. Несмотря на то что в доклинических исследованиях обсуждается применение VEGF для стимуляции ангиогенеза и остеогенеза, его клиническое использование в качестве терапевтического фактора роста в настоящее время остается ограниченным [20]. Однако сетевой метаанализ показал, что VEGF занимает второе место по эффективности в стимуляции заживления диабетических язв, уступая лишь EGF.

ФАКТОР РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ (HGF)

Фактор роста гепатоцитов (HGF) связывается с рецепторной тирозинкиназой c-Met, активируя сигнальные пути RAS/MAPK, PI3K/AKT, Wnt/β-катенин и JAK/STAT, что индуцирует пролиферацию, миграцию и выживание гепатоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток,

стимулирует ангиогенез, морфогенез и регенерацию печени, почек и легких, а также способствует заживлению ран и уменьшению фиброза [1,21]. Несмотря на широкий спектр потенциальных терапевтических эффектов, клиническое использование рекомбинантного HGF в настоящее время остается ограниченным, в том числе из-за короткого времени полураспада, и в основном сосредоточено на лечении заболеваний печени и почек, а также на разработке ингибиторов c-Met в онкологии [1, 22].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ И НОВЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ФАКТОРОВ РОСТА

Понимание молекулярных механизмов передачи сигнала через рецепторы факторов роста и их нижележащие сигнальные каскады стало основой для разработки таргетных препаратов — моноклональных антител и низкомолекулярных ингибиторов рецепторных тирозинкиназ — для лечения онкологических заболеваний. Моноклональные антитела конкурентно блокируют связывание лиганда с внеклеточным доменом рецептора, а низкомолекулярные ингибиторы связываются с АТФ-связывающим участком внутриклеточного тирозинкиназного домена, предотвращая активацию сигнальных каскадов. Широкое распространение получила анти-VEGF- и анти-EGFR-терапия [1, 22].

Также активно изучается биологическая активность бактериальных, растительных и синтетических агонистов рецепторов ростовых факторов [21–24], что может открыть новые пути для модуляции сигнальных путей факторов роста в терапевтических целях. Например, данные, полученные в том числе в ходе наших исследований [21, 25–26], демонстрируют, что бактериальный агонист HGF-рецептора белок интерналин В (InlB) патогена *Listeria monocytogenes* способен имитировать активность HGF и стимулировать пролиферацию гепатоцитов, ускоряя регенерацию печени на модели частичной гепатэктомии у крыс [21]. Сравнительная характеристика факторов роста представлена в таблице.

Таким образом, факторы роста представляют собой многообещающий инструмент в современной медицине. Накопленные данные подтверждают их высокую эффективность в лечении хронических ран, особенно диабетических язв, где EGF, PDGF демонстрируют наилучшие результаты. Расширение знаний о молекулярных механизмах действия и появление новых клинических данных, в том числе из недавних метаанализов и РКИ, способствуют разработке новых терапевтических стратегий и расширению показаний к применению факторов роста в различных областях медицины.

Литература

1. Tu Y, Li B, Zheng S, Qu G, Li M, Li S, et al. Growth factor applications and clinical translation: advances and challenges. *Ann Med*. 2026; 58(1).
2. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017; 9(5): 52.
3. Park J, Hwang S, Yoon IS. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules*. 2017; 22(8): 1259.
4. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice — a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J*. 2009; 6(5): 331–46.
5. Miller-Kobisher B, Suárez-Vega D, Velazco de Maldonado G. Epidermal growth factor in aesthetics and regenerative medicine: Systematic review. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021; 14(2): 137–46.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Эберпрот-П®. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_

- v2.aspx?routingGuid=e622e824-be34-405b-93e4-c80f60757fd6. (дата обращения: 20.07.2026)
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. (дата обращения: 20.07.2026)
 - Черноморец Н. В., Чур Н. Н., Кондратенко Г. Г., Шкода М. В., Ярошевич Н. А., Козик Ю. П. Эффективность и безопасность препарата Эберпрот-п в лечении трофических язв при сахарном диабете. Медицинский журнал. 2018; 2(64): 128–32.
 - Zaitseva EL, Zhilyaev VM, Galstyan GR. Long-term Follow-up of treatment of chronic foot wounds with recombinant human epidermal growth factor in patients with different complications of diabetes mellitus. *Diabetes Mellit*. 2021; 23(6): 532–40.
 - Prudovsky I. Cellular Mechanisms of FGF-Stimulated Tissue Repair. *Cells*. 2021; 10(7): 1830.
 - Министерство здравоохранения Российской Федерации. Реестр разрешений на проведение клинических исследований. Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/CIPermissionReg.aspx>. (дата обращения: 20.07.2026)
 - Liu Y, Duan M, Zhang D & Xie J. The role of mechano growth factor in chondrocytes and cartilage defects: a concise review. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2023; 55(5): 701–12.
 - Issa S, Fayoud H, Shaimardanova A, Sufianov A, Sufianova G, Solovyeva V, et al. Growth Factors and Their Application in the Therapy of Hereditary Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines*. 2024; 12(8): 1906.
 - Xu M, Cao H, Wu L. The application of growth factors in bone tissue engineering delivery systems and collaborative innovation strategies. *Ann Med*. 2026; 58(1).
 - Акопьян В. Б., Ступин А. Ю., Хабенский Б. М., Сергеева А. В., Мордвинова Е. М. Способ получения механозависимого фактора роста человека. Патент RU2523908C2. Россия. 2012 Jul 10.
 - Kumar A, Taghi Khani A, Sanchez Ortiz A & Swaminathan S. GM-CSF: A Double-Edged Sword in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022; 13.
 - Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*. 2018; 27(12): 1984–2009.
 - Cai X, Fu H, Zhao X, Lu J, Jiang Q, Chang Y, et al. Switching between eltrombopag and recombinant human thrombopoietin in patients with immune thrombocytopenia: an observational study. *Chin Med J (Engl)*. 2022; 135(19): 2344–50.
 - Chandra P, Faizan M, Porwal M, Sharma H & Sachan N. An Overview and Review of Growth Factors in Wound Healing: Emerging Trends and Innovations. *Curr Diabetes Rev*. 2026; 22(1).
 - Grosso A, Lunger A, Burger MG, Briquez PS, Mai F, Hubbell JA, et al. VEGF dose controls the coupling of angiogenesis and osteogenesis in engineered bone. *npj Regen Med*. 2023; 8(1): 15.
 - Kalinin EV, Chalenko YM, Sysolyatina EV, Midiber KY, Gusarov AM, Kechko OI, et al. Bacterial hepatocyte growth factor receptor agonist stimulates hepatocyte proliferation and accelerates liver regeneration in a partial hepatectomy rat model. *Drug Dev Res*. 2021; 82(1): 123–32.
 - Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang MZ, Harris RC. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiol Rev*. 2016; 96(3): 1025–69.
 - Jia Y, Guan Z, Liu C, Huang M, Li J, Feng J et al. *Staphylococcus aureus* β -hemolysin causes skin inflammation by acting as an agonist of epidermal growth factor receptor. *Microbiol Spectr*. 2024; 12(1): e03210–23.
 - Loo S, Kam A, Li BB, Feng N, Wang X & Tam JP. Discovery of Hyperstable Noncanonical Plant-Derived Epidermal Growth Factor Receptor Agonist and Analogs. *J Med Chem*. 2021; 64(11): 7746–59.
 - Chalenko YM, Sysolyatina EV, Sobyenin KA, Kapkaeva MR, Lavrikova A, Kalinin E et al. Topical treatment with the bacterium-derived c-Met agonist InlB321/15 accelerates healing in the abrasion wound mouse model. *Archives of Dermatological Research*. 2018; 310(10): 849–856.
 - Chalenko Y, Sobyenin K, Sysolyatina E, Midiber K, Kalinin E, Lavrikova A et al. Hepatoprotective Activity of InlB321/15, the HGFR Ligand of Bacterial Origin, in CCl4-Induced Acute Liver Injury Mice. *Biomedicines*. 2019; 7(2): 29.

