

ISSN 2312-7821 (Print)
ISSN 2619-1164 (Online)

Том 9, № 4
Volume 9, No. 4
2021

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал
федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice peer-reviewed journal
Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation



Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка и др.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,361

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.risksafety.ru

Все статьи проходят рецензирование не менее чем двумя рецензентами.
Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без ссылки на журнал является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством Российской Федерации.

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Основан в 1994 г., до 2006 г. имел название «Безопасность лекарств», в 2006–2012 гг. — «Безопасность лекарств и фармаконадзор». Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: Фармакология, клиническая фармакология, Внутренние болезни, Кардиология, Психиатрия, Педиатрия, Инфекционные болезни, Нервные болезни, Геронтология и гериатрия.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Аляутдин Ренат Николаевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Корсун Лилия Владимировна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Астахова Алла Васильевна, канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО — филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

Гавриленко Лариса Николаевна, канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Зиганшин Айрат Усманович, д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Зиганшина Лилия Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Зурдинова Аида Аширалиевна, д-р мед. наук, профессор, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Иежица Игорь Николаевич, д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)

Каспаров Сергей Ашотович, д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кононова Светлана Владимировна, д-р фарм. наук, профессор, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Лепехин Владимир Константинович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)

Нейман Инесса, Ph.D., Пфайзер (Нью-Йорк, США)

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Солонина Анна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

Спасов Александр Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Чельцов Виктор Владимирович, д-р мед. наук, профессор, Медицинский центр управления делами Мэра и Правительства Москвы (Москва, Россия)

РЕДАКЦИЯ

Федотова Ольга Федоровна, шеф-редактор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Смирнова Юлия Анатольевна, научный редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Калиничев Сергей Анатольевич, редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Губарева Ольга Николаевна, редактор перевода, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

[BEZOPASNOST' I RISK FARMAKOTERAPII]

Research and practice journal

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a peer-reviewed journal covering topics related to applied sciences, which is published by the Federal State Budgetary Institution *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* of the Ministry of Health of the Russian Federation. The journal was founded in 1994, it was named *Safety of Medicines* in 1994–2006, and *Safety of Medicines and Pharmacovigilance* in 2006–2012. It is an unparalleled publication covering pharmacotherapy issues that are associated with risks of adverse reactions. The journal publishes materials on medicines' efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and streamlining of methods used for disease prevention and treatment, results of studies investigating mechanisms of action and adverse reactions of medicines, updated information about decisions of national regulatory authorities concerning restrictions on the marketing of medicines and variations of patient information leaflets due to changes in the safety profiles.

The journal publishes original research articles, reviews, clinical case studies pertaining to medical research and one of the following specialist fields: Pharmacology, Clinical Pharmacology, Internal Diseases, Cardiology, Psychiatry, Pediatrics, Infectious Diseases, Nervous Diseases, Gerontology and Geriatrics.

EDITOR-IN-CHIEF

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Irkutsk, Russia)

Larisa N. Gavrilenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Oksana M. Drapkina, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Airat U. Ziganshin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Lilia E. Ziganshina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aida A. Zurdinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Igor N. Iezhitsa, Dr. Sci. (Biol.), Prof., International Medical University (Kuala Lumpur, Malaysia)

Sergey A. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Svetlana V. Kononova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Anatoly E. Krashenninnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Inessa Neyman, Ph.D., Pfizer, Inc. (New York, USA)

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anna V. Soloninina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical Centre of the Administrative Department of the Mayor and the Government of Moscow (Moscow, Russia)

EDITORIAL STAFF

Olga F. Fedotova, Managing Editor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey A. Kalinichev, Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Том 9, № 4, Октябрь – декабрь 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- Кардиотоксические эффекты алкалоидов тисового дерева и барвинка розового** 165
Г. С. Маль, Е. Б. Артюшкова, М. П. Гладченко, А. А. Иванова

- Биомаркеры нефротоксичности: роль и значимость в диагностике лекарственного повреждения почек** 173
О. В. Муслимова, В. А. Евтеев, И. А. Мазеркина, Е. А. Сокова,
А. Б. Прокофьев, А. В. Шапченко, Т. В. Александрова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Анализ несоответствий требованиям законодательства ЕАЭС в документах по фармаконадзору в составе регистрационного досье** 185
Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова

- Опыт применения противовирусных средств при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Кыргызстане** 191
А. А. Зурдинова, А. З. Кутманова

- Изучение цитотоксических эффектов рекомбинантного человеческого интерферона лямбда-1 и его пегилированной формы в отношении клеток эпителия конъюнктивы человека** 200
Н. А. Кихтенко, Н. А. Бондаренко, Н. П. Бгатова, Л. А. Олейник,
О. В. Повещенко, А. Ж. Фурсова, П. Г. Мадонов

- Анализ фармакокинетических параметров ацетилсалициловой кислоты для прогнозирования возможных нефротоксических эффектов** 209
Л. М. Красных, О. А. Горошко, Г. Ф. Василенко, Г. И. Городецкая, В. В. Смирнов, Т. А. Родина

ХРОНИКА

- Ренад Николаевич Аляутдин (к 70-летию со дня рождения)** 216

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

- Благодарности рецензентам (2021 г.)** 217

ЭРАТУМ

- Исправление к статье Е. А. Соковой и др. «Факторы риска и некоторые особенности нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста»** 218

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-55538 от 7 октября 2013 г.

Учредитель: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Адрес учредителя и редакции: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — Т57940, агентства «Урал-Пресс» — 57940.

Тираж 100 экз. Цена свободная.

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография ООО «БЕАН»: 603003, Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5

Подписано в печать: 16.12.2021



SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Vol. 9, No. 4, October – December 2021

CONTENTS

REVIEWS

- Cardiotoxic Effects of Yew Tree and Pink Periwinkle Alkaloids** 165
G. S. Mal, E. B. Artyushkova, M. P. Gladchenko, A. A. Ivanova

- Nephrotoxicity Biomarkers: Role and Significance in the Diagnosis of Drug-Induced Kidney Injury** 173
O. V. Muslimova, V. A. Evteev, I. A. Mazerkina, E. A. Sokova,
A. B. Prokofiev, A. V. Shapchenko, T. V. Alexandrova

ORIGINAL ARTICLES

- Analysis of Noncompliances with Legislative Requirements in Pharmacovigilance Materials of Registration Dossiers** 185
E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts, G. V. Kutekhova

- Experience in Using Antiviral Agents for the Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Kyrgyzstan** 191
A. A. Zurdinova, A. Z. Kutmanova

- Investigation of Cytotoxic Effects of Recombinant Human Interferon Lambda-1 and Its Pegylated Form on Human Conjunctival Epithelial Cells** 200
N. A. Kikhtenko, N. A. Bondarenko, N. P. Bgatova, L. A. Oleynik,
O. V. Poveshchenko, A. Zh. Fursova, P. G. Madonov

- Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Acetylsalicylic Acid for Prediction of Potential Nephrotoxic Effects** 209
L. M. Krasnykh, O. A. Goroshko, G. F. Vasilenko, G. I. Gorodetskaya, V. V. Smirnov, T. A. Rodina

CHRONICLE

- Renad Nikolaevich Alyautdin (on the 70th Anniversary)** 216

EDITORIAL

- Thank You to All Our Reviewers in 2021** 217

ERRATUM

- E. A. Sokova et al., Risk factors and characteristics of adverse reactions associated with the use of beta-lactam antibiotics in older patients** 218

Journal *Safety and Risk of Pharmacotherapy* is registered
in the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technologies and Mass Communications.

Certificate PI No. FS77-55538 dated 7 October 2013

Founder: Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Postal address of the founder and editorial office:
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Subscription codes are provided in the catalogues
of Pressa Rossii—T57940 and Ural-Press agency—57940.

Print run: 100 copies. Free price.

Publisher NEICON ISP LLC:
4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing office BEAN: 1/5 Barricad St., Nizhny Novgorod 603003

Passed for printing: 16 December 2021

Кардиотоксические эффекты алкалоидов тисового дерева и барвинка розового

*Г. С. Маль, Е. Б. Артюшкова, М. П. Гладченко, А. А. Иванова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства образования Российской Федерации,
ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305004, Российская Федерация

Резюме. Противоопухолевые препараты растительного происхождения на основе алкалоидов барвинка розового и тисового дерева включены в схемы комплексной терапии многих онкологических заболеваний. Применение препаратов этих групп может сопровождаться кардиотоксическим действием, приводящим к возникновению жизнеугрожающих состояний. Цель работы: анализ данных научной литературы о кардиотоксическом действии противоопухолевых препаратов на основе алкалоидов тисового дерева (таксанов) и барвинка розового (винкалкалоидов). На основании результатов проведенного анализа установлено, что основными проявлениями кардиотоксичности таксанов являются брадикардия, атриовентрикулярная блокада, предсердные и желудочковые аритмии. При совместном использовании таксанов и антрациклиновых антибиотиков кардиотоксическое действие препаратов обеих групп усиливалось. Применение винкалкалоидов сопровождалось проявлениями гематологической токсичности в виде нейтропении, в то время как кардиотоксическое действие при монотерапии наблюдали редко. Информирование онкологов, кардиологов, а также врачей других специальностей, участвующих в ведении онкологических пациентов, о возможных кардиологических осложнениях на фоне противоопухолевой терапии будет способствовать раннему выявлению нежелательных реакций и позволит проводить индивидуальную коррекцию схем лечения, особенно у пациентов с предрасположенностью к заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: кардиотоксичность; противоопухолевые препараты растительного происхождения; таксаны; паклитаксел; доцетаксел; барвинок розовый; винкристин; винорелбин; нежелательные реакции

Для цитирования: Маль ГС, Артюшкова ЕБ, Гладченко МП, Иванова АА. Кардиотоксические эффекты алкалоидов тисового дерева и барвинка розового. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):165–172. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-165-172>

***Контактное лицо:** Иванова Александра Алексеевна; miffistrell@yandex.ru

Cardiotoxic Effects of Yew Tree and Pink Periwinkle Alkaloids

*G. S. Mal, E. B. Artyushkova, M. P. Gladchenko, A. A. Ivanova

Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk 305004, Russian Federation

Abstract. Antitumour herbal medicines based on pink periwinkle and yew tree alkaloids are included in combination therapies for many types of cancer. The use of these classes of products may entail cardiotoxic effects leading to life-threatening conditions. The aim of the study was to analyse scientific literature on cardiotoxic effects of anticancer drugs based on yew tree alkaloids (taxanes) and pink periwinkle alkaloids (vinca alkaloids). The results of the analysis demonstrated that the main manifestations of taxane-induced cardiotoxicity were bradycardia, atrioventricular block, atrial and ventricular arrhythmias. Concomitant use of taxanes and anthracycline antibiotics exacerbated cardiotoxic effects of both drug classes. The use of vinca alkaloids was associated with haematological toxicity in the form of neutropenia, while cardiotoxic effect was rarely observed during monotherapy. Raising awareness among oncologists, cardiologists, and other specialists involved in the management of cancer patients about potential cardiac complications of antitumour therapy contributes to early detection of adverse reactions and allows for individual correction of treatment regimens, especially in patients with predisposition to cardiovascular disease.

Key words: cardiotoxicity; antitumour herbal medicines; taxanes; paclitaxel; docetaxel; pink periwinkle; vincristine; vinorelbine; adverse drug reactions

For citation: Mal GS, Artyushkova EB, Gladchenko MP, Ivanova AA. Cardiotoxic effects of yew tree and pink periwinkle alkaloids. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):165–172. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-165-172>

***Corresponding author:** Alexandra A. Ivanova; miffistrell@yandex.ru

В настоящее время, по статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, лидирующие позиции в списке причин смертности населения занимают онкологические заболевания¹. Противоопухолевая фармакотерапия нередко сопровождается развитием осложнений, в частности со стороны сердечно-сосудистой системы [1].

Под кардиотоксичностью химиотерапевтического препарата понимают снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10% до уровня менее 53%, независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов сердечной недостаточности [2]. Острая кардиотоксичность проявляется нарушением реполяризации на электрокардиограмме, снижением вольтажа QRS-комплекса,

¹ Десять ведущих причин смерти в мире. ВОЗ; 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

развитием синусовой тахикардии, появлением желудочковой и наджелудочковой экстрасистолы, увеличением интервала QT. Известны случаи острой кардиотоксичности в виде острого миокардита или миоперикардита, транзиторной сердечной недостаточности [3].

Противоопухолевые препараты растительного происхождения на основе алкалоидов барвинка розового и тисового дерева включены в схемы комплексной терапии рака легкого², молочной железы³, острого лейкоза⁴, нейробластомы⁵, неходжкинской лимфомы⁶, меланомы⁷ и других онкологических заболеваний. Применение препаратов этих групп также может сопровождаться кардиотоксическим действием с развитием жизнеугрожающих состояний, таких как инфаркт миокарда, желудочковые экстрасистолы, внезапная сердечная смерть и др. [4].

Цель работы — анализ данных научной литературы о кардиотоксическом действии противоопухолевых препаратов на основе алкалоидов тисового дерева (таксанов) и барвинка розового (винкаалкалоидов).

Общая характеристика препаратов и механизмы их действия

Алкалоиды тисового дерева (таксаны)

Препараты данной группы обладают цитотоксическим действием, их назначают при лечении рака желудка, бронхов, легких, молочной железы, шейки матки, яичников, предстательной железы, мочевого пузыря, головы и шеи, лица, саркомы Капоши и лейкозов неутонченного клеточного типа⁸. Кардиотоксическое действие таксанов может проявляться в возникновении бессимптомной брадикардии, редко наблюдаются атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) и желудочковая аритмия. В связи с повышенным риском развития кардиологических осложнений применение таксанов ограничивают при ишемической болезни сердца, аритмиях, инфаркте миокарда [5].