References

- Tu Y, Li B, Zheng S, Qu G, Li M, Li S et al. Growth factor applications and clinical translation: advances and challenges. *Ann Med*. 2026; 58(1).
- Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017; 9(5): 52.
- Park J, Hwang S, Yoon IS. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules*. 2017; 22(8): 1259.
- Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice — a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J*. 2009; 6(5): 331–46.
- Miller-Kobisher B, Suárez-Vega D, Velazco de Maldonado G. Epidermal growth factor in aesthetics and regenerative medicine: Systematic review. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021; 14(2): 137–46.
- Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available from URL: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e622e824-be34-405b-93e4-c80f60757fd6. (accessed: 20.07.2026) Russian.
- Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. (accessed: 20.07.2026) Russian.
- Chernomorec NV, Chur NN, Kondratenko GG, Shkoda MV, Yaroshevich NA & Kozik Yu P. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Eberprot-p v lechenii troficheskikh yavz pri saharnom diabete. *Medicinskij zhurnal*. 2018; 2(64): 128–32. Russian.
- Zaitseva EL, Zhilyaev VM, Galstyan GR. Long-term Follow-up of treatment of chronic foot wounds with recombinant human epidermal growth factor in patients with different complications of diabetes mellitus. *Diabetes Mellit*. 2021; 23(6): 532–40.
- Prudovsky I. Cellular Mechanisms of FGF-Stimulated Tissue Repair. *Cells*. 2021; 10(7): 1830. Russian.
- Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Reestr razreshenij na provedenie klinicheskikh issledovanij. Available from: <https://grls.minzdrav.gov.ru/CIPermissionReg.aspx>. (accessed: 20.07.2026) Russian.
- Liu Y, Duan M, Zhang D & Xie J. The role of mechano growth factor in chondrocytes and cartilage defects: a concise review. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2023; 55(5): 701–12.
- Issa S, Fayoud H, Shaimardanova A, Sufianov A, Sufianova G, Solovyeva V, et al. Growth Factors and Their Application in the Therapy of Hereditary Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines*. 2024; 12(8): 1906.
- Xu M, Cao H, Wu L. The application of growth factors in bone tissue engineering delivery systems and collaborative innovation strategies. *Ann Med*. 2026; 58(1).
- Akopyan VB, Stupin AY, Habenskij BM, Sergeeva AV, Mordvinova EM. Sposob polucheniya mekhanozavisimogo faktora rosta cheloveka. Patent RU2523908C2. Rossiya. 2012 Jul 10. Russian.
- Kumar A, Taghi Khani A, Sanchez Ortiz A & Swaminathan S. GM-CSF: A Double-Edged Sword in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022; 13.
- Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*. 2018; 27(12): 1984–2009.

18. Cai X, Fu H, Zhao X, Lu J, Jiang Q, Chang Y et al. Switching between eltrombopag and recombinant human thrombopoietin in patients with immune thrombocytopenia: an observational study. *Chin Med J (Engl)*. 2022; 135(19): 2344–50.
19. Chandra P, Faizan M, Porwal M, Sharma H & Sachan N. An Overview and Review of Growth Factors in Wound Healing: Emerging Trends and Innovations. *Curr Diabetes Rev*. 2026; 22(1).
20. Grosso A, Lunger A, Burger MG, Briquez PS, Mai F, Hubbell JA et al. VEGF dose controls the coupling of angiogenesis and osteogenesis in engineered bone. *npj Regen Med*. 2023; 8(1): 15.
21. Kalinin EV, Chalenko YM, Sysolyatina EV, Midiber KY, Gusarov AM, Kechko OI et al. Bacterial hepatocyte growth factor receptor agonist stimulates hepatocyte proliferation and accelerates liver regeneration in a partial hepatectomy rat model. *Drug Dev Res*. 2021; 82(1): 123–32.
22. Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang MZ, Harris RC. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiol Rev*. 2016; 96(3): 1025–69.
23. Jia Y, Guan Z, Liu C, Huang M, Li J, Feng J et al. *Staphylococcus aureus* β -hemolysin causes skin inflammation by acting as an agonist of epidermal growth factor receptor. *Microbiol Spectr*. 2024; 12(1): e03210–23.
24. Loo S, Kam A, Li BB, Feng N, Wang X & Tam JP. Discovery of Hyperstable Noncanonical Plant-Derived Epidermal Growth Factor Receptor Agonist and Analogs. *J Med Chem*. 2021; 64(11): 7746–59.
25. Chalenko YM, Sysolyatina EV, Sobyenin KA, Kapkaeva MR, Lavrikova A, Kalinin E et al. Topical treatment with the bacterium-derived c-Met agonist InlB321/15 accelerates healing in the abrasion wound mouse model. *Archives of Dermatological Research*. 2018; 310(10): 849–856.
26. Chalenko Y, Sobyenin K, Sysolyatina E, Midiber K, Kalinin E, Lavrikova A et al. Hepatoprotective Activity of InlB321/15, the HGFR Ligand of Bacterial Origin, in CCl₄-Induced Acute Liver Injury Mice. *Biomedicines*. 2019; 7(2): 29.

МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

М. А. Рудакова , В. В. Негребетский

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

В обзоре рассмотрены современные подходы к разработке мультитаргетных лекарственных средств для терапии нейродегенеративных заболеваний на основе производных сульфоновых кислот и гетероциклических соединений. Особое внимание уделено таурину и гомотаурину как перспективным фармакофорам, обладающим широким спектром биологической активности, включая антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое и нейромодулирующее действие. Проанализированы данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о способности данных соединений влиять на ключевые звенья патогенеза болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ишемического повреждения головного мозга и других патологий центральной нервной системы. Рассмотрены молекулярные механизмы их действия, включая модуляцию ГАМКергической передачи, снижение нейровоспаления, подавление агрегации β -амилоида и защиту нейронов от окислительного стресса. Также представлены сведения о нейрофармакологическом потенциале производных пиридина, пиримидина и урацила, способных выступать в качестве мультитаргетных агентов благодаря взаимодействию с различными молекулярными мишенями. Обсуждаются перспективы создания гибридных молекул, сочетающих свойства аminosульфоновых кислот и гетероциклических фрагментов для повышения эффективности, селективности и фармакокинетических характеристик нейропротекторных средств. Сделан вывод о высокой перспективности данного направления для разработки новых препаратов, способных воздействовать на множественные патогенетические механизмы нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: таурин, гомотаурин, болезнь Альцгеймера, нейропротекторы

Вклад авторов: М. А. Рудакова — обзор литературы, подготовка рукописи; В. В. Негребетский — подготовка рукописи.

 **Для корреспонденции:** Марина Андреевна Рудакова
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; rudakova_ma@rsmu.ru

Статья поступила: 12.06.2026 **Статья принята к печати:** 20.06.2026 **Опубликована онлайн:** 30.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.013

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/>).

MULTI-TARGET NEUROPROTECTORS BASED ON SULFONIC ACID DERIVATIVES AND HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Rudakova MA , Negrebetsky VV

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The review evaluates contemporary strategies in developing multi-target drugs for neurodegenerative diseases based on sulfonic acid derivatives and heterocyclic compounds. Special emphasis is placed on taurine and homotaurine as promising pharmacophores with a broad spectrum of biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and neuromodulatory effects. Data from both experimental and clinical trials are evaluated, indicating that these agents effectively target critical pathways in the pathogenesis of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ischemic brain damage, and other disorders of the central nervous system. The underlying molecular mechanisms of their action are reviewed, including the regulation of GABAergic transmission, attenuation of neuroinflammation, inhibition of beta-amyloid aggregation, and preservation of neuronal survival under oxidative stress. Information on the neuropharmacological potential of pyridine, pyrimidine, and uracil derivatives is also presented, highlighting their capacity to act as multi-target agents through interactions with diverse molecular targets. The prospects of creating hybrid molecules that combine the properties of aminosulfonic acids and heterocyclic fragments to enhance the efficacy, selectivity, and pharmacokinetic profiles of neuroprotective agents are discussed. The conclusion is made about the high prospects of this field for development of novel therapeutic agents capable of simultaneously targeting multiple pathogenetic mechanisms of neurodegenerative diseases.

Key words: taurine, homotaurine, Alzheimer's disease, neuroprotectors

Author contribution: Rudakova MA — literature review, preparation of the manuscript; Negrebetsky VV — preparation of the manuscript.

 **Correspondence should be addressed:** Marina A. Rudakova
Ostrovityanova St., 1, Moscow, 117997, Russia; rudakova_ma@rsmu.ru

Received: 12.06.2026 **Accepted:** 20.06.2026 **Published online:** 30.06.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.013

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/>).

Нейродегенеративные заболевания, ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС), эпилепсия и нейровоспалительные процессы относятся к числу наиболее сложных патологий в современной медицине. Многофакторность их патогенеза обуславливает ограниченную эффективность препаратов,

воздействующих на единственную молекулярную мишень. В связи с этим концепция мультитаргетных лекарственных средств приобретает особую актуальность. Производные сульфоновых кислот, включая таурин, гомотаурин и различные сульфобетаиновые структуры, а также гетероциклические соединения на

основе пиридина, пиримидина и урацила представляют значительный интерес в качестве новых мультитаргетных нейропротекторов.

МУЛЬТИТАРГЕТНЫЙ ПОДХОД

Разработка лекарственных средств для лечения заболеваний центральной нервной системы остается одной из наиболее сложных задач современной фармакологии. Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, инсульт и эпилепсия характеризуются сложным патогенезом, включающим окислительный стресс, нейровоспаление, митохондриальную дисфункцию, нарушения нейромедиаторной передачи, эксайтотоксичность и клеточную гибель [1, 2]. Традиционная концепция «одна мишень — один препарат» часто оказывается недостаточно эффективной при лечении таких заболеваний. В последние годы активно развивается стратегия мультитаргетного дизайна лекарств (Multi-Target Directed Ligands, MTDL), предполагающая создание молекул, способных одновременно воздействовать на несколько ключевых патогенетических механизмов [1, 2]. Подобный подход позволяет повысить терапевтическую эффективность и уменьшить риск развития лекарственной резистентности.

В рамках мультитаргетного подхода особое значение приобретают молекулы, способные одновременно проявлять несколько видов фармакологической активности. Особый интерес представляют производные сульфоновых кислот и азотсодержащие гетероциклические соединения, обладающие широким спектром биологической активности и способностью модулировать различные молекулярные мишени ЦНС.

ТАУРИН

В поиске перспективных каркасов для создания мультитаргетных агентов закономерный интерес вызывают эндогенные соединения с установленным нейропротекторным профилем. Одним из таких соединений является таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) — одна из наиболее распространенных свободных аминокислот в ЦНС. Обширный объем данных свидетельствует о его ключевой роли в осморегуляции, нейромодуляции (в том числе через систему ГАМК), а также о мощной антиоксидантной, противовоспалительной и антиапоптотической активности. Таурин выполняет в нервной системе осморегуляторные, нейромодулирующие и цитопротекторные функции [3]. Однако его высокая полярность ограничивает проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а широкий спектр физиологических эффектов требует направленной модификации для достижения избирательного терапевтического действия. Кроме того, основное действие таурина — вспомогательное и профилактическое. Он не является лекарством для

монотерапии острых состояний, но играет важную роль в поддержании здоровья клеток, повышении их устойчивости к повреждающим факторам и создании благоприятных условий для восстановления.