Наиболее характерными представителями данной группы являются паклитаксел и доцетаксел⁹,

которые получают полусинтетическим путем из растения тисс ягодный (*Taxus baccata* L.).

Паклитаксел, хорошо известный и высокоэффективный препарат группы таксанов, оказывает цитотоксическое антимитотическое действие. Практически полностью (89–98%) связывается с белками плазмы крови, основная часть выводится из организма через кишечник, около 10% — с мочой. Период полувыведения препарата: быстрая фаза — 3 мин, медленная фаза — около 52 ч. Способен накапливаться в тканях [6].

Доцетаксел обладает цитотоксическим действием на стадии митоза и в интерфазе. Связывание препарата с белками плазмы крови составляет около 95%. Выводится из организма преимущественно через кишечник, около 6% — с мочой, способен накапливаться в тканях [6]. Широко используется в различных схемах лечения и комбинациях с другими препаратами при терапии злокачественных новообразований молочной железы, желудка, легких, предстательной железы и др. [7].

Влияние таксанов на эукариотическую клетку было подробно изучено *in vitro*. Данные препараты оказывают влияние на микротрубочки — высокдинамичные филаменты, стенка которых образована мономерами белка тубулина. Микротрубочки выполняют ряд важных функций, в том числе участвуют в поддержании формы клеток, обеспечении подвижности и внутриклеточного движения органелл и макромолекул, в передаче сигналов. Они критически вовлечены в формирование веретена деления, которое облегчает сегрегацию хромосом во время митоза. Таксаны связываются с белком тубулином и стабилизируют микротрубочки, что приводит к обширной реорганизации сети микротрубочек в плотные пучки, остановке митоза и апоптотической гибели клеток [8–10].

Паклитаксел оказывает влияние на опухолевую клетку во всех фазах клеточного цикла. Препарат связывается с тубулином (сайт связывания молекулы паклитаксела с β -субъединицей тубулина представляет собой глубокий гидрофобный карман вблизи поверхности белка), при этом происходит стабилизация микротрубочек и сдвиг равновесия

² Рак легкого. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_legkogo_pr2018.pdf

³ Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_molochnoy_zhelezy_pr2018.pdf

⁴ Острые лимфобластные лейкозы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/oll.pdf>

⁵ Нейробластома. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/78_1

⁶ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом. Национальное общество детских гематологов и онкологов России; 2014. <https://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20неходжкинских%20лимфом.pdf>

⁷ Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/melanoma_kozhi_pr2018.pdf

⁸ Давыдов МИ, Горбунова ВА, ред. Рациональная фармакотерапия в онкологии: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2017.

⁹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

между растворимым тубулином и полимером микротрубочек в пользу последнего, снижается критическая концентрация тубулина, который используется для образования микротрубочек. Происходит реорганизация тонкой и сложной сети микротрубочек в плотные пучки микротрубочек, которые могут быть легко визуализированы флуоресцентной микроскопией. Такие плотные пучки являются диагностическими при противоопухолевой терапии таксанами [9].

Алкалоиды барвинка розового (винкаалкалоиды)

Область применения в онкологии винкаалкалоидов, содержащихся в растении барвинка розовый (*Vinca rosea* L.), и их полусинтетических производных довольно широкая, их назначают при злокачественных новообразованиях губ, полости рта, глотки, прямой кишки, бронхов и легких, костей и суставных хрящей, шейки матки, молочной железы, при болезни Ходжкина, также при лечении лимфобластного лейкоза, злокачественных лимфом и некоторых солидных образований, таких как нейробластома и саркома Юинга [11–13].

Винкрестин оказывает противоопухолевое и цитостатическое действие. Метаболизируется в печени и выводится в основном с желчью (70–80%), значительно меньше (10–20%) — почками. Накапливается в поджелудочной железе, селезенке, почках, легких и печени, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Фармакокинетические параметры обладают значительной индивидуальной вариабельностью [14].

Винкрестин связывается с белком тубулином, что приводит к нарушению микротубулярного аппарата клеток и к разрыву веретена деления, в результате происходит подавление митоза в метафазе. Кроме того, при применении в высоких дозах этот препарат селективно блокирует репарационный механизм ДНК в опухолевых клетках и синтез РНК путем блокировки действия ДНК-зависимой синтазы РНК [15].

Винбластин — противоопухолевое цитостатическое средство, влияющее на метаболизм аминокислот. В фармакологическом производстве используется в виде соли — винбластин сульфат, основной способ введения препарата — внутривенный. В качестве растворителя при введении винбластин лучше применять дистиллированную воду [16]. Препарат обладает менее выраженными нейротоксическими свойствами, чем другие винкаалкалоиды, но может вызывать миелосупрессию, что ограничивает его применение, а при ошибочном экстравазальном введении вызывает выраженный раздражающий эффект с риском развития флебита и некроза тканей [17].

Винбластин так же, как и винкрестин, нарушает образование веретена деления. В норме

растворимая фракция тубулина переходит в димеры, которые образуют стенки микротрубочек веретена деления. Винбластин вызывает агрегацию тубулина в кристаллоподобные структуры, тем самым нарушая сборку микротрубочек [18].

Винорелбин — полусинтетический винкаалкалоид третьего поколения. Применяется в парентеральной и пероральной формах. Всасывание пероральной формы препарата происходит в течение 1,5–3 ч, период полувыведения — около 40 ч. Винорелбин плохо связывается с белками плазмы (13%), хорошо — с тромбоцитами (78%), метаболизируется в печени, его абсолютная биодоступность составляет 40% (в связи с этим дозы внутривенной и пероральной формы различны). При пероральном применении препарат элиминируется в основном в неконъюгированной форме с желчью [19].

Винорелбин угнетает образование митотических микротрубочек и микротрубочек, участвующих в поддержании формы, подвижности, адгезии клеток и их внутриклеточной целостности. Блокирует митоз в стадии G2-M, вызывая гибель клетки в интерфазе или во время последующего митоза [15]. Сродство винорелбина с микротрубочками веретена деления на несколько порядков выше, чем сродство с аксональными микротрубочками, что отличает его от других винкаалкалоидов. Это свойство способствует уменьшению токсичности препарата [20].

Таким образом, препараты, которые оказывают антимитотическое действие, нарушая нормальную функцию микротрубочек за счет их стабилизации (таксаны) или деполимеризации (алкалоиды барвинка), можно объединить под общим названием «противомикротрубочковые».

Факторы риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы

Факторами, способствующими возникновению осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при применении противоопухолевых препаратов, в том числе алкалоидов тиса ягодного и барвинка розового, являются высокая суточная доза препаратов, а также высокая доза препарата, полученная в течение всего курса химиотерапии, скорость и последовательность введения препаратов, облучение средостения в анамнезе, возраст до 15 и старше 65 лет, женский пол, одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (циклофосфамид, блеомицин, этопозид, цисплатин, актиномицин, метотрексат), предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия) [21].

Патофизиологические механизмы развития кардиотоксических эффектов, ассоциированных с применением алкалоидов тисового дерева и барвинка розового**Алкалоиды тисового дерева (таксаны)**

К проявлениям кардиотоксичности паклитаксела относят различные нарушения сердечного ритма и проводимости, которые возникают в момент введения препарата (обычно после второго или последующего) или в течение 2 недель после окончания курса химиотерапии [22]. По данным различных исследований, применение паклитаксела может способствовать развитию дисфункции синусового узла, желудочковых аритмий, брадикардии, брадиаритмии, тяжелых вариантов АВ-блокады, стенокардии [23], а также инфаркта миокарда [24], фибрилляции предсердий, фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти [4]. На фоне терапии паклитакселом, кроме того, могут развиваться такие тяжелые нарушения со стороны периферических артерий, как синдром Рейно и ишемический инсульт [25]. Назначение паклитаксела пациентам с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет 2 типа, гипофункция щитовидной железы) может приводить к снижению ФВ ЛЖ, общему ухудшению состояния, желудочковым экстрасистолам [26].

Паклитаксел потенцирует кардиотоксический эффект антибиотиков антрациклинового ряда при их совместном применении и, в частности, доксорубина за счет снижения почечной экскреции, что ведет к увеличению времени циркуляции антрациклинов в плазме [23, 27]. В исследованиях *in vitro* показана способность паклитаксела при применении в сочетании с доксорубином стимулировать образование в кардиомиоцитах токсического метаболита доксорубинола [22]. Следует отметить, что фармакокинетические показатели изменяются в зависимости от порядка применения препаратов: введение паклитаксела перед доксорубином изменяет фармакокинетику последнего, повышая его кардиотоксичность. При введении паклитаксела после доксорубина также изменяется фармакокинетика антрациклинового антибиотика — за счет более высокой концентрации в плазме доксорубина и его метаболита доксорубинола повышается их системная экспозиция [27].

Применение доцетаксела, второго препарата из группы таксанов, может стать причиной возникновения анемии, нейтропении, нейропатии, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергических реакций и др., что приводит к ограничению его терапевтического потенциала [7]. Имеются данные о связи химиотерапии доцетакселом с возникновением острого

перикардита у пациентов, в частности на фоне проведения комбинированной терапии в сочетании с винбластином у пациентов с раком легкого [25]. Использование доцетаксела в комбинации с трастузумабом, а также с препаратами группы антрациклина, повышает вероятность развития застойной сердечной недостаточности. Однако необходимо отметить, что вклад в развитие кардиотоксичности отдельно взятых препаратов при применении их в схемах, включающих несколько препаратов, нередко тяжело оценить [28]. Таким образом, таксаны, применяемые в неантрациклиновых комбинациях, могут оказывать кардиотоксическое действие, которое чаще всего проявляется развитием стенокардии, инфаркта миокарда, бессимптомной брадикардии и другими нарушениями ритма, включая нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, блокаду ножек пучка Гиса и желудочковые тахикардии [5, 29].

Патогенез таксан-индуцированной кардиотоксичности в настоящее время достоверно неизвестен. Предполагается, что она напрямую ассоциирована с противоопухолевой активностью препарата, которая обусловлена резким усилением процесса полимеризации тубулина и стабилизации микротрубочек. Таксаны способны полимеризовать тубулин кардиомиоцитов, вызывая нарушение их электромеханических и эластических свойств [30]. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда, наряду с иммунным ответом, воспалением и продукцией активных форм кислорода, является одним из основных механизмов развития фибрилляции предсердий, частого осложнения при терапии таксанами. Ремоделирование миокарда происходит за счет нарушения оттока ионов K^+ из клетки, а также нарушения проницаемости Na^+ и Ca^{2+} каналов, что приводит к укорочению потенциала действия и инициирует фибрилляцию предсердий. Другим возможным механизмом является перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} в результате его высвобождения из саркоплазматического ретикулума во время диастолы. Воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением уровня медиаторов воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИЛ-6 и др.), может приводить к дальнейшему электрическому и структурному ремоделированию миокарда. Вследствие применения некоторых противоопухолевых препаратов также запускаются механизмы окислительного стресса. Активные формы кислорода могут вызывать повреждение клеток, в том числе кардиомиоцитов. Вызывая повреждение митохондриальной ДНК, активные формы кислорода подавляют образование оксида азота и изменяют экспрессию генов [31].

Для инъекционного введения таксанов, которые являются гидрофобными веществами,

используют различные растворители. В качестве растворителя для паклитаксела применяют производное касторового масла кремофор, для доцетаксела — полисорбат-80. Однако эти растворители являются биологически и фармакологически активными веществами, могут нарушать процесс доставки цитостатиков к опухолевой клетке и тем самым снижать эффективность препаратов. Кроме того, в отдельных случаях использование растворителей приводит к развитию реакций гиперчувствительности и к усилению токсического действия таксанов [32].

Кардиотоксичность таксанов подтверждена результатами многих клинических исследований. В рандомизированном исследовании, проведенном в больнице Тунцзи в Китае в 2019 г., 179 пациенток с раком молочной железы получали неoadъювантную химиотерапию ЕС-D по следующей схеме: в 1-е сут — эпирубицин (Е) в дозе 100 мг/м² и циклофосфамид (С) в дозе 600 мг/м². Введение Е и С повторяли каждые 21 день в течение 4 циклов. Затем в 1-е сут вводили доцетаксел (D) в дозе 75–100 мг/м² и повторяли каждый 21 день в течение 4 циклов. На фоне проводимого лечения у одной пациентки развилась сердечная недостаточность (0,6%), а у 9 пациенток было обнаружено уменьшение ФВ ЛЖ (5,0%). По мнению авторов исследования, кардиотоксичность противоопухолевых препаратов в режиме неoadъювантной химиотерапии ЕС-D может быть связана с индукцией ими выработки цитотоксических агентов, в частности свободных радикалов, которые усиливают окислительный стресс и воспалительную реакцию в кардиомиоцитах [33].

Кардиотоксичность паклитаксела была подтверждена результатами исследования GeparOcto-GBG 84 (фаза III), проводившегося с декабря 2014 по июнь 2016 г., в котором были задействованы 853 пациентки с раком молочной железы на ранней стадии. Пациентки в первой группе еженедельно получали паклитаксел (80 мг/м²) в сочетании с непегилированным липосомальным доксорубицином (20 мг/м²). Пациентки во второй группе получали эпирубицин (150 мг/м²) каждые две недели в течение 3 циклов, затем паклитаксел (225 мг/м²) по той же схеме, а затем циклофосфамид (2000 мг/м²), аналогично каждые две недели в течение 3 циклов. Через 6 недель после начала лечения все пациентки прошли тщательное обследование сердечно-сосудистой системы. В общей популяции среднее значение ФВ ЛЖ оставалось довольно стабильным от исходного уровня (65,5%) до 6 недель (65,4%) и до конца терапии (64,7%), а артериальное давление за период терапии повысилось с 123,5 до 137,21 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — с 75,4 до 91,64 уд./мин. Независимо от назначенного лечения состояние 119 пациенток

(12,9%) соответствовало критериям кардиотоксической реакции, определяемой как снижение ФВ ЛЖ на ≥10% во время терапии [34].