Влияние таурина на ослабление апоптоза и его антиоксидантная активность, по-видимому, имеют решающее значение для цитопротекторного действия. Хотя эти свойства не являются тканеспецифичными, таурин достигает особенно высоких концентраций в тканях, подверженных воздействию повышенного уровня окислителей (например, в воспалительных клетках). Это предполагает, что таурин может играть важную роль в воспалении, связанном с окислительным стрессом. Действительно, в месте воспаления таурин реагирует с гипохлористой кислотой (рис. 1), образующейся в результате действия миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов, и обезвреживает ее. В результате этой реакции образуется менее токсичный тауринхлорамин (TauCl), который обладает антимикробными и противовоспалительными свойствами. Кроме того, тауринхлорамин стабилизирует мембраны митохондрий, снижая утечку электронов и продукцию супероксид-аниона [4].

Модель ишемического инсульта является классической для изучения нейропротекции, так как объединяет все ключевые патогенетические звенья: эксайтотоксичность, окислительный стресс, апоптоз и воспаление. В 2021 г. было проведено исследование нейропротекторного действия таурина на модели окклюзии средней мозговой артерии (МАО) у крыс и микроглиальных клетках BV2 [5]. Хотя интраназальное введение таурина не оказывало защитного действия, та же доза Tau-Cl значительно уменьшала объем инфаркта, улучшала неврологические нарушения и двигательную функцию. В головном мозге после окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) наблюдалась инфильтрация нейтрофилов, и МПО, продуцируемая инфильтрирующими нейтрофилами, могла участвовать в превращении таурина в Tau-Cl. Уровни антиоксидантных ферментов были повышены в головном мозге после ОСМА, и Tau-Cl дополнительно повышал уровень антиоксидантных ферментов, индуцированных ОСМА. Эти результаты предполагают, что нейтрофилы инфильтрируют область ишемического повреждения, где таурин превращается в Tau-Cl, тем самым защищая от повреждения головного мозга путем нейтрализации токсичного HOCl и повышения экспрессии антиоксидантных ферментов [5].

Более того, комбинированная терапия таурином с другими нейропротекторными агентами показала синергетический эффект, приводя к еще большему уменьшению размера инфаркта и подавлению апоптоза в модели инсульта у крыс, а также к улучшению поведенческих показателей по сравнению с монотерапией [6]. Эти данные подчеркивают потенциал таурина как компонента комбинированных схем лечения.

Широта фармакологического действия таурина подтверждается его эффективностью в разнообразных

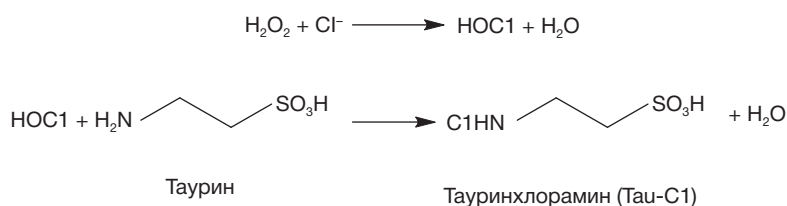


Рис. 1. Образование тауринхлорамина

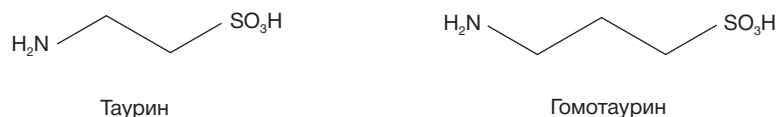


Рис. 2. Таурин и гомотаурин

патологических состояниях. Было показано, что таурин ингибирует снижение потребления сахарозы и предотвращает дефицит пространственной памяти и тревожности у крыс в модели хронического непредсказуемого мягкого стресса, что указывает на профилактический эффект таурина в отношении депрессивноподобного поведения [7]. Кроме того, наблюдалось снижение уровней 5-гидрокситриптамина, дофамина, норадреналина; повышение уровней глутамата, кортикостерона; Предварительное введение таурина предотвратило снижение экспрессии фактора роста фибробластов-2, фактора роста эндотелия сосудов и нейротрофического фактора головного мозга у крыс с депрессией. Антидепрессивный эффект таурина может быть связан с регуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и стимуляцией нейрогенеза, выживания и роста нейронов в гиппокампе [7]. В обзоре Nikkha и соавт. (2021) рассмотрен гепатопротекторный эффект таурина и механизмы его защитного действия [8]. Также проводились исследования по изучению влияния таурина на развитие дегенеративных заболеваний сетчатки глаза, где *in vivo* было показано, что обогащенное таурином питание может напрямую способствовать выживанию ганглиозных клеток сетчатки через внутриклеточные пути в этих клетках [9].

Таурин рассматривается как перспективный добавочный препарат при фармакорезистентных формах эпилепсии. Исследования на животных моделях показывают, что его добавление к стандартным антиэпилептическим препаратам может усиливать противосудорожный эффект, вероятно, за счет модуляции ГАМКергической и глутаматергической систем [10]. Клиническое исследование таурина на пациентах с поистинфарктным кардиосклерозом (ПИК) продемонстрировало, что добавление таурина к стандартной терапии способствует повышению эффективности лечения пациентов, у которых не проводилась реваскуляризация миокарда, что проявляется достоверным улучшением показателей субъективного статуса (уменьшение утомляемости, жалоб на учащенное сердцебиение, выраженности одышки, частоты приступов стенокардии), эхокардиографических показателей (увеличение фракции выброса левого желудочка), батмотропной и хронотропной функций миокарда (уменьшение количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, нормализация показателей вариабельности сердечного ритма), липидного профиля. Установлено, что использование таурина в комплексном лечении пациентов с ПИК безопасно и не сопровождается побочными нежелательными эффектами [11].

ГОМОТАУРИН

Другой потенциально интересный фрагмент для дизайна нейропротекторных лекарственных препаратов — гомотаурин (трамипросат). Он представляет собой аналог таурина, отличающийся наличием дополнительной — CH₂-группы в углеводородной цепи (3-аминопропансульфоновая кислота) (рис. 2). Этот, казалось бы, незначительный структурный модификатор

придает соединению уникальные биологические свойства, позволившие рассматривать его в качестве одного из первых в своем классе многоцелевых препаратов для болезни Альцгеймера и легких когнитивных нарушений [12].

Согласно данным, обобщенным Manzano и соавт. (2020), ключевым механизмом его действия является взаимодействие с растворимыми формами β-амилоида, что препятствует конформационным изменениям и последующей агрегации пептида в токсичные олигомеры и амилонидные фибриллы. Благодаря этому трамипросат рассматривается как потенциальный модификатор течения заболевания, способный воздействовать на один из основных патогенетических процессов болезни Альцгеймера [12]. Помимо антиамилоидного эффекта, структурное сходство гомотаурина с γ-аминомасляной кислотой (ГАМК) обуславливает способность взаимодействовать с ГАМКергической системой, в частности с ГАМК-А-рецепторами, что может способствовать нормализации нейрональной возбудимости и реализации дополнительных нейропротекторных эффектов.

Несмотря на то что клинические испытания не привели к одобрению трамипросата в качестве самостоятельного лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера, результаты доклинических и клинических исследований подтвердили его благоприятный профиль безопасности и наличие биологической активности. Применение гомотаурина сопровождалось уменьшением амилоидной нагрузки, замедлением атрофии гиппокампа, улучшением показателей холинергической нейротрансмиссии и стабилизацией когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера и умеренными когнитивными нарушениями [12].

Противовоспалительный эффект гомотаурина подтверждается рядом клинических и экспериментальных работ. Например, в исследовании Bossù и соавторов (2018) было показано, что у пациентов с легкими когнитивными нарушениями, носителей аллеля APOE ε4, 12-месячный прием гомотаурина специфически связан со снижением уровня провоспалительного цитокина IL-18 в сыворотке крови, что, в свою очередь, связано с улучшением показателей эпизодической памяти [13]. Это показало, что добавки гомотаурина обладают противовоспалительными свойствами, связанными с улучшением памяти у пациентов с когнитивными нарушениями, подчеркивая центральную роль хронического нейровоспаления в патогенезе нейродегенерации.

Дополнительные сведения о противовоспалительном и иммуномодулирующем потенциале гомотаурина были получены в исследовании Tian и соавторов (2021), выполненном на экспериментальной модели рассеянного склероза. Авторы показали, что терапия гомотаурином, начатая после развития первых клинических проявлений заболевания, ограничивает распространение аутоиммунного ответа в центральной нервной системе. В частности, препарат подавлял процесс эпителиального распространения, сопровождающий прогрессирование заболевания, и снижал активность провоспалительных Th17- и Th1-клеток, направленных против новых миелиновых

антигенов. Кроме того, антигенпрезентирующие клетки, выделенные от животных, получавших гомотаурин, демонстрировали сниженную способность индуцировать пролиферацию аутоантиген-специфических Т-лимфоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о способности гомотаурина модулировать как врожденные, так и адаптивные иммунные механизмы нейровоспаления, что существенно расширяет перспективы его применения не только при болезни Альцгеймера, но и при других аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, сопровождающихся хроническим воспалительным процессом [14].

Клинические исследования нейропротекторного действия гомотаурина были приведены в работе Spalletta и соавторов (2016), посвященной оценке его влияния на структурные и когнитивные показатели у пациентов с амнестическими умеренными когнитивными нарушениями. Авторы установили, что длительный прием гомотаурина ассоциировался с замедлением возрастных и патологических изменений в медиальных височных отделах мозга, прежде всего в структурах, играющих ключевую роль в процессах памяти. Морфометрический анализ выявил связь между терапией гомотаурином и сохранением объема отдельных областей гиппокампа и височной коры, а нейropsychологическое обследование продемонстрировало улучшение показателей эпизодической памяти. Особенно выраженные эффекты были отмечены в тестах, оценивающих способность к воспроизведению недавно усвоенной информации, что свидетельствует о сохранении функциональной активности гиппокампальных сетей [15]. Полученные данные позволяют предположить, что гомотаурин оказывает не только антиамилоидное действие, но и способствует поддержанию структурной целостности областей мозга, наиболее уязвимых при ранних стадиях нейродегенеративного процесса.

Современные исследования патогенеза болезни Альцгеймера показывают, что ключевую роль в организме играют олигомерные формы бета-амилоида (Аβ). Известно, что накопление Аβ-олигомеров сопровождается дисбалансом процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, а также развитием холинергической недостаточности. Для оценки влияния гомотаурина на нейрофизиологические показатели в исследовании Martorana и соавторов (2014) исследовались механизмы кортикальной пластичности, включая процессы долговременной потенциации и долговременной депрессии, а также афферентное торможение с короткой латентностью, являющееся маркером функционального состояния холинергической системы. Было показано, что терапия гомотаурином не сопровождалась значимыми изменениями показателей, отражающих процессы долговременной потенциации и долговременной депрессии. Вместе с тем у пациентов наблюдались достоверные изменения афферентного торможения с короткой латентностью, что свидетельствовало о влиянии препарата на механизмы холинергической нейротрансмиссии [16]. Выявленные эффекты могут быть связаны со способностью гомотаурина модулировать ГАМКергическую передачу в коре головного мозга. Такая регуляция ингибиторной активности потенциально способствует восстановлению нарушенного баланса между возбуждающими и тормозными процессами и опосредованно улучшает функционирование холинергической системы.

Согласно обзору Меера и соавторов (2023), таурин и гомотаурин рассматриваются как потенциальные эндогенные модуляторы ГАМКА-рецепторов. При этом гомотаурин демонстрирует высокую аффинность к данным рецепторам и способен эффективно активировать их в концентрациях, сопоставимых с физиологическими. Экспериментальные исследования показали, что соединение индуцирует ГАМКА-рецептор-опосредованные токи в нейронах и конкурирует за связывание с высокоаффинным радиолигандом [³H] мусцимолем, что подтверждает его прямое взаимодействие с рецепторным комплексом [17]. Особый интерес представляет способность гомотаурина воздействовать на экstrasинаптические ГАМКА-рецепторы, содержащие δ-субъединицу. Активация этих рецепторов обеспечивает развитие устойчивого тонического торможения, которое способствует снижению общей возбудимости нейронных сетей и повышению устойчивости нейронов к повреждающим воздействиям. Усиление тормозных процессов может ограничивать последствия глутамат-индуцированной эксайтотоксичности — одного из ключевых механизмов нейрональной гибели при нейродегенеративных заболеваниях и ишемических поражениях мозга. Таким образом, модуляция ГАМКергической передачи рассматривается как важный компонент мультитаргетного механизма действия гомотаурина, способствующий реализации его нейропротекторных, противосудорожных и когнитивно-сохраняющих эффектов [17].

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ФАРМАКОФОРЫ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ

Несмотря на перспективность таурина и гомотаурина, по-прежнему актуален поиск новых структурных платформ, позволяющих сохранить нейропротекторные свойства и одновременно улучшить проницаемость через ГЭБ и метаболическую стабильность. Стремление преодолеть эти ограничения привело к активному использованию в медицинской химии гетероциклических каркасов. Пиридин, пиримидин и урацил, благодаря своей структурной жесткости, способности к разнообразным химическим модификациям и широкому профилю взаимодействий с биомолекулами, выступают идеальными платформами для создания мультитаргетных молекул. В таких соединениях нейропротективный фармакофор связывается с гетероциклом, что позволяет влиять на липофильность, электронные свойства и, как следствие, фармакологическую активность конечной молекулы.

ПИРИДИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Пиридиновый фрагмент является одним из наиболее распространенных каркасов лекарственных средств, что обусловлено его способностью к замещению в нескольких позициях, растворимостью, основностью, способностью к образованию водородных связей, π-π взаимодействиям и координации с ионами металлов [18]. Для нейропротекторной фармакологии особый интерес представляют пиридинкарбоксамиды, обладающие мультитаргетными свойствами. Результаты молекулярного моделирования показывают возможность их взаимодействия одновременно с несколькими мишенями ЦНС. Так, Shah и соавт. (2020) был проведен молекулярный докинг пиридинкарбоксамидных

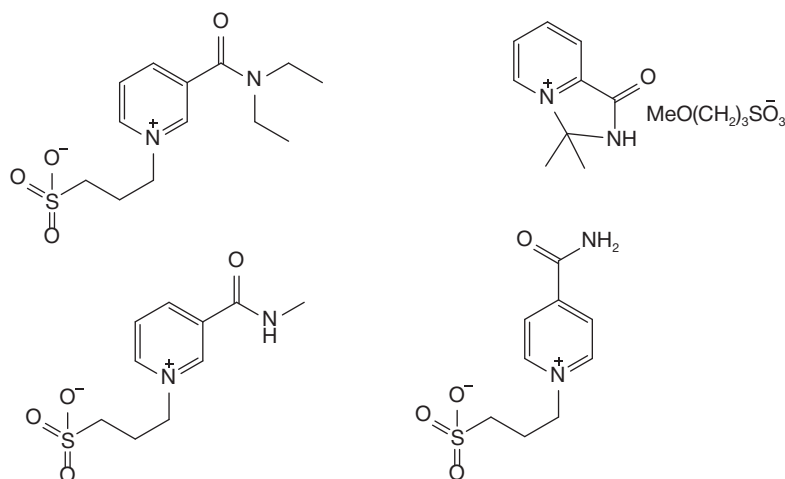


Рис. 3. Цвиттерионные соединения на основе пиридина

производных, потенциальных антипсихотиков, для одновременного ингибирования дофаминовых D2 и серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов, что является ключевым при терапии шизофрении. Результаты докинга были наилучшими на обоих рецепторах по сравнению со стандартным препаратом Респеридоном [19].

Одним из наиболее перспективных направлений современной медицинской химии является создание гибридных молекул, объединяющих в одной структуре несколько фармакофорных фрагментов. Примером такого подхода является создание цвиттерионных структур, сочетающих пиридиновый цикл с сульфатной группой (рис. 3) [20, 21]. Эти соединения, несущие формальный положительный и отрицательный заряды в одной молекуле, обладают уникальными физико-химическими свойствами (высокая растворимость в воде, специфическое поведение в растворах). Их широкая биологическая активность открывает путь к исследованию подобных структур как модуляторов ионных каналов или ферментов ЦНС [20].

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

Пиримидиновый цикл является одним из важнейших структурных фрагментов природных биомолекул и входит в состав нуклеиновых кислот, что объясняет высокий научный интерес к его производным как источникам новых лекарственных средств. Пиримидиновые соединения обладают широким спектром фармакологической активности, включая противосудорожное, противовоспалительное, антидепрессивное, противомикробное и противоопухолевое действие. Такое разнообразие биологических эффектов связано со способностью пиримидинового ядра взаимодействовать с различными молекулярными мишенями и служить удобной платформой для создания мультитаргетных препаратов [22].

Особый интерес для нейрофармакологии представляют конденсированные производные пиримидина. В работе Bafail и Samman (2024) показано, что ряд поликонденсированных пиримидиновых структур проявляет выраженную противопаркинсоническую и противовоспалительную активность. Одним из предполагаемых механизмов их действия является ингибирование моноаминоксидазы В (MAO-B) фермента, участвующего в катаболизме дофамина в центральной нервной системе. Подавление активности MAO-B

способствует повышению уровня дофамина и уменьшению выраженности нейродегенеративных процессов, характерных для болезни Паркинсона. Кроме того, сочетание антиоксидантных, противовоспалительных и нейромодулирующих свойств делает данные соединения перспективными кандидатами для разработки мультитаргетных нейропротекторов, способных одновременно воздействовать на несколько звеньев патогенеза нейродегенеративных заболеваний [23].

Среди пиримидиновых производных важное место занимают соединения на основе урацила благодаря их высокой биосовместимости. В исследовании Semenov и соавторов (2020) был синтезирован ряд новых производных урацила, способных эффективно ингибировать ацетилхолинэстеразу, что делает их потенциальными кандидатами для терапии болезни Альцгеймера. Важной особенностью данных соединений является возможность сочетания антихолинэстеразной активности с дополнительными нейропротекторными эффектами, необходимыми для комплексного воздействия на различные звенья патогенеза заболевания [24]. Кроме того, у производных урацила ярко выражены антиоксидантные свойства. Как показали Murinov и соавторы (2019), химическая модификация урацильного ядра позволяет получать соединения, способные проявлять как прооксидантную, так и антиоксидантную активность в зависимости от особенностей структуры. Это открывает возможности для направленного конструирования молекул, способных снижать выраженность окислительного стресса — одного из ключевых механизмов повреждения нейронов при нейродегенеративных заболеваниях [25]. Существует множество биологически активных соединений на основе урацильного фрагмента с выраженными фармакологическими свойствами, что свидетельствует о широких возможностях структурной модификации данного гетероцикла без утраты биологической активности [26]. Так, например, в обзорной работе Ramesh и соавторов подчеркивается, что производные урацила проявляют антиоксидантное, противовоспалительное, противомикробное, противоопухолевое и нейропротекторное действие [27].

Мультитаргетный подход становится одной из ключевых стратегий современной нейрофармакологии. Производные сульфоновых кислот, прежде всего таурин и гомотаурин, демонстрируют широкий спектр нейропротекторных эффектов, включающих антиоксидантное,

противовоспалительное и нейромодулирующее действие. Одновременно гетероциклические соединения на основе пиридина, пиримидина и урацила представляют собой перспективные платформы для конструирования новых лекарственных средств. Наиболее перспективным направлением является создание гибридных молекул, объединяющих сульфонатные и гетероциклические фармакофоры в рамках единой структуры. Такие соединения способны обеспечивать комплексное воздействие на различные звенья патогенеза нейродегенеративных заболеваний и могут стать основой для разработки нейропротекторов нового поколения.