D. Zhao и соавт. (2016 г.) описали клинический случай фибрилляции предсердий у 51-летнего мужчины с немелкоклеточной карциномой и метастазами в лимфатические узлы на фоне комбинированной химиотерапии паклитакселом (135 мг/м²) и цисплатином (25 мг/м²). До начала курса химиотерапии у пациента не наблюдалось заболеваний сердечно-сосудистой системы. Через 2 сут после введения паклитаксела ЧСС увеличилась до 160 уд./мин. При электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) была выявлена фибрилляция предсердий с учащенным желудочковым ритмом. Пациенту немедленно был введен амиодарон, а затем метопролол для уменьшения ЧСС. Через 3 сут ритм и ЧСС нормализовались. При помощи алгоритма Наранжо связь между возникновением фибрилляции предсердий и применением паклитаксела была определена как вероятная. В следующих четырех циклах химиотерапии паклитаксел был заменен на доцетаксел, фибрилляция предсердий у пациента зарегистрировано не было [35].

Алкалоиды барвинка розового (винкаалкалоиды)

Общими видами побочного действия со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающими при применении алкалоидов барвинка розового, являются стенокардия [36] и инфаркт миокарда [37]. Вследствие кардиотоксичности винкристина и винбластина у пациентов также могут развиваться таппонада сердца и эндомиокардиальный фиброз, геморрагический миокардит (редко) [11], синдром Рейно, ишемия миокарда, нарушения ритма и проводимости [28]. При использовании винбластина для лечения больных лимфомой Ходжкина были отмечены плевроперикардиальные сращения и адгезивный (слипчивый) перикардит [38].

В международное открытое рандомизированное исследование фазы II NorBreast-231 (2019 г.) была вовлечена 131 пациентка с раком молочной железы. Пациентки первой группы получали винорелбин перорально в дозе 80 мг/м², второй группы — паклитаксел внутривенно в дозе 80 мг/м². Наиболее частыми токсическими осложнениями химиотерапии 3–4 степени при использовании винорелбина были нейтропения (52%), утомляемость (11%) и рвота (5%), при использовании паклитаксела — нейтропения (17%), одышка (6%), артериальная гипертензия (6%) и периферическая сенсорная невропатия (5%). Проявлений кардиотоксичности на фоне применения винкаалкалоидов отмечено не было [39].

В другом рандомизированном исследовании фазы II EORTC 10001 (2008 г.) были задействованы 24 пациентки с метастатическим раком молочной железы. Целью исследования была

оценка противоопухолевой активности и безопасности капецитабина и винорелбина у пациентов, ранее получавших таксаны и антрациклины. Винорелбин вводили внутривенно в дозе 30 мг/м², при этом у пациенток наблюдались гематологическая токсичность, нейротоксичность, тошнота, рвота. Развития выраженной кардиотоксичности отмечено не было [40].

В многоцентровое исследование II фазы было включено 42 пациентки с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы. Пациентки получали винорелбин по схеме: 1-е сут — внутривенно в дозе 25 мг/м², 8-е и 15-е сут — перорально в дозе 60 мг/м². Одновременно назначался трастузумаб каждые 21-е сут. Общая частота ответов составила 70,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 53,0–84,1). Уровень контроля заболевания достиг 91,9% (95% ДИ 78,1–98,3). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,3 месяца, в то время как медиана общей выживаемости — 35,6 месяца. Частота развития нейтропении 3–4 степени составила 38%. Кардиотоксичность не достигла уровня клинической значимости [41].

Отметим, что данные о проявлении кардиотоксичности винкаалкалоидов неоднозначны, так как результаты нескольких рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что кардиотоксичность при их применении не достигает уровня клинической значимости.

Рекомендации по ведению пациентов

Наличие кардиотоксических эффектов на фоне применения противоопухолевых лекарственных средств требует в первую очередь мультидисциплинарного подхода к лечению. Для предупреждения возможных кардиотоксических осложнений пациентам рекомендуется проводить расширенные обследования с оценкой факторов риска. Особое внимание следует уделить пациентам с отягощенным кардиологическим анамнезом. При лечении препаратами на основе алкалоидов тисового дерева и барвинка розового рекомендуется совместное ведение пациента кардиологом и онкологом, что поможет клиницистам в выборе оптимального наименее токсичного режима терапии индивидуально для каждого пациента [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоопухолевые препараты растительного происхождения на основе алкалоидов тисового дерева и барвинка розового используются во многих схемах лечения онкологических заболеваний, однако их применение может сопровождаться кардиотоксическими эффектами. При включении в схемы терапии онкологических заболеваний таксанов наблюдаются такие потенциально опасные

проявления токсического влияния препаратов на сердце как стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, бессимптомная брадикардия и другие нарушения ритма, включая нарушение атриовентрикулярной проводимости, блокаду ножек пучка Гиса, желудочковые тахикардии и др. Применение винкаалкалоидов наиболее часто сопровождается проявлениями гематотоксичности в виде нейтропении, а также общетоксических реакций — тошноты, рвоты. По данным литературы, кардиотоксические эффекты этой группы препаратов не достигают уровня клинической значимости.

Информирование врачей, участвующих в ведении онкологических пациентов, о возможных кардиологических осложнениях на фоне противоопухолевой терапии препаратами растительного происхождения будет способствовать раннему выявлению нежелательных реакций и своевременному проведению индивидуальной коррекции схем лечения, особенно у пациентов с предрасположенностью к заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Проведение в дальнейшем крупных рандомизированных исследований эффективности и безопасности этих препаратов будет способствовать стандартизации подходов и алгоритмов ведения пациентов с учетом возможного кардиотоксического действия алкалоидов барвинка розового и тисового дерева и максимальному улучшению общего результата терапии.

Вклад авторов. Г. С. Маль — редактирование и переработка рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; Е. Б. Артюшкова — консультация по отдельным вопросам, интерпретация результатов исследования, формулировка выводов; М. П. Гладченко — консультация по отдельным вопросам, редактирование и переработка рукописи; А. А. Иванова — сбор данных литературы, проведение сравнительного анализа, формулировка выводов, интерпретация результатов исследования.

Authors' contributions. Galina S. Mal—editing and revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; Elena B. Artyushkova—consultation on individual issues, interpretation of the study results, formulation of conclusions; Mikhail P. Gladchenko—consultation on individual issues, editing and revision of the paper; Alexandra A. Ivanova—collection of literature data, performing comparative analysis, formulation of conclusions, interpretation of the study results.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селиверстова ДВ, Евсина ОВ. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(1):50–7. [Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Serdse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey* = *Heart Journal*. 2016;15(1):50–7 (In Russ.)]
2. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
3. Szabó Z, Hornyák L, Miskei M, Székvölgyi L. Two targets, one hit: new anticancer therapeutics to prevent tumorigenesis without cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2021;11:569955. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569955>
4. Поликутина ОМ, Евтушенко ВВ, Зобнина АВ, Борзаница СМ, Слепынина ЮС, Барбараш ОЛ. Нарушения ритма сердца как проявления кардиотоксичности химиотерапии при лечении пациентки с раком яичников. *Креативная кардиология*. 2018;12(2):177–82. [Polikutina OM, Evtushenko VB, Zobnina AV, Borzanyitsa SM, Slepynina YuS, Barbarash OL. Heart rhythm disturbances as manifestations of cardiotoxicity of chemotherapy in the treatment of an ovarian cancer patient. *Kreativnaya kardiologiya* = *Creative Cardiology*. 2018;12(2):177–82 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-2-177-182>
5. Васюк ЮА, Шупенина ЕЮ, Новосел ЕО, Агапов ИС. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):13–21. [Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Novosel EO, Agapov IS. Heart rhythm and conduction disturbances as manifestations of cardiotoxicity of antitumor treatment: myth or reality? *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny* = *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):13–21 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21>
6. Заборовский АВ, Гуревич КГ. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное введение. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(1):59–65. [Zaborskiy AV, Gurevich KG. Simulation of targeted transport for drug substances. Part I. A single administration. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(1):59–65 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-1-59-65>
7. Крашенинникова АА, Заварзина ВВ, Панова ДС, Гукасова НВ, Кузнецов СЛ, Тубашева ИА и др. Оценка токсикологических свойств доцетаксела в составе фолатмодифицированных полимерных частиц в эксперименте in vivo. *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;19(2):55–64. [Krashenninnikova AA, Zavarzina VV, Panova DS, Gukasova NV, Kuznetsov SL, Tubasheva IA, et al. Assessment of the toxicological properties of docetaxel loaded folate-modified polymer particles in vivo. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = *Russian Biotherapeutic Journal*. 2020;19(2):55–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-19-2-55-64>
8. Gjyrezai A, Xie F, Voznesensky O, Khanna P, Calagua C, Bai Y, et al. Taxane resistance in prostate cancer is mediated by decreased drug-target engagement. *J Clin Invest*. 2020;130(6):3287–98. <https://doi.org/10.1172/JCI132184>
9. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell*. 2014;25(18):2677–81. <https://doi.org/10.1091/mbc.e14-04-0916>
10. Yang CH, Horwitz SB. Taxol®: the first microtubule stabilizing agent. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1733. <https://doi.org/10.3390/ijms18081733>
11. Володина ИВ, Жабина РМ, Корытова ЛИ, Красильникова ЛА, Маслюкова ЕА, Майстренко ДН и др. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4):470–7. [Vologdina IV, Zhabina RM, Korytova LI, Krasilnikova LA, Maslyukova EA, Maistrenko DN, et al. Cardiovascular complications in oncological patients at stage of chemoradiotherapy: actual position of the problem. *Voprosy onkologii* = *Problems in Oncology*. 2018;64(4):470–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-4-470-477>
12. Шишкина ЕС, Байдина ТВ, Фокина ЕС, Минаева НВ. Соматические и автономные нейропатии при онкогематологических заболеваниях (обзор). *Медицинский альманах*. 2018;5(5):112–6. [Shishkina EC, Baidina TV, Fokina ES, Minaeva NV. Somatic and autonomic neuropathy at oncohematological diseases. *Meditsinskiy almanakh* = *Medical Almanac*. 2018;5(5):112–6 (In Russ.)]
13. Малевич ОБ. Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристина, у ребенка с саркомой Юинга. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(2):85–8. [Malevich OB. Cranial neuropathy induced by vincristine administration at a child suffering with Ewing's sarcoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(2):85–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-85-88>
14. Шарипова МГ, Смирнов ДС, Якупов МР, Спичак ИИ. Химиоиндуцированная полинейропатия у детей с онкологической патологией. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2016;1(1):53–61. [Sharipova MG, Smirnov DS, Yakupov MR, Spichak II. The chemo-induced neuropathy in children with cancer. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala* = *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2016;1(1):53–61 (In Russ.)]
15. Гуноев МБ, Джамбетова ПМ. Лух-тест: исследование генотоксичности лекарственного препарата винкристина в клетках *E. coli*. В кн.: *Всероссийская научно-практическая конференция студентов, молодых ученых и аспирантов «Наука и молодежь»*. Чеченский государственный университет; 2018. С. 139–43. [Gunoev MB, Dzhambetova PM. Lux-test: investigation of the genotoxicity of medicinal drug vincristine in *E. coli* cells. In: *All-Russian scientific and practical conference of students, young scientists and graduate students "Science and youth"*. Grozny: Chechen State University; 2018. P. 139–43 (In Russ.)]
16. Халахакун АД, Сливкин АИ, Карлов ПМ. Возможности применения спектрофотометрического метода для стандартизации алкалоидных препаратов винкристина и винбластина в субстанциях, и лекарственных формах. *Успехи современной науки*. 2017;1(6):34–45. [Halachakun AD, Slivkin AI, Karlov PM. Possibility of application of spectrophotometric method for standardization of alkaloid drugs vincristine and vinblastine in substances and dosage forms. *Uspekhi sovremennoy nauki* = *Modern Science Success*. 2017;1(6):34–45 (In Russ.)]
17. Кудрявцева НМ, Телегина ГФ. Барвинков в современной фармакотерапии (обзор литературы). *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2020;1(1):11–5. [Kudryavtseva NM, Telegina GF. Periwinkle in modern pharmacotherapy (review of literature). *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala* = *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2020;1(1):11–5 (In Russ.)]
18. Сидорова АА, Ярошенко ДВ, Мурашко ЕА, Григорьев АВ. Разработка хроматографического и электрофоретического методов определения винбластина в плазме крови и ткани предстательной железы. *Журнал аналитической химии*. 2013;68(3):284–90. [Sidorova AA, Yaroshenko DV, Murashko EA, Grigoriev AV. Development of chromatographic and electrophoretic methods for determining vinblastine in blood plasma and prostate gland tissue. *Journal of Analytical Chemistry*. 2013;68(3):265–71 (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1061934813030118>
19. Pétaïn A, Zhong D, Chen X, Li Z, Zhimin S, Zefei J, et al. Effect of ethnicity on vinorelbine pharmacokinetics: a population pharmacokinetics analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(2):373–82. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03872-9>
20. Королева ИА, Копп МВ. Пероральный винорелбин при метастатическом раке молочной железы: эффективная терапия в особых эпидемиологических условиях. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(11):22–30. [Koroleva IA, Kopp MV. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: effective therapy in specific epidemiological conditions. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(11):22–30 (In Russ.)]
21. Снеговая АВ, Вишня МВ, Копп МВ, Ларионова ВБ. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(S2):418–27. [Snegovaya AV, Vitsenya MV, Kopp MV, Lariionova VB. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant Tumors*. 2016;4(S2):418–27 (In Russ.)]
22. Гендлин ГЕ, Сторожаков ГИ, Шуйкова КВ, Емелина ЕИ, Ключина ГМ, МIRONKOV АБ и др. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2011;4(2):155–64. [Gendlin GE, Storozhakov GI, Shuykova KV, Emelina EI, Klyushina GM, Mironkov AB, et al. Acute cardiovascular events during anti-

- tumor drug treatment: clinical cases. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2011;4(2):155–64 (In Russ.)]
23. Гендлин ГЕ, Емелина ЕИ, Никитин ИГ, Васюк ЮА. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):145–54. [Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YuA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145–54 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-154>
 24. Гуськова НК, Владимирова ЛЮ, Сычева ЕА, Морозова АА, Розенко ДА, Донская АК и др. Изменение уровня кардио-маркеров при развитии острого инфаркта миокарда на фоне химиотерапии большого раком языка. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(3):48–54. [Guskova NK, Vladimirova LY, Sycheva EA, Morozova AA, Rozenko DA, Donskaya AK, et al. Changes in the level of cardiomarkers in the development of acute myocardial infarction on the background of chemotherapy of a patient with tongue cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):48–54 (In Russ.)] <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-6>
 25. Каприн АД, Мацкеплишвили СТ, Потиевская ВИ, Поповкина ОЕ, Болотина ЛВ, Шкляева АВ и др. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(2):139–47. [Kaprin AD, Matskeplishvili ST, Potievskaya VI, Popovkina OE, Bolotina LV, Shklyayeva AV, et al. Cardiovascular diseases in cancer patients. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Hertsen = Herzen Journal of Oncology*. 2019;8(2):139–47 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/onkolog20198021139>
 26. Азизов ВА, Садыгова ТА, Мурадова СР. Ранние кардиотоксические проявления у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию Таксолом. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(3):128–9. [Azizov VA, Sadygova TA, Muradova SR. Early cardiotoxic manifestations in breast cancer patients receiving chemotherapy with Taxol. *Evraziyskiy kardiologicheskii zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2017;(3):128–9 (In Russ.)]
 27. Матяш МГ, Кравчук ТЛ, Высоцкая ВВ, Чернов ВИ, Гольдберг ВЕ. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;(6):66–75. [Matyash MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, Chernov VI, Goldberg VE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2008;(6):66–75 (In Russ.)]
 28. Яндиева РА, Сарибекян ЭК, Мамедов МН. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(17):3–11. [Yandiyeva RA, Saribekyan EK, Mamedov MN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Mezhdunarodny zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;6(17):3–11 (In Russ.)]
 29. Матяш МГ, Кравчук ТЛ, Высоцкая ВВ, Чернов ВИ, Гольдберг ВЕ. Не-антрациклиновая кардиотоксичность. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;(5):73–82. [Matyash MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, Chernov VI, Goldberg VE. Non-anthracycline-induced cardiotoxicity. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2009;(5):73–82 (In Russ.)]
 30. Ватутин НТ, Склянная ЕВ, Эль-Хатиб МА, Тарадин ГГ. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). *Российский онкологический журнал*. 2017;22(6):345–50. [Vatutin NT, Sklyannaya EV, El-Khatib MA, Taradin GG. Cardiovascular complications of antitumor therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis and classification (part I). *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2017;22(6):345–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350>
 31. Остроумова ОД, Черняева МС, Кочетков АИ, Бахтеева ДИ, Иванов СН, Сычев ДА. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):178–90. [Ostroumova OD, Chernyaeva MS, Kochetkov AI, Bakhteeva DI, Ivanov SN, Sychev DA. Atrial fibrillation associated with anticancer drugs. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):178–90 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-178-190>
 32. Коваленко ЕИ, Артамонова ЕВ. Наб-паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2019;2(17):12–8. [Kovalenko EI, Artamonova EV. Nab-paclitaxel in treatment of metastatic breast cancer. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2019;2(17):12–8 (In Russ.)] [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17\(392\)-12-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-12-18)
 33. Zhu Z, Li X, Dong H, Ke S, Zheng WH. Let-7f and miRNA-126 correlate with reduced cardiotoxicity risk in triple-negative breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(10):4987–95. PMID: 31949575
 34. Rüger AM, Schneeweiss A, Seiler S, Tesch H, van Mackelenbergh M, Marmé F, et al. Cardiotoxicity and cardiovascular biomarkers in patients with breast cancer: data from the Gep- arOcto-GBG 84 trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e018143. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018143>
 35. Zhao D, Chen J, Liu X, Long X, Cao L, Wang J. Atrial fibrillation following treatment with paclitaxel: a case report. *Biomed Rep*. 2018;9(6):540–4. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1158>
 36. Делягин ВМ. Лекарственная кардиотоксичность у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2016;(3–4):25–9. [Delyagin VM. Drug cardiotoxicity in children with oncological and hematological diseases. *Tol'yatinskii meditsinskiy konsilium = Togliatti Medical Consilium*. 2016;(3–4):25–9 (In Russ.)]
 37. Сафронова ЭА, Григоричева ЕА, Шамурова ЮЮ, Евдокимов ВВ. Выявление кардиотоксического эффекта противоопухолевых препаратов. *Непрерывное медицинское образование и наука*. 2019;14(4):21–32. [Safronova EA, Grigoricheva EA, Shamurova YuYu, Evdokimov VV. Identification of the cardiotoxic effect of antitumor drugs. *Nepreryvnoe meditsinskoe obrazovanie i nauka = Continuing Medical Education and Science*. 2019;14(4):21–32 (In Russ.)]
 38. Даниленко АА, Шахтарина СВ. Кардиальная патология у больных лимфомой Ходжкина после лечения. *Вопросы онкологии*. 2011;57(1):119–25. [Danilenko AA, Shakhhtarina SV. Cardiac pathology in patients with Hodgkin's lymphoma after treatment. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2011;57(1):119–25 (In Russ.)]
 39. Aapro M, Ruiz-Borrego M, Hegg R, Kukielka-Budny B, Morales S, Cinieri S, et al. Randomized phase II study evaluating weekly oral vinorelbine versus weekly paclitaxel in estrogen receptor-positive, HER2-negative patients with advanced breast cancer (NorBreast-231 trial). *Breast*. 2019;45:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.009>
 40. Pajk B, Cufer T, Canney P, Ellis P, Cameron D, Blot E, et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast*. 2008;17(2):180–5. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.09.002>
 41. Heinemann V, Di Gioia D, Vehlning-Kaiser U, Harich HD, Heinrich D, Welt A, et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(3):603–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq409>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Маль Галина Сергеевна, д-р мед. наук, профессор. *Galina S. Mal*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>
Артюшкова Елена Борисовна, д-р биол. наук, доцент. *Elena B. Artushkova*, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3777-6622>
Гладченко Михаил Петрович, канд. фарм. наук. *Mikhail P. Gladchenko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3627-9747>
Иванова Александра Алексеевна. *Alexandra A. Ivanova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2145-2079>

Статья поступила 07.09.2021
После доработки 29.10.2021
Принята к печати 09.12.2021

Article was received 7 September 2021
Revised 29 October 2021
Accepted for publication 9 December 2021

Биомаркеры нефротоксичности: роль и значимость в диагностике лекарственного повреждения почек

*О. В. Муслимова¹, В. А. Евтеев¹, И. А. Мазеркина¹, Е. А. Сокова^{1,2}, А. Б. Прокофьев¹,
А. В. Шапченко³, Т. В. Александрова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

Резюме. Лекарственное поражение почек составляет от 8 до 60% эпизодов острого повреждения почек (ОПП) среди госпитализированных пациентов. Как можно более раннее распознавание этого состояния и своевременное принятие мер по коррекции лечения могут уменьшить количество выявленных случаев почечного повреждения и летальных исходов. Цель работы: анализ данных научной литературы о биомаркерах, используемых при проведении диагностики лекарственного поражения почек. Выявлено, что такие маркеры повреждения почек, как уровень сывороточного креатинина, объем выделяемой мочи, концентрация азота мочевины, экскреция натрия, микроскопия мочевого осадка, ограничены в применении в связи с тем, что они не отражают в полном объеме динамику и степень повреждения почек и не позволяют диагностировать развитие ОПП на ранних этапах. Установлено, что наиболее перспективными биомаркерами являются в первую очередь KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL, цистатин С, кластерин, β 2-микроглобулин, MCP-1, IGFBP7 и TIMP-2. Однако определение концентрации новых биомаркеров в моче или в крови для диагностики ОПП может носить лишь рекомендательный характер, так как клинических и доклинических исследований по установлению валидности такого рода тестов проведено недостаточно. До настоящего времени не разработаны точные алгоритмы оценки рисков развития, диагностики, мониторинга течения и терапии ОПП, основанные на определении наличия и уровней данных маркеров в моче и/или в сыворотке крови. Таким образом, необходимо продолжать исследования различных биомаркеров ОПП и совершенствовать экспериментальные модели (как *in vivo*, так и *in vitro*), в том числе для изучения потенциальных нефротоксических свойств уже известных и разрабатываемых лекарственных средств.

Ключевые слова: биомаркеры; лекарственная нефротоксичность; острое повреждение почек; NAG; L-FABP; KIM-1; NGAL; β 2-микроглобулин; MCP-1; цистатин С; IGFBP7; TIMP-2

Для цитирования: Муслимова ОВ, Евтеев ВА, Мазеркина ИА, Сокова ЕА, Прокофьев АБ, Шапченко АВ, Александрова ТВ. Биомаркеры нефротоксичности: роль и значимость в диагностике лекарственного повреждения почек. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):173–184. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-173-184>

***Контактное лицо:** Муслимова Ольга Валерьевна; muslimova@expmed.ru

Nephrotoxicity Biomarkers: Role and Significance in the Diagnosis of Drug-Induced Kidney Injury

*O. V. Muslimova¹, V. A. Evteev¹, I. A. Mazerkina¹, E. A. Sokova^{1,2}, A. B. Prokofiev¹, A. V. Shapchenko³, T. V. Alexandrova¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russian Federation

Abstract. Drug-induced kidney injury (DIKI) accounts for 8 to 60% of episodes of acute kidney injury (AKI) among hospital patients. Early DIKI detection and timely adjustment of therapy will help reduce the kidney injury incidence and mortality. The aim of the study was to analyse scientific literature on the biomarkers used in DIKI diagnosis. The study revealed that the use of such kidney damage markers as serum creatinine, urinary output, urea nitrogen, sodium excretion, urinary sediment microscopy is limited because they do not give a full picture of the kidney injury degree and progression and do not allow for early AKI diagnosis. It was demonstrated that some of the most promising biomarkers are KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL, cystatin C, clusterin, β 2-microglobulin, MCP-1, IGFBP7, and TIMP-2. However, recommendations for determination of these biomarkers' urine or blood concentrations for AKI diagnosis are somewhat preliminary, because there have been in-

sufficient clinical and preclinical studies to establish validity of such tests. No precise algorithms based on determination of the biomarkers levels in urea and/or blood serum have been developed for AKI risk assessment, diagnosis, monitoring, and treatment. Thus, further research is necessary to investigate different AKI biomarkers and improve experimental models (both *in vivo* and *in vitro*), which will support assessment of potential nephrotoxic properties of existing and new medicinal products. **Key words:** biomarkers; drug nephrotoxicity; acute kidney injury; NAG; L-FABP; KIM-1; NGAL; β 2-microglobulin; MCP-1; cystatin C; IGFBP7; TIMP-2

For citation: Muslimova OV, Evteev VA, Mazerkina IA, Sokova EA, Prokofiev AB, Shapchenko AV, Alexandrova TV. Nephrotoxicity biomarkers: role and significance in the diagnosis of drug-induced kidney injury. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):173–184. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-173-184>

*Corresponding author: Olga V. Muslimova; muslimova@expmed.ru

Лекарственное поражение почек (ЛПП) составляет от 8 до 60% эпизодов острого повреждения почек (ОПП) у пациентов, находящихся на стационарном лечении [1]. ОПП — патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 суток и характеризующееся быстрым (часы—сутки) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности. В случае персистенции острого повреждения почечной паренхимы может развиваться патологический континуум повреждения почек, который представлен динамикой (временными критериями) перехода от ОПП к острой болезни почек (ОБП) и к хронической болезни почек (ХБП). Таким образом, ОПП является независимым фактором риска развития ХБП, терминальной почечной недостаточности, серьезных внепочечных осложнений и летального исхода¹. Существует прямая корреляция между временем выявления ОПП и смертностью. Быстрая идентификация лекарственного препарата (ЛП), который стал причиной развития повреждения почек, и своевременная коррекция этого состояния позволит уменьшить тяжесть ЛПП и смертность [2].

По данным исследования, проведенного на базе Мичиганского университета, более 20 из 100 ЛП, наиболее часто назначаемых взрослым пациентам в отделениях реанимации и интенсивной терапии, классифицируются как нефротоксичные [3]. Нефротоксическое действие ЛП реализуется по различным патогенетическим механизмам на уровне разных структур почек (клубочки, трубочки, интерстиций), некоторые препараты могут влиять на ткани почек сразу на нескольких уровнях. Наиболее часто ЛПП вызывают противоопухолевые, противовирусные и антибактериальные препараты, иммунодепрессанты, препараты для лечения язвенной болезни, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [4]. К сожалению, в большинстве случаев ЛПП остается

нераспознанным, так как ухудшение функции почек врачи в первую очередь связывают с течением основного заболевания и его осложнениями, а не с применением ЛП.