Литература

- Makhoba Xolani H, Viegas Jr Claudio, A Mosa Rebamang, Viegas Flávia PD, Poee Ofentse J. Potential Impact of the Multi-Target Drug Approach in the Treatment of Some Complex Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020; 14: 3235–3249.
- Badria FA, De Filippis B, El-Magd MA, Elbadawi MM, Hamdi A and Elgazar AA. Editorial: Multi-target drug discovery and design for complex health disorders. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1633600.
- Ramírez-Guerrero S, Guardo-Maya S, Medina-Rincón GJ, Orrego-González EE, Cabezas-Pérez R and González-Reyes RE. Taurine and Astrocytes: A Homeostatic and Neuroprotective Relationship. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15: 937789.
- Marcinkiewicz Janusz, Kontry Ewa. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids*. 2012; 46(1): 7–20.
- Seol S-I, Kim HJ, Choi EB, Kang IS, Lee H-K, Lee J-K, Kim C. Taurine Protects against Postischemic Brain Injury via the Antioxidant Activity of Taurine Chloramine. *Antioxidants*. 2021; 10: 372.
- Gharibani P, Modi J, Menzie J, Alexandrescu A, Ma Z, Tao R, Prentice H and Wu J-Y. Comparison between single and combined post-treatment with s-methyl-n, n-diethylthiolcarbamate sulfoxide and taurine following transient focal cerebral ischemia in rat brain. *Neuroscience*. 2015; 300: 460–73.
- Wu Gao-Feng, Ren Shuang, Tang Ri-Yi, Xu Chang, Zhou Jia-Qi, Lin Shu-Mei, et al. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress induced depressive rats. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 4989.
- Nikkhah Elham, Shirani Kobra, Rezaee Ramin & Karimi Gholamreza. Protective effects of taurine against hepatotoxicity induced by pharmaceuticals and environmental chemicals. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2021; 103(1): 56–84.
- Froger N, Cadetti L, Lorach H, Martins J, Bemelmans A-P, Elisabeth Dubus, et al. Taurine Provides Neuroprotection against Retinal Ganglion Cell Degeneration. *PLoS ONE*. 2012; 7(10): e42017.
- Kumar Sandeep, Goel Rajesh Kumar Goel. Taurine supplementation to anti-seizure drugs as the promising approach to treat pharmacoresistant epilepsy: A pre-clinical study. *International Journal of Epilepsy*. 2017; 4(2): 119–124.
- Резван В. В., Васильева И. С., Дворецкий Л. И. Эффективность таурина при лечении стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Клиническая медицина*. 2020; 98(1): 20–27.
- Manzano Sagrario, Agüera Luis, Aguilar Miquel and Olazarán Javier. A Review on Tramiprosate (Homotaurine) in Alzheimer's Disease and Other Neurocognitive Disorders. *Front Neurol*. 2020; 11: 614.
- Bossù Paola, Salani Francesca, Ciaramella Antonio, Sacchinelli Eleonora, Mosca Alessandra, Banaj Nerisa et al. Anti-inflammatory Effects of Homotaurine in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 285.
- Tian Jide, Song Min & Kaufman Daniel L. Homotaurine limits the spreading of T cell autoreactivity within the CNS and ameliorates disease in a model of multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 5402.
- Spalletta Gianfranco, Cravello Luca, Gianni Walter, Piras Federica, Iorio Mariangela, Cacciari Claudia et al. Homotaurine Effects on Hippocampal Volume Loss and Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016; 50: 807–816.
- Martorana Alessandro, Di Lorenzo Francesco, Manenti Guglielmo, Semprini Roberta and Koch Giacomo. Homotaurine induces measurable changes of short latency afferent inhibition in a group of mild cognitive impairment individuals. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 254.
- Meera Pratap, Uusi-Oukari Mikko, Lipshutz Gerald S. and Wallner Martin. GABAA receptors as plausible molecular targets and mediators for taurine and homotaurine actions. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1271203.
- De Sourav, SK Ashok Kumar SK, Shah Suraj Kumar, Kazi Sabnaz, Sarkar Nandan, Banerjee Subhasis and Dey Sanjay. Pyridine: the scaffolds with significant clinical diversity. *RSC Adv*. 2022; 12: 15385.
- Shah Rajni, Shrivastava Saransh and Mandley Aparna. Molecular docking studies of pyridine-carboxamide derivatives as potential ntpsychoactive drug: multitargeted drug approach. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 9 (8): 1912–1919.
- Kramarova Eugene P, Borisevich Sophia S, Khamitov Edward M, Korlyukov Alexander A, Dorovatovskii Pavel V, Shagina Anastasia D et al. Pyridine Carboxamides Based on Sulfobetaines: Design, Reactivity, and Biological Activity. *Molecules*. 2022; 27: 7542.
- Kramarova Eugeniya P, Lyahmun Dmitry N, Tarasenko Dmitry V, Korlyukov Alexander A, Dorovatovskii Pavel V, Shmigol Tatiana A, Bylikin Sergey Yu, Baukov Yuri I and Negrebitsky Vadim V. An expedient synthesis of a picolinamide-based betain bearing a 3-sulfonatopropyl substituent. *Mendeleev Commun*. 2024; 34: 126–128.
- Verma Vishal, Joshi Chandra Prakash, Agarwal Alka, Soni Sakshi, Kataria Udichi. A Review on Pharmacological Aspects of Pyrimidine Derivatives. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2020; 10(5): 358–361.
- Bafail Rawan SM, Samman Waad A. Anti-parkinsonian, anti-inflammatory, anti-microbial, analgesic, anti-hyperglycemic and anticancer activities of poly-fused ring pyrimidine derivatives. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2024; 23 (1): 67–75.
- Semenov Vyacheslav E, Zueva Irina V, Mukhamedyarov Marat A, Lushchekina Sofya V, Petukhova Elena O, Gubaidullina Liya M, et al. Novel Acetylcholinesterase Inhibitors Based on Uracil Moiety for Possible Treatment of Alzheimer Disease. *Molecules*. 2020; 25: 4191.
- Murinov Yul, Grabovskii SA, and Kabalnova NN. Pro- and antioxidant properties of uracil derivatives. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2019; 68(5): 946–954.
- Brel AK, Spasov AA, Lisina SV, Popov SS, Kucheryavenko AF, Litvinov RA, et al. Uracil hydroxybenzamides as potential antidiabetic prodrugs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019; 53(6): 28–32.
- Ramesh Deepthi, Vijayakumar Balaji Gowrivel, Kannan Tharanikkarasu. Therapeutic potential of uracil and its derivatives in countering pathogenic and physiological disorders. *Eur J Med Chem*. 2020; 207: 112801.