Для диагностики, оценки тяжести, прогнозирования исходов того или иного патологического процесса в организме, в том числе ЛПП, используют биомаркеры.

Цель работы — анализ данных научной литературы о биомаркерах, используемых при проведении диагностики лекарственного поражения почек.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), биомаркер может иметь химическую, физическую, биологическую природу, а его измерение может быть функциональным, физиологическим, биохимическим, клеточным или молекулярным². Глоссарий BEST (Biomarkers, EndpointS and other Tools)³ определяет биомаркер как характеристику, которая измеряется в качестве индикатора нормального биологического процесса, патологического процесса или ответа организма на вмешательство, включая терапевтическое воздействие. В качестве биомаркеров могут рассматриваться молекулярные, гистологические, радиологические или физиологические характеристики пациента. Биомаркеры для применения в клинической практике должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью (>90%) [5].

Критерии острого повреждения почек

В клинической практике используют следующие критерии ОПП, рекомендованные KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)⁴: повышение концентрации сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) и выше в течение 48 ч, либо нарастание уровня сывороточного креатинина в 1,5–1,9 раза и выше от исходного (базального) уровня в течение 7 сут от начала лечения, либо снижение темпа диуреза до $<0,5$ мл/кг/ч

¹ Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. М.; 2020. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf

² Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. WHO; 1993. <https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>

³ BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. FDA–NIH Biomarker Working Group; 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>

⁴ <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>

в течение 6 ч. Однако использование концентрации креатинина в качестве маркера ОПП имеет ряд ограничений, таких как плохая корреляция с гломерулярной фильтрацией в динамике, особенности продукции креатинина в индивидуальном организме (характер питания, пол, возраст, вес, физические нагрузки и др.), его секреции и внепочечной экскреции. Кроме того, повышение уровня креатинина в сыворотке крови происходит только после нарушения экскреторной функции почек, поэтому в клинической практике он не может быть использован в качестве маркера для ранней диагностики ОПП.

Широкое использование объема выделяемой мочи в качестве диагностического критерия ОПП ограничено в связи с трудоемкостью процесса сбора мочи и оценки ее объема, частого применения диуретиков, а также затруднено у пациентов с постоянными мочевыми катетерами. Другие маркеры повреждения почек, такие как концентрация азота мочевины, экскреция натрия, микроскопия мочевого осадка, ограничены в применении в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью [6]. Таким образом, актуальной проблемой остается поиск биомаркеров нефротоксичности, которые не зависят от фильтрационной функции почек и позволяют прогнозировать на ранних этапах формирование ОПП, а также осуществлять мониторинг течения ЛПП.

Виды биомаркеров нефротоксичности

Биомаркер, используемый при проведении диагностики ОПП, должен удовлетворять следующим требованиям [7]: а) иметь легкий и доступный способ измерения; б) иметь возможность обнаружения раньше, чем повысится уровень сывороточного креатинина, для установления диагноза ОПП в ранние сроки; в) позволять проводить дифференциальную диагностику преренальной азотемии и ХБП; г) позволять идентифицировать тип и место возникновения ОПП; д) указывать на тяжесть ОПП и позволять оценить время его начала; е) позволять прогнозировать исход для пациента (выздоровление, диализ, летальный исход); ж) позволять осуществлять мониторинг фармакологического ответа на терапию.

В качестве потенциальных биомаркеров ОПП рассматривались многие биологические вещества, такие как⁵: а) низкомолекулярные белки мочи (цистатин С мочи, $\alpha 1$ -микроглобулин, $\beta 2$ -микроглобулин, ретинол-связывающий белок, аденозин); б) внутриклеточные энзимы: N-ацетил-D-глюкозаминидаза (NAG), глутатион-S-трансфераза- α (GST α), глутатион-S-трансфераза- π (GST π), гамма-глутамилтранс-

пептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), аланинаминотрансфераза (АЛТ); в) функциональные маркеры (цистатин С сыворотки, проэнкефалин); г) белки, экспрессия которых повышается при ОПП: липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула почечного повреждения (KIM-1), печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP), интерлейкин-18 (IL-18), биомаркеры ареста клеточного цикла — задержки клеточного цикла в фазе G2 (TIMP-2, IGFBP7); д) маркеры воспаления (IL-18) и др.

Маркеры ОПП можно классифицировать также по возможности проведения топической диагностики почечного повреждения с учетом его патофизиологических механизмов.

I. Топическая классификация, указывающая на локализацию повреждения:

- 1) клубочек (альбумин, цистатин С сыворотки, $\alpha 1$ -микроглобулин, $\beta 2$ -микроглобулин и др.);
- 2) проксимальный канал (NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С мочи, IL-18 и др.);
- 3) дистальный канал (GST, NGAL);
- 4) собирательная трубочка (калибиндин D28);
- 5) петля Генле (остеопонтин, натриево-водородный антипортер 3 (NHE-3)).

II. Патофизиологическая классификация, отражающая роль биомаркера в том или ином патологическом процессе:

- 1) биомаркеры функции почек (креатинин, цистатин С сыворотки и др.);
- 2) биомаркеры оксидативного стресса (8(A2a)-изопропан, 4-ОН-2-ноненал и др.);
- 3) биомаркеры структурного и клеточного повреждения: подоцитов (подокаликсин, нефрин), тубулоинтерстиция (NGAL, KIM-1, L-FABP, аденозинтрифосфат-3); факторы экзосомальной транскрипции;
- 4) маркеры иммунного ответа (иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента);
- 5) маркеры фиброза (трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактор роста соединительной ткани (CTGF), Big-H3, коллаген IV типа);
- 6) маркеры апоптоза (аннексин-5, TIMP-2, IGFBP7);
- 7) маркеры ареста клеточного цикла (TIMP-2, IGFBP7).

Биомаркеры, рекомендованные для диагностики острого повреждения почек в доклинических и клинических исследованиях

Результаты системного обзора интервенционных исследований ОПП с использованием новых биомаркеров, проведенных с 1992 по 2017 г., показали, что новые биомаркеры в качестве критерия

⁵ Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. М.; 2020. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf

диагностики лекарственно-индуцированного ОПП использовали лишь в 7,9% из 76 клинических исследований и в 42,6% из 75 доклинических исследований [8].

Для диагностики ОПП при доклинических исследованиях токсического воздействия на почки крыс новых ЛП в 2008 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и в 2009 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рекомендованы такие биомаркеры ОПП, как альбумин, β 2-микроглобулин, общий белок, треофил-фактор-3 (TFF3), цистатин С в моче, KIM-1. В 2010 г. к этому перечню был добавлен почечный папиллярный антиген (RPA-1)⁶. В 2016 г. EMA также рекомендовало использование GST α в качестве биомаркера ОПП у крыс⁷.

В 2018 г. FDA рекомендовало для выявления почечного канальцевого повреждения при диагностике ОПП в I фазе клинических исследований новых ЛП у здоровых добровольцев такие биомаркеры ОПП, как кластерин (CLU), цистатин С, KIM-1, NAG, NGAL и остеоопонтин (OPN) в сочетании с традиционными показателями оценки нефротоксичности: повышением уровня сывороточного креатинина и концентрации азота мочевины в крови⁸.

В последнее время в научном сообществе обсуждение сосредоточено на оценке использования в качестве маркеров лекарственной нефротоксичности в первую очередь KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL, цистатина С, кластерина, β 2-микроглобулина, моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) [9].

KIM-1 (kidney injury molecule, молекула почечного повреждения) — трансмембранный гликопротеин, имеющий отделяющийся внешний домен с молекулярной массой 90 кДа, концентрацию которого возможно определить в моче. Предполагается, что эта молекула участвует в регенераторных процессах при повреждении эпителиальных клеток. В физиологических условиях этот гликопротеин практически не определяется в почечной ткани, но при воздействии на почку различных повреждающих факторов в клетках тубулярного эпителия происходит значительное повышение экспрессии KIM-1. В клинических исследованиях данный маркер показал себя наиболее

значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП⁹. Результаты клинического исследования с участием 11 пациентов с раком легких свидетельствуют о том, что мочевой KIM-1 индивидуально или в комбинации с MCP-1 может выступать биомаркером ЛПП, вызванного цисплатином [10]. В другом исследовании при выяснении причины ОПП, развившегося у пациента после применения в течение 3 мес. иммунодепрессанта такролимуса по поводу трансплантации печени, выявлено повышение экспрессии KIM-1 в биоптате почки. После отмены такролимуса уровень креатинина вернулся к норме. Авторы сделали вывод о том, что KIM-1 является эффективным маркером нефротоксичности такролимуса [11]. В доклинических исследованиях на животных моделях также продемонстрировано, что KIM-1 может применяться в качестве маркера цисплатиновой нефротоксичности [12–14], маркера почечного повреждения при применении гентамицина [15], адриамицина [16], при отравлении ртутью, хромом [17], гербицидными ядами [18], при интоксикации фторидами [19]. Кроме того, в литературе есть сообщения о специфичности и чувствительности определения наличия KIM-1 в моче при прогнозировании возможности развития ОПП после кардиохирургического вмешательства [20], у пациентов с сахарным диабетом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству [21], с острым коронарным синдромом после коронарографии [22] и при сердечной недостаточности [23].

L-FABP (liver fatty acid binding protein, печеночный протеин, связывающий жирные кислоты) — цитоплазматический белок с молекулярной массой 15 кДа, который экспрессируется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. Относится к семейству белков-переносчиков жирных кислот, которые участвуют в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют оксидативный стресс, связывая липофильные продукты окисления и ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны. В организме человека L-FABP синтезируется в основном в печени, но в небольших количествах обнаруживается в почках и тонком кишечнике. В моче в нормальных условиях отсутствует, так как, фильтруясь в клубочках, полностью

⁶ List of qualified biomarkers. FDA; 2021. <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/list-qualified-biomarkers>

Final conclusions on the pilot Joint EMEA/FDA VXDS experience on qualification of nephrotoxicity biomarkers. EMEA/679719/2008 Rev. 1. EMA; 2009.

⁷ Letter of support for drug-induced renal tubular injury biomarker(s). EMA/715025/2016. EMA; 2016.

⁸ Biomarker qualification submissions. FDA; 2021. <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/biomarker-qualification-submissions>

List of qualified biomarkers. FDA; 2021. <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/list-qualified-biomarkers>

⁹ Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. М.; 2020. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf

реабсорбируется в проксимальных канальцах, что позволяет диагностировать ОПП при их повреждении. Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением аппарата искусственного кровообращения. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP повышен и определяет относительный риск смертности¹⁰. Мониторинг концентрации L-FABP в моче у пациентов, поступающих в отделения реанимации, позволил говорить о нем как о приемлемом биомаркере ОПП (площадь под фармакокинетической кривой (AUC) 0,95, положительная прогностическая значимость (PPV) 100%, отрицательная прогностическая значимость (NPV) 85%) [24]. L-FABP, определяемый в моче, может также служить предиктором контраст-индуцированного ОПП, демонстрируя 100% чувствительность и 81,8% специфичность теста [25]. В эксперименте на животных моделях (мыши) экспрессия L-FABP повышалась в проксимальных почечных канальцах и в моче в связи с ОПП, вызванным применением цисплатина [26].

NAG (N-ацетил-D-глюкозаминидаза) — лизосомальный энзим с молекулярной массой >130 кДа, в основном определяется в проксимальных почечных канальцах. Благодаря большой молекулярной массе NAG исключается возможность клубочковой фильтрации этого энзима внепочечного происхождения. Повышение мочевого экскреции NAG отражает не только повреждение клеток, но и увеличение их лизосомальной активности при сохранении целостности [27]. Повышение активности этого энзима в моче может быть связано с ЛПП [28, 29], повреждением аллотрансплантата [30], прогрессированием ХБП [31]. Повышение уровня NAG (наряду с ЩФ и ГГТП) в моче (в период до повышения уровня сывороточного креатинина) является высокочувствительным маркером ОПП у критически больных пациентов [32]. Недостатком определения NAG в моче в качестве биомаркера ЛПП является низкая специфичность в связи с возможностью получения ложноположительных результатов теста при ревматоидном артрите, нарушении толерантности к глюкозе, гипертиреозе. Кроме того, экспрессия NAG может подавляться эндогенной мочевиной и тяжёлыми металлами [9].

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) поступает в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но может синтезироваться в разных органах и в разных типах клеток. NGAL человека представляет собой одну полипептидную цепь, состоящую из 178 аминокислотных остатков и имеющую молекулярную массу 22 кДа. Гликозилированная форма имеет молекулярную

массу 25 кДа. В нейтрофилах и в моче NGAL присутствует как мономер с малым процентным содержанием димерной и тримерной форм [33]. Основными функциями NGAL являются стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных, и противодействие бактериальным инфекциям. При ОПП происходит повышение уровня NGAL сыворотки крови, однако молекулы соединения абсорбируются в проксимальных канальцах и в мочу не секретируются. Ренальный NGAL синтезируется в тонком восходящем отделе петли Генле и в собирательных трубках и поступает в мочу. NGAL сыворотки крови, поступающий в почки, способствует восстановлению поврежденных клеток, а синтезирующийся в почках NGAL, обладающий бактериостатическим действием (препятствует поступлению железа в бактериальные клетки), предотвращает последующее развитие инфекций мочевыводящего тракта [34]. При повреждении почечных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7–16 раз), так и в моче (в 25–1000 раз) [35, 36].

В эксперименте на животных моделях NGAL показал себя как высокочувствительный биомаркер гентамициновой нефротоксичности [37, 38], но клинических исследований его использования в качестве маркера ОПП при лечении гентамицином проведено недостаточно [9]. Результаты одного клинического исследования свидетельствуют о том, что NGAL может быть предикторным биомаркером нефротоксичности ванкомицина [39]. При изучении нефротоксичности иммуносупрессора такролимуса у больных после трансплантации печени выяснилось, что NGAL является наиболее чувствительным среди новых биомаркеров (MCP-1, L-FABP, IL-18, остеокальцин, цистатин С и кластерин) — высокие уровни NGAL в моче были ассоциированы с ОПП у таких пациентов [40]. В нескольких клинических исследованиях показано, что раннее повышение уровня NGAL в моче помогает выявить ОПП и, таким образом, предотвратить у пациентов цисплатиновую нефротоксичность [41]. Определение NGAL в моче выявляет ЛПП после применения препаратов платины раньше, чем это можно определить по уровню сывороточного креатинина [42, 43]. Повышение уровня NGAL позволяет прогнозировать наступление цисплатиновой нефротоксичности лучше, чем уровень альбуминурии и уровень цистатина С в моче, он может быть ранним маркером ЛПП, вызванным цисплатином [44]. Кроме того, NGAL в исследованиях при различных патологиях показывает себя хорошим предиктором ОПП и тяжести ОПП, например в кардиохирургии [45, 46], после проведения ударно-волновой литотрипсии [47].

¹⁰ Там же.

Однако возможность использования биомаркера NGAL для диагностики ОПП в клинической практике ограничена. Доказано, что уровень сывороточного NGAL может повышаться при уже имеющихся у пациентов ХБП, артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях. Имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции NGAL с мочой от уровня протеинурии¹¹ [44, 48]. Кроме того, уровень NGAL повышается в клетках проксимальных почечных канальцев в ответ на ишемию-реперфузию [49, 50].

Цистатин С представляет собой полипептидную цепочку массой 13 кДа, состоящую из 120 аминокислот. Является ингибитором лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядерными клетками организма, предохраняя организм от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Цистатин С поступает из клеток в кровоток равномерно, и его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где она реабсорбируется за счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза и затем полностью метаболизируется в эпителиоцитах проксимальных канальцев, вследствие чего в норме цистатин С экскретируется с мочой в минимальных количествах¹². Концентрация цистатина С в крови не зависит от возраста, пола, диеты, в связи с чем он может быть использован как маркер почечного повреждения, альтернативный креатинину [51]. По данным метаанализа результатов 28 клинических исследований, проведенных к 2017 г., определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), основанное на концентрации цистатина С, позволяло более точно дозировать нефротоксичные ЛП и прогнозировать их элиминацию, чем определение СКФ, рассчитанной по уровню сывороточного креатинина [52]. Это особенно оправдано для лиц с очень низким уровнем сывороточного креатинина (пациенты старческого и детского возраста) [53]. Концентрация цистатина С в крови может повышаться при применении больших доз кортикостероидов, воспалении, сахарном диабете, гипертиреозидизме, гипербилирубинемии и ревматоидном артрите [54, 55].

В экспериментах на животных моделях (крысы) концентрация цистатина С, наряду с концентрацией NGAL и KIM-1, значительно повышалась в моче после введения токсической дозы

гентамицина, что, по мнению авторов исследования, в перспективе позволит рассматривать цистатин С в качестве раннего маркера ЛПП в клинической практике [56]. Цистатин С применялся в качестве маркера нефротоксичности при диагностике ЛПП у крыс, которым вводили цисплатин [57]. В клиническом исследовании, включавшем детей с лимфобластным лейкозом, получавших лечение потенциально нефротоксичными высокими дозами метотрексата, выявлено, что плазменный цистатин С может быть маркером для мониторинга почечной функции у данной категории пациентов [58]. Цистатин С используют в клинических исследованиях по выявлению и определению тяжести контраст-индуцированного ОПП [59, 60].

Кластерин — гликопротеин, имеющий молекулярную массу 70–80 кДа, синтезируется во многих тканях и обнаруживается во многих физиологических жидкостях, таких как плазма, цереброспинальная и семенная жидкость. Кластерин участвует в регуляции активности комплемента, защите клеток от стресса, транспорте липидов, созревании спермы. Продукция кластерина повышается на ранних стадиях органогенеза и после повреждения тканей, а также при гипертиреозидизме [61]. Концентрация кластерина в моче повышается из-за стимуляции его синтеза в ответ на ОПП преимущественно на уровне дистальных почечных канальцев. Кластерин хорошо себя зарекомендовал в качестве чувствительного маркера ОПП. По данным исследований на животных моделях, уровень кластерина достоверно повышался в моче в ответ на введение препарата железа (венофер), контрастных веществ, сахарозы, маннитола, высоких доз гипертонического раствора [62]. Также отмечалось повышение кластерина у людей [63] и у собак [64] при отравлении ядом гадюки. В другом исследовании у мышей после введения цисплатина повысились уровни кластерина и других биомаркеров повреждения почечных канальцев, что позволило выявить ЛПП в ранние сроки, однако концентрация кластерина (а также KIM-1) в моче достоверно не изменилась после лечения ОПП α-липоевой кислотой. Авторы пришли к выводу, что кластерин является чувствительным маркером ОПП, но не подходит для осуществления мониторинга проводимой терапии [65]. Кластерин был использован в качестве биомаркера при диагностике ЛПП в исследовании по сравнению профиля безопасности ванкомицина и комбинации ванкомицина с препаратом пиперацillin+тазобактам у крыс [66]. В проспективном клиническом исследовании с участием пациентов, получавших

¹¹ Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации. М.; 2020. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf

¹² Там же.

терапию препаратами с известным нефротоксическим действием (ванкомицин, ингибиторы кальциневрина, аминогликозиды), наибольшую прогностическую ценность при диагностике ОПП показал кластерин, затем — β 2-микроглобулин, цистатин С, МСР-1 и КИМ-1 [67].

β 2-микроглобулин — компонент неизменяемой легкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС I), представленный практически на всех ядродержащих клетках организма человека, в особенности на лимфоцитах. Это негликозилированный полипептид с молекулярной массой 11,729 кДа, нормальная физиологическая функция которого пока неизвестна. Концентрация β 2-микроглобулина в плазме крови варьирует в пределах 1–3 мг/мл. Благодаря малому размеру β 2-микроглобулин фильтруется через гломерулярные почечные мембраны и в норме обнаруживается в моче в небольших количествах [68] (обычно менее 360 мг/л), так как 99,9% профильтрованного β 2-микроглобулина реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных почечных канальцах посредством мегалинокубулинового комплекса. В ряде исследований (как доклинических, так и клинических) показано, что β 2-микроглобулин может быть использован для оценки уровня гломерулярной фильтрации и тубулярной патологии [69]. По уровню мочевого β 2-микроглобулина в некоторых исследованиях было выявлено повреждение канальцев токсичными металлами — кадмием [70], литием [71], а также препаратами тенофовир у пациентов с ВИЧ-инфекцией [72, 73], цисплатин [74], гентамицин (в эксперименте у крыс) [75]. Уровень β 2-микроглобулина повышается в моче и после назначения такого нефротоксичного ЛП, как циклоспорин. Тем не менее связь между повышением β 2-микроглобулина в моче и развитием ОПП остается неопределенной, а корреляция между кратковременным повышением уровня этого маркера и снижением СКФ — неясной [76].

Уровень β 2-микроглобулина в плазме крови не зависит от пола, расы и этнической принадлежности пациента. Однако он может быть повышен при солидных опухолях, лимфопролиферативных заболеваниях (миеломная болезнь, хронический лимфобластный лейкоз), многих аутоиммунных заболеваниях (болезнь Крона, синдром Шегрена, системная красная волчанка), ревматоидном артрите, то есть при состояниях, сопровождающихся увеличением количества клеток, несущих на себе молекулы МНС I [70]. Кроме того, по данным исследований последних лет, в общей популяции выявлена независимая и сильная ассоциация повышения уровня β 2-микроглобулина с общей смертностью и сердечно-сосудистыми неблагоприятными исхода-

ми у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий [77].

Биомаркеры ареста клеточного цикла IGFBP7 (insulin-like growth factor-binding protein-7) и TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2) экспрессируются и секретируются клетками эпителия проксимальных почечных канальцев и подавляют фазу G1 клеточного цикла на ранних стадиях клеточного стресса или повреждения, вызванного различными патологическими состояниями (например, ишемия, оксидативный стресс, воздействие токсинов). В результате стресса клетки эпителия проксимальных почечных канальцев могут экспрессировать и выделять IGFBP7 и TIMP-2. TIMP-2 стимулирует экспрессию белка p27, а IGFBP7 напрямую повышает экспрессию белков p53 и p21, которые блокируют эффекты циклинзависимых протеинкиназных комплексов (CyclD-CDK4 и CyclE-CDK2). Это приводит к временной остановке G1 фазы клеточного цикла в ранние стадии клеточного стресса, что дает клетке возможность устранить повреждение и распад ДНК, восстановить энергетический баланс и функции.

В 2014 г. в США было одобрено применение тест-системы NephroCheck® для диагностики ОПП средней и тяжелой степеней тяжести у пациентов старше 21 года в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Выявление при помощи данной тест-системы биомаркеров ареста клеточного цикла IGFBP7 и TIMP-2 в моче позволяет прогнозировать развитие ОПП в течение первых 12 ч от момента забора мочи [78].

На данный момент проведено много исследований по изучению прогностической ценности тестов для определения уровней IGFBP7 и TIMP-2 в моче при различных патологиях и клинических ситуациях (операции на сердце, операции по трансплантации почки, другие полостные операции, сепсис, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, после остановки сердца, после воздействия нефротоксических лекарственных препаратов, например цисплатина) [78]. Прогностическая значимость, чувствительность и специфичность тестов по определению биомаркеров ОПП была изучена в трех крупных клинических исследованиях (Sapphire, Opal, Topaz), одной из целей которых была валидация теста на определение уровня IGFBP7 и TIMP-2. В исследовании Sapphire анализировали прогностическую ценность 340 почечных биомаркеров в гетерогенной популяции находившихся в критическом состоянии пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Маркеры IGFBP7 и TIMP-2 продемонстрировали значительное преимущество в прогнозировании и стратификации риска развития ОПП (уровень статистической значимости $p < 0,002$). По данным проведенных исследований,

биомаркеры ареста клеточного цикла позволяли прогнозировать развитие тяжелого ОПП (2-й и 3-й стадии) с большей достоверностью, чем NGAL, KIM-1 или цистатин С, прогностическая ценность положительного результата составила 49%, отрицательного — 97% [78, 79].

Однако арест клеточного цикла может привести к фенотипу стареющей клетки и фиброзу, ассоциирован не только с ОПП, но также может служить механистической связью между ОПП и ХБП [80]. Таким образом, для оценки значимости теста NephroCheck® требуется проведение дополнительных исследований в популяциях пациентов с разными патологиями в разнообразных клинических ситуациях [78].

Использование биомаркеров нефротоксичности в исследованиях лекарственных препаратов *in vitro*

Биомаркеры ОПП используют при создании *in vitro* моделей для изучения потенциальных нефротоксических свойств как вновь синтезированных фармацевтических субстанций, так и уже применяемых в клинической практике ЛП [81].

Х. Qiu и соавт. в 2018 г. [82] опубликовали результаты изучения возможности использования модели на основе клеточной линии НК-2 для оценки нефротоксичности 22 соединений, в том числе ЛП. В качестве биомаркеров почечного повреждения были рассмотрены ЛДГ, ГГТ, KIM-1, кластерин, цистатин С, NGAL, TIMP-1, GSTπ и остеокальцин. Для подтверждения нефротоксического эффекта в результате экспозиции клеток почечного эпителия с выбранными соединениями в различных концентрациях оценивали количество погибших и оставшихся жизнеспособными клеток, а также выявляли белки, свидетельствующие о процессе апоптоза в данной клеточной линии. Затем оценивали экспрессию белков биомаркеров в условиях доказанного лекарственного повреждения почечного эпителия. Прогностическая ценность для оценки возможности развития нефротоксического эффекта была высокой для KIM-1, кластерина, остеокальцина и цистатина С (значение AUC 0,84, 0,83, 0,81 и 0,79 соответственно), а использование комбинации кластерина, KIM-1 и/или остеокальцина позволило повысить точность диагностики по сравнению с данными по одному биомаркеру (значения AUC варьировали от 0,88 до 0,95). По мнению авторов, такая модель позволит предположить наличие нефротоксических свойств при исследовании препаратов *in vitro* на ранних стадиях доклинического изучения [82].

Те же авторы в 2020 г. провели исследование возможности использования 18 биомаркеров (коллаген IV типа, калибиндин, FABP-1, GSTα, GSTπ, интерферон-гамма индуцибельный

протеин 10 (IP-10), KIM-1, остеокальцин, ренин, TFF-3, TIMP-1, α1-микроглобулин, альбумин, кластерин, цистатин С, эпидермальный фактор роста, NGAL и остеокальцин) в качестве биомаркеров ОПП при применении нефротоксичных ЛП и других веществ на модели клеточной линии RPTEC/TERT1. После подсчета погибших и оставшихся жизнеспособными клеток почечного эпителия в результате воздействия цисплатина, циклоспорина, аристовой кислоты и гентамицина и подтверждения процессов апоптоза оценивали экспрессию указанных биомаркеров и экспрессию мРНК кластерина, цистатина С, GSTπ и TIMP-1. Было выявлено достоверное повышение экспрессии биомаркеров (кластерин, цистатин С, GSTπ и TIMP-1), сопровождавшееся активацией транскрипции. Авторы пришли к выводу, что указанные маркеры могут быть использованы в экспериментальных моделях *in vitro* для изучения нефротоксичности на клеточных линиях RPTEC/TERT1 [83].