References

- Makhoba Xolani H, Viegas Jr Claudio, A Mosa Rebamang, Viegas Flávia PD, Pooe Ofentse J. Potential Impact of the Multi-Target Drug Approach in the Treatment of Some Complex Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020; 14: 3235–3249.
- Badria FA, De Filippis B, El-Magd MA, Elbadawi MM, Hamdi A and Elgazar AA. Editorial: Multi-target drug discovery and design for complex health disorders. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1633600.
- Ramírez-Guerrero S, Guardo-Maya S, Medina-Rincón GJ, Orrego-González EE, Cabezas-Pérez R and González-Reyes RE. Taurine and Astrocytes: A Homeostatic and Neuroprotective Relationship. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15: 937789.
- Marcinkiewicz Janusz, Kontny Ewa. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids*. 2012; 46(1): 7–20.
- Seol S-I, Kim HJ, Choi EB, Kang IS, Lee H-K, Lee J-K, Kim C. Taurine Protects against Postischemic Brain Injury via the Antioxidant Activity of Taurine Chloramine. *Antioxidants*. 2021; 10: 372.
- Gharibani P, Modi J, Menzie J, Alexandrescu A, Ma Z, Tao R, Prentice H and Wu J-Y. Comparison between single and combined post-treatment with s-methyl-n, n-diethylthiolcarbamate sulfoxide and taurine following transient focal cerebral ischemia in rat brain. *Neuroscience*. 2015; 300: 460–73.
- Wu Gao-Feng, Ren Shuang, Tang Ri-Yi, Xu Chang, Zhou Jia-Qi, Lin Shu-Mei et al. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress induced depressive rats. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 4989.
- Nikkhah Elham, Shirani Kobra, Rezaee Ramin & Karimi Gholamreza. Protective effects of taurine against hepatotoxicity induced by pharmaceuticals and environmental chemicals. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2021; 103(1): 56–84.
- Froger N, Cadetti L, Lorach H, Martins J, Bemelmans A-P, Elisabeth Dubus et al. Taurine Provides Neuroprotection against Retinal Ganglion Cell Degeneration. *PLoS ONE*. 2012; 7(10): e42017.
- Kumar Sandeep, Goel Rajesh Kumar. Taurine supplementation to anti-seizure drugs as the promising approach to treat pharmacoresistant epilepsy: A pre-clinical study. *International Journal of Epilepsy*. 2017; 4(2): 119–124.
- Rezvan VV, Vasil'yeva IS, Dvoretzkiy LI. Effektivnost' taurina pri poyavlenii napryazheniya stenokardii u patsiyentov s postinfarktym kardiosklerozom. *Klinicheskaya meditsina*. 2020; 98 (1): 20–27. Russian.
- Manzano Sagrario, Agüera Luis, Aguilar Miquel and Olazarán Javier. A Review on Tramiprosate (Homotaurine) in Alzheimer's Disease and Other Neurocognitive Disorders. *Front Neurol*. 2020; 11: 614.
- Bossù Paola, Salani Francesca, Ciaramella Antonio, Sacchinelli Eleonora, Mosca Alessandra, Banaj Nerisa et al. Anti-inflammatory Effects of Homotaurine in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 285.
- Tian Jide, Song Min & Kaufman Daniel L. Homotaurine limits the spreading of T cell autoreactivity within the CNS and ameliorates disease in a model of multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 5402.
- Spalletta Gianfranco, Cravello Luca, Gianni Walter, Piras Federica, Iorio Mariangela, Cacciari Claudia et al. Homotaurine Effects on Hippocampal Volume Loss and Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016; 50: 807–816.
- Martorana Alessandro, Di Lorenzo Francesco, Manenti Guglielmo, Semprini Roberta and Koch Giacomo. Homotaurine induces measurable changes of short latency afferent inhibition in a group of mild cognitive impairment individuals. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 254.
- Meera Pratap, Uusi-Oukari Mikko, Lipshutz Gerald S. and Wallner Martin. GABAA receptors as plausible molecular targets and mediators for taurine and homotaurine actions. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1271203.
- De Sourav, SK Ashok Kumar SK, Shah Suraj Kumar, Kazi Sabnaz, Sarkar Nandan, Banerjee Subhasis and Dey Sanjay. Pyridine: the scaffolds with significant clinical diversity. *RSC Adv*. 2022; 12: 15385.
- Shah Rajni, Shrivastava Saransh and Mandley Aparna. Molecular docking studies of pyridine-carboxamide derivatives as potential antipsychotic drug: multitargeted drug approach. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 9 (8): 1912–1919.
- Kramarova Eugene P, Borisevich Sophia S, Khamitov Edward M, Korlyukov Alexander A, Dorovatovskii Pavel V, Shagina Anastasia D et al. Pyridine Carboxamides Based on Sulfobetaines: Design, Reactivity, and Biological Activity. *Molecules*. 2022; 27: 7542.
- Kramarova Eugeniya P, Lyahmun Dmitry N, Tarasenko Dmitry V, Korlyukov Alexander A, Dorovatovskii Pavel V, Shmigol Tatiana A, Bylikin Sergey Yu, Baukov Yuri I and Negrebetsky Vadim V. An expedient synthesis of a picolinamide-based betain bearing a 3-sulfonatopropyl substituent. *Mendeleev Commun*. 2024; 34: 126–128.
- Verma Vishal, Joshi Chandra Prakash, Agarwal Alka, Soni Sakshi, Kataria Udichi. A Review on Pharmacological Aspects of Pyrimidine Derivatives. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2020; 10(5): 358–361.
- Bafail Rawan SM, Samman Waad A. Anti-parkinsonian, anti-inflammatory, anti-microbial, analgesic, anti-hyperglycemic and anticancer activities of poly-fused ring pyrimidine derivatives. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2024; 23 (1): 67–75.
- Semenov Vyacheslav E, Zueva Irina V, Mukhamedyarov Marat A, Lushchekina Sofya V, Petukhova Elena O, Gubaidullina Lilya M et al. Novel Acetylcholinesterase Inhibitors Based on Uracil Moiety for Possible Treatment of Alzheimer Disease. *Molecules*. 2020; 25: 4191.
- Murinov Yul, Grabovskii SA, and Kabalnova NN. Pro- and antioxidant properties of uracil derivatives. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2019; 68(5): 946–954.
- Brel AK, Spasov AA, Lisina SV, Popov SS, Kucheryavenko AF, Litvinov RA, et al. Uracil hydroxybenzamides as potential antidiabetic prodrugs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019; 53(6): 28–32.
- Ramesh Deepthi, Vijayakumar Balaji Gowrivel, Kannan Tharanikkarasu. Therapeutic potential of uracil and its derivatives in countering pathogenic and physiological disorders. *Eur J Med Chem*. 2020; 207: 112801.