Еще одним перспективным направлением для диагностики ЛПП является использование генных биомаркеров ЛПП. Воздействие нефротоксического ЛП на клетки *in vitro* может изменить уровень экспрессии генов (оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) по уровню соответствующей мРНК), кодирующих белки, ранее ассоциированные с почечным повреждением. Так, в исследовании, проведенном в США в 2017 г., было показано, что воздействие гентамицина вызывает повышение экспрессии четырех генов, кодирующих HAVcr1, ICAM-1, EXOC6 и каспазу-3. Сделан вывод о том, что эти гены играют важную роль в механизмах нефротоксичности, вызванной гентамицином, и могут быть использованы в качестве ранних биомаркеров нефротоксичности в исследованиях *in vitro* при разработке безопасных ЛП [84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение традиционных маркеров ОПП (уровень сывороточного креатинина, снижение темпа диуреза, концентрация азота мочевины, экскреция натрия, микроскопия мочевого осадка) ограничено в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью.

Среди новых биомаркеров лекарственной нефротоксичности наиболее перспективными для раннего распознавания лекарственно-индуцированного ОПП являются KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL, цистатин С, кластерин, β2-микроглобулин, MCP-1, TIMP-2, IGFBP7. В то же время ни один новый биомаркер пока не рекомендован для использования в рутинной клинической практике. Лишь некоторые из них локально доступны

для клинического применения (например, TIMP-2 и IGFBP7 — в США). Объем клинических и доклинических исследований по изучению валидности диагностических тестов, основанных на определении концентрации новых биомаркеров в моче и/или в крови, в настоящее время еще недостаточен, и точные алгоритмы оценки рисков развития ОПП, его диагностики, мониторинга течения и терапии с использованием этих биомаркеров не разработаны. Поэтому определение указанных биомаркеров носит лишь рекомендательный характер.

Учитывая важность изучения потенциальных нефротоксических свойств разрабатываемых ЛП, необходимо продолжить исследования как новых, так и потенциальных биомаркеров, в первую очередь позволяющих проводить раннюю диагностику ОПП и даже идентифицировать пациентов с риском ОПП, а также продолжить создание и совершенствование экспериментальных моделей для изучения нефротоксичности *in vitro* и *in vivo*.

Вклад авторов. *О. В. Муслимова* — идея исследования, работа с источниками литературы, анализ данных, формулировка выводов, написание и редактирование текста; *В. А. Евтеев* — работа с источниками литературы, анализ данных, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *И. А. Мазеркина* — работа с источниками литературы, анализ данных; *Е. А. Сокова* — работа с источниками литературы, анализ данных; *А. Б. Прокофьев* — идея исследования, анализ данных, формулировка выводов;

А. В. Шапченко — сбор и анализ данных литературы; *Т. В. Александрова* — работа с источниками литературы, редактирование текста.

Authors' contributions. *Olga V. Muslimova*—elaboration of the study concept, collection and analysis of literature data, formulation of conclusions, writing and editing of the text; *Vladimir A. Evteev*—collection and analysis of literature data, formulation of conclusions, approval of the final version of the paper for publication; *Irina A. Mazerkina*— collection and analysis of literature data; *Elena A. Sokova*—collection and analysis of literature data; *Alexey B. Prokofiev*—elaboration of the study idea, collection and analysis of literature data, formulation of conclusions; *Anna V. Shapchenko*—collection and analysis of literature data; *Tatiana V. Alexandrova*—collection of literature data, editing of the text.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400082-4).

Конфликт интересов. А. Б. Прокофьев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Alexey B. Prokofiev is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(8):896–909. <https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
2. Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? *Kidney and Blood Press Res*. 2010;33(5):368–82. <https://doi.org/10.1159/000319505>
3. Taber SS, Mueller BA. Drug-associated renal dysfunction. *Crit. Care Clin*. 2006;22(2):357–74. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.003>
4. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Curr Drug Metab*. 2018;19(7):559–67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
5. Brower V. Biomarkers: Portents of malignancy. *Nature*. 2011;471(7339):S19–21 <https://doi.org/10.1038/471S19a>
6. Rizvi MS, Kashani KB. Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *J Appl Lab Med*. 2017;2(3):386–99. <https://doi.org/10.1373/jalm.2017.023325>
7. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2017;39:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.001>
8. Fiorentino M, Castellano G, Kellum JA. Differences in acute kidney injury ascertainment for clinical and preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(11):1789–805. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx002>
9. Tajima S, Yamamoto N, Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2019;170:113664. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113664>
10. Shinke H, Masuda S, Togashi Y, Ikemi Y, Ozawa A, Sato T. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):989–96. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2880-y>
11. Cosner D, Zeng X, Zhang PL. Proximal tubular injury in medullary rays is an early sign of acute tacrolimus nephrotoxicity. *J Transplant*. 2015;(6):142521. <https://doi.org/10.1155/2015/142521>
12. Shin YJ, Kim TH, Won AJ, Jung JY, Kwack SJ, Kacew S, et al. Age-related differences in kidney injury biomarkers induced by cisplatin. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(3):1028–39. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.03.014>
13. Sinha V, Vence LM, Salahudeen AK. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: a comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. *J Invest Med*. 2013;61(3):564–8. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31828233a8>
14. Vinken P, Starckx S, Barale-Thomas E, Loosova A, Sonee M, Goeminne N, et al. Tissue KIM-1 and urinary clusterin as early indicators of cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Toxicol Pathol*. 2012;40(7):1049–62. <https://doi.org/10.1177/0192623312444765>
15. Luo QH, Chen ML, Sun FJ, Chen Z, Li M, Zeng W, et al. KIM-1 and NGAL as biomarkers of nephrotoxicity induced by gentamicin in rats. *Mol Cell Biochem*. 2014;397(1–2):53–60. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2171-7>

16. Kramer AB, van Timmeren MM, Schuurs TA, Vaidya VS, Bonventre JV, van Goor H, et al. Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (KIM-1) over time. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(5):F1136–45. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00541.2007>
17. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci*. 2008;101(1):159–70. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm260>
18. Wunnapuk K, Liu X, Gobe GC, Endre ZH, Peake PW, Grice JE, et al. Kidney biomarkers in MCPA induced acute kidney injury in rats: reduced clearance enhances early biomarker performance. *Toxicol Lett*. 2014;225(3):467–78. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.018>
19. Cardenas-Gonzalez MC, Del Razo LM, Barrera-Chimal J, Jacobo-Estrada T, López-Bayghen E, Bobadilla NA, et al. Proximal renal tubular injury in rats sub-chronically exposed to low fluoride concentrations. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;272(3):888–94. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.07.026>
20. Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, et al. Urinary, plasma, and serum biomarkers' utility for predicting acute kidney injury associated with cardiac surgery in adults: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):993–1005. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.018>
21. Li W, Yu Y, He H, Chen J, Zhang D. Urinary kidney injury molecule-1 as an early indicator to predict contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed Rep*. 2015;3(4):509–12. <https://doi.org/10.3892/br.2015.449>
22. Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, Andrés-Costa MJ, Giménez-Garzó C, Juan I, et al. Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Heart Vessels*. 2015;30(6):703–11. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0538-z>
23. Yang CH, Chang CH, Chen TH, Fan PC, Chang SW, Chen CC, et al. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure. *Circ J*. 2016;80(4):1017–23. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0886>
24. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Hara M, Sugaya T, Kodama T, Fujitani S, et al. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(2):220–5. <https://doi.org/10.1007/s10157-010-0384-y>
25. Katoh H, Nozue T, Kimura Y, Nakata S, Iwaki T, Kawano M, et al. Elevation of urinary liver-type fatty acid-binding protein as predicting factor for occurrence of contrast-induced acute kidney injury and its reduction by hemodiafiltration with blood suction from right atrium. *Heart Vessels*. 2014;29(2):191–7. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0347-9>
26. Negishi K, Noiri E, Sugaya T, Li S, Megyesi J, Nagothu K, Portilla D, et al. A role of liver fatty acid-binding protein in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney Int*. 2007;72(3):348–58. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002304>
27. Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012;5(2):102–8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs008>
28. Gautier JC, Zhou X, Yang Y, Gury T, Qu Z, Palazzi X, et al. Evaluation of novel biomarkers of nephrotoxicity in Cynomolgus monkeys treated with gentamicin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;303:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.04.012>
29. D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(6):639–43. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000098771.18213.a6>
30. Garcia-Garcia PM, Martin-Izquierdo E, de Basoa CM, Jarque-Lopez A, Perez-Suarez G, Rivero-Gonzales A, et al. Urinary Clara cell protein in kidney transplant patients: a preliminary study. *Transplant Proc*. 2016;48(9):2884–7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.09.022>
31. Hsu CY, Xie D, Waikar SS, Bonventre JV, Zhang X, Sabbiseti V, et al. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2017;91(1):196–203. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.003>
32. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ, et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(3):543–51. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.3.543>
33. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993;268(14):10425–32. PMID: 7683678
34. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):407–13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080882>
35. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006;105(3):485–91. <https://doi.org/10.1097/0000542-200609000-00011>
36. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefs MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365(9466):1231–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74811-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X)
37. Udupa V, Prakash V. Gentamicin induced acute renal damage and its evaluation using urinary biomarkers in rats. *Toxicol Rep*. 2019;6:91–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.015>
38. Uchino H, Fujishima J, Fukuoka K, Iwakiri T, Kamikuri A, Maeda H, Nakama K. Usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in cynomolgus monkeys treated with gentamicin, cisplatin, and puromycin aminonucleoside. *J Toxicol Sci*. 2017;42(5):629–40. <https://doi.org/10.2131/jts.42.629>
39. Pang HM, Qin XL, Liu TT, Wei WX, Cheng DH, Lu H, et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney injury: a prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(18):4203–13. PMID: 29028077
40. Tsuchimoto A, Shinke H, Uesugi M, Kikuchi M, Hashimoto E, Sato T, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a useful biomarker for tacrolimus-induced acute kidney injury in liver transplant patients. *PLoS One*. 2014;9(10):110527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110527>
41. Gaspari F, Cravedi P, Mandala M, Perico N, de Leon FR, Stucchi N, et al. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(2):154–60. <https://doi.org/10.1159/000312879>
42. Seker MM, Deveci K, Seker A, Sancakdar E, Yilmaz A, Turesin AK, et al. Predictive role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in early diagnosis of platinum-induced renal injury. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):407–10. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.2.407>
43. Shahbazi F, Sadighi S, Dashti-Khavidaki S, Shahi F, Mirzania M. Urine ratio of neutrophil gelatinase-associated lipocalin to creatinine as a marker for early detection of cisplatin-associated nephrotoxicity. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(4):306–10. PMID: 26174458
44. Lin HY, Lee SC, Lin SF, Hsiao HH, Liu YC, Yang WC, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict cisplatin-induced acute kidney injury better than albuminuria or urinary cystatin C levels. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29(6):304–11. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2012.10.004>
45. Balkanay OO, Goksedef D, Omeroglu SN, Ipek G. The dose-related effects of dexmedetomidine on renal functions and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin values after coronary artery bypass grafting: a randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;20(2):209–14. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu367>
46. Tasanarong A, Hutayanon P, Piyayotai D. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts the severity of contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *BMC Nephrol*. 2013;14:270. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-270>
47. Kardakos IS, Volanis DI, Kalikaki A, Tzortzis VP, Serafinides EN, Melekos MD, et al. Evaluation of neutro-

- phil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18, and cystatin C as molecular markers before and after unilateral shock wave lithotripsy. *Urology*. 2014;84(4):783–8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.05.034>
48. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38(3):414–20. <https://doi.org/10.1136/gut.38.3.414>
49. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2534–43. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6>
50. Woodson BW, Wang L, Mandava S, Lee BR. Urinary cystatin C and NGAL as early biomarkers for assessment of renal ischemia-reperfusion injury: a serum marker to replace creatinine? *J Endourol*. 2013;27(12):1510–5. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0198>
51. Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, Parildar Z, Mutaf I, Turgan N, et al. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(4):195–200. <https://doi.org/10.1055/s-2004-817933>
52. Barreto EF, Rule AD, Murad MH, Kashani KB, Lieske JC, Erwin PJ, et al. Prediction of the renal elimination of drugs with cystatin C vs creatinine: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):500–14. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.002>
53. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Göring F, Pietsch F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66(3):1115–22. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x>
54. Bokenkamp A, van Wijck JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem*. 2002;48(7):1123–6. PMID: 12089191
55. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(4):346–9. <https://doi.org/10.1007/BF03347201>
56. Udupa V, Prakash V. Gentamicin induced acute renal damage and its evaluation using urinary biomarkers in rats. *Toxicol Rep*. 2019;6:91–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.015>
57. Pianta TJ, Pickering JW, Succar L, Chin M, Davidson T, Buckley NA, et al. Dexamethasone modifies cystatin C-based diagnosis of acute kidney injury during cisplatin-based chemotherapy. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(1):62–75. <https://doi.org/10.1159/000469715>
58. Ylinen E, Jahnukainen K, Saarinen-Pihkala UM, Jahnukainen T. Assessment of renal function during high-dose methotrexate treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(12):2199–202. <https://doi.org/10.1002/pbc.25137>
59. Torigoe K, Tamura A, Watanabe T, Kadota J. 20-Hour preprocedural hydration is not superior to 5-hour preprocedural hydration in the prevention of contrast-induced increases in serum creatinine and cystatin C. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2200–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.122>
60. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter A-M, Vermeulen B, et al. IV N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(3):687–92. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2356>
61. Masood A, Benabdelkamel H, Ekhzaimy A, Alfadda A. Plasma-based proteomics profiling of patients with hyperthyroidism after antithyroid treatment. *Molecules*. 2020;25(12):2831. <https://doi.org/10.3390/molecules25122831>
62. Kohl K, Herzog E, Dickneite G, Pestel S. Evaluation of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury in a rat nephropathy model. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2020;105:106901. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106901>
63. Ratnayake I, Mohamed F, Buckley NA, Gawarammana IB, Dissanayake DM, Chathuranga U, et al. Early identification of acute kidney injury in Russell's viper (*Daboia russelii*) envenoming using renal biomarkers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(7):e0007486. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007486>
64. Gordin E, Gordin D, Viitanen S, Szlosek D, Coyne M, Farace G, et al. Urinary clusterin and cystatin B as biomarkers of tubular injury in dogs following envenomation by the European adder. *Res Vet Sci*. 2021;134:12–8. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.11.019>
65. Pianta TJ, Succar L, Davidson T, Buckley NA, Endre ZH, et al. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers. *Toxicol Lett*. 2017;268:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.01.001>
66. Pais GM, Liu J, Avedissian SN, Hiner D, Xanthos T, Chalkias A, et al. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(5):1228–36. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz563>
67. Da Y, Akalya K, Murali T, Vathsala A, Tan CS, Low S, et al. Serial quantification of urinary protein biomarkers to predict drug-induced acute kidney injury. *Curr Drug Metab*. 2019;20(8):656–64. <https://doi.org/10.2174/138920022066619071114504>
68. Zumruttal A. Role of β 2-microglobulin in uremic patients may be greater than originally suspected. *World J Nephrol*. 2015;4(1):98–104. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.98>
69. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng Y-H, Roumelioti M-E, Shaffi K, Singh PP, Tzamaloukas AH. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:73. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00073>
70. Kim Y-D, Yim D-H, Eom S-Y, Moon S-I, Park C-H, Kim G-B, et al. Temporal changes in urinary levels of cadmium, N-acetyl- β -D-glucosaminidase and β 2-microglobulin in individuals in a cadmium-contaminated area. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;39(1):35–41. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.10.016>
71. Rybakowski JK, Abramowicz M, Chłopocka-Wozniak M, Czekalski S. Novel markers of kidney injury in bipolar patients on long-term lithium treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(6):615–8. <https://doi.org/10.1002/hup.2362>
72. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, et al. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS One*. 2012;7:e29977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029977>
73. Oboho I, Abraham A, Benning L, Anastos K, Sharma A, Young M, et al. Tenofovir use and urinary biomarkers among HIV-infected women in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(4):388–95. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31828175c9>
74. George B, Joy MS, Aleksunes LM. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(3):272–82. <https://doi.org/10.1177/1535370217745302>
75. Gautier JC, Gury T, Guffroy M, Masson R, Khan-Malek R, Hoffman D, et al. Comparison between male and female Sprague-Dawley rats in the response of urinary biomarkers to injury induced by gentamicin. *Toxicol Pathol*. 2014;42(7):1105–16. <https://doi.org/10.1177/0192623114524489>
76. Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit*. 2019;41(2):213–26. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000589>
77. Amighi J, Hoke M, Mlekusch W, Schlager O, Exner M, et al. Beta 2 microglobulin and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42(7):1826–33. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600312>
78. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, Ronco C. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP₇ in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(5):567–76. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0776>
79. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):932–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0077OC>
80. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*. 2010;16(5):535–43. <https://doi.org/10.1038/nm.2144>
81. Мазеркина ИА, Евтеев ВА, Прокофьев АБ, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ. Экспериментальные модели

- клеточных линий для скрининга нефротоксичности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):160–6. [Mazerkina IA, Evteev VA, Prokofiev AB, Muslimova OV, Demchenkova EYu. Experimental cell line models for nephrotoxicity screening. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):160–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-160-166>
82. Qiu X, Zhou X, Miao Y, Li B. An in vitro method for nephrotoxicity evaluation using HK-2 human kidney epithelial cells combined with biomarkers of nephrotoxicity. *Toxicol Res (Camb)*. 2018;7(6):1205–13. <https://doi.org/10.1039/c8tx00095f>
83. Qiu X, Miao Y, Geng X, Zhou X, Li B. Evaluation of biomarkers for in vitro prediction of drug-induced nephrotoxicity in RPTEC/TERT1 cells. *Toxicol Res (Camb)*. 2020;9(2):91–100. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaa005>
84. Silva SCT, de Almeida LA, Soares S, Grossi MF, Valente AMS, Tagliati CA. In vitro study of putative genomic biomarkers of nephrotoxicity through differential gene expression using gentamicin. *Toxicol Mech Methods*. 2017;27(6):435–41. <https://doi.org/10.1080/15376516.2017.1313345>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. *Olga V. Muslimova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>

Евтеев Владимир Александрович. *Vladimir A. Evteev*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena A. Sokova*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор. *Alexey B. Prokofiev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Шапченко Анна Валерьевна, канд. мед. наук, доцент. *Anna V. Shapchenko*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4856-9346>

Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

Статья поступила 24.08.2021
После доработки 13.10.2021
Принята к печати 09.12.2021

Article was received 24 August 2021
Revised 13 October 2021
Accepted for publication 9 December 2021

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ СЕМИНАРЫ ЦЕНТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

Расписание семинаров на январь–март 2022 года

28 января	Вебинар «Предоставление документов и данных в модуле 3 (Качество) регистрационного досье»
31 января	Вебинар «Требования к отчету по фармакокинетической части исследования биоэквивалентности лекарственных средств»
31 января	Вебинар «Требования ЕАЭС к доклиническим исследованиям лекарственных средств»
15–17 февраля	Онлайн-программа повышения квалификации «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств – GMP»
3 марта	Вебинар «Валидация досье в процессе регистрации нового лекарственного препарата. Требования к оформлению в рамках регистрации ЕАЭС»
4 марта	Вебинар «Рекомендации по представлению информации в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) по процедуре приведения в соответствие в рамках требований ЕАЭС»
10 марта	Вебинар «Рекомендации по представлению информации в ИМП (листке-вкладыше) по процедуре регистрации с учетом требований ЕАЭС»

Перечень образовательных мероприятий и научных конференций
доступен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России¹

¹ <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>

Анализ несоответствий требованиям законодательства ЕАЭС в документах по фармаконадзору в составе регистрационного досье

*Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. С 1 января 2021 г. регистрация лекарственных препаратов в Российской Федерации проводится исключительно по правилам Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Основным документом, описывающим систему фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) или уполномоченной им организации, является мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ). **Цель работы:** анализ несоответствий, выявленных в ходе экспертизы МФСФ, требованиям законодательства ЕАЭС. **Материалы и методы:** проведен анализ 687 документов о системе фармаконадзора в составе регистрационных досье, поступивших на экспертизу в период с 1 января по 30 июня 2021 г. **Результаты:** выявлены и систематизированы основные несоответствия представления, содержания, полноты написания каждого раздела МФСФ требованиям законодательства ЕАЭС. Определена частота встречаемости нарушений при подготовке МФСФ и выделены наиболее часто встречающиеся ошибки ДРУ при организации системы фармаконадзора. **Выводы:** представлены рекомендации по устранению значимых несоответствий, выявленных в ходе экспертного анализа МФСФ: своевременная актуализация, поддержание и пересмотр документа в соответствии с изменениями законодательства и другими значимыми изменениями, своевременное обучение сотрудников, имеющих отношение к фармаконадзору, и др. Полученные результаты будут полезны ДРУ как основным участникам процесса регистрации лекарственных средств, непосредственно вовлеченным в управление системой фармаконадзора на регистрационном и пострегистрационном этапах обращения лекарственных препаратов, для предотвращения возможных ошибок при составлении документа о системе фармаконадзора. **Ключевые слова:** регистрация лекарственных средств; правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС; GVP; экспертиза лекарственных средств; фармаконадзор; мастер-файл системы фармаконадзора; несоответствия в документах о системе фармаконадзора

Для цитирования: Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ. Анализ несоответствий требованиям законодательства ЕАЭС в документах по фармаконадзору в составе регистрационного досье. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):185–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-185-190>

***Контактное лицо:** Журавлева Евгения Олеговна; Gyravleva@expmed.ru

Analysis of Noncompliances with Legislative Requirements in Pharmacovigilance Materials of Registration Dossiers

*E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts, G. V. Kutekhova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Since 1 January 2021 the authorisation of medicines in the Russian Federation has to be performed according to the Eurasian Economic Union (EAEU) procedure. The Pharmacovigilance System Master File (PSMF) is the main document describing the pharmacovigilance system of the marketing authorisation holder (MAH) or its authorised representative. **The aim of the study** was to analyse noncompliances with the EAEU requirements, which were revealed during PSMF assessment. **Materials and methods:** the authors analysed 687 pharmacovigilance documents included in registration dossiers that were submitted for assessment from 1 January to 30 June, 2021. **Results:** the authors identified and systematised the main noncompliances with the EAEU requirements in terms of presentation, content, completeness of each PSMF section. They analysed the frequency of noncompliances in PSMFs and identified the most frequent flaws of MAHs' pharmacovigilance systems. **Conclusions:** the authors give recommendations for elimination of significant noncompliances identified during PSMF assessment, which may include: timely updating, maintenance, and revision of the documents in accordance with changes in legislation and any other significant changes, regular training of pharmacovigilance staff, etc. The results of this review will be useful for MAHs as the main participants of the marketing authorisation process who are directly involved in the pharmacovigilance system management at the pre- and post-authorisation stages, and will help them prevent potential mistakes when drawing up pharmacovigilance system documents.

Key words: medicine authorisation; EAEU Good pharmacovigilance practices; GVP; medicine evaluation; pharmacovigilance; pharmacovigilance system master file; inconsistencies in pharmacovigilance system documents

For citation: Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV. Analysis of noncompliances with legislative requirements in pharmacovigilance materials of registration dossiers. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):185–190. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-185-190>

***Corresponding author:** Evgeniya O. Zhuravleva; Gyravleva@expmed.ru

В Российской Федерации 1 января 2021 г. завершился процесс перехода к регистрации лекарственных препаратов по правилам Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Для держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) возможность постепенного перехода была определена законодательством Российской Федерации еще с 1 января 2016 г., что позволило постепенно и заблаговременно осуществлять подготовку основных документов по фармаконадзору (ФН), отвечающих принятым в ЕАЭС Правилам надлежащей практики фармаконадзора (*Good pharmacovigilance practices*; далее — Правила GVP ЕАЭС)¹.

В составе регистрационного досье ДРУ необходимо представить основной документ, описывающий систему ФН, а именно мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ)². Представление МФСФ обязательно при первой регистрации ДРУ лекарственного препарата на рынке ЕАЭС, а обновленной версии данного документа — при внесении значимых изменений в МФСФ³. Требования к организации системы ФН, а также к составлению, содержанию и ведению МФСФ определены Правилами GVP ЕАЭС [1]. В случае выявления несоответствий МФСФ указанным требованиям экспертом формируется запрос к ДРУ лекарственного препарата о предоставлении недостающей информации с подробным описанием необходимых изменений [2]. После получения ответа ДРУ на запрос эксперт формирует окончательное заключение.

В результате аналитической оценки МФСФ экспертами могут быть даны следующие варианты заключения⁴:

— подтверждение соответствия системы ФН требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и нормативных актов, составляющих право ЕАЭС;

— подтверждение несоответствия системы ФН требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и нормативных актов, составляющих право ЕАЭС.

Цель работы — анализ несоответствий, выявленных в ходе экспертизы мастер-файла системы фармаконадзора, требованиям законодательства ЕАЭС.

Задачи исследования:

1) анализ МФСФ, представленных в составе регистрационного досье;

2) выявление типичных ошибок, допускаемых ДРУ при организации системы ФН;

3) систематизация и определение частоты встречаемости основных несоответствий информации в МФСФ требованиям законодательства ЕАЭС, а также выявление наиболее критичных ошибок;

4) подготовка рекомендаций по устранению значимых несоответствий МФСФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1 января по 30 июня 2021 г. авторами был проведен экспертный анализ 687 документов о системе ФН, входящих в состав комплекта документов для регистрации лекарственного препарата. Выявлены типичные несоответствия требованиям законодательства ЕАЭС информации, представленной в МФСФ, и ошибки при его составлении.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Несоответствия представленной информации требованиям законодательства ЕАЭС с необходимостью получения дополнительной и уточняющей информации были выявлены в документах 143 ДРУ, из них 34 являлись зарубежными ДРУ. По результатам экспертизы было сформировано 314 первичных запросов. Корректировка информации в МФСФ, выполненная ДРУ после первичных экспертных запросов, в большинстве случаев была полной и достаточной для положительного заключения экспертов. Однако в 18 случаях замечания экспертов не были учтены в полном объеме и потребовалось формирование повторного запроса.

Наиболее часто причиной формирования запроса являлась необходимость внесения уточняющей информации по проведенным и запланированным аудитам (89,49% от общего числа запросов); другими распространенными причинами были отсутствие или неполнота информации об уполномоченном лице по фармаконадзору (УЛФ) (78,34%), отсутствие описания деятельности по ФН, переданной на аутсорсинг (73,25%), необходимость актуализации данных по новым законодательным актам (64,33%), отсутствие описания баз данных по ФН и информации по проводимым клиническим исследованиям (56,05%), отсутствие приложения к МФСФ (50,96%). В 27,39% случаев запросы были сделаны в связи с необходимостью полного изменения МФСФ или в связи с необходимостью представления МФСФ от ДРУ в случае,

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.04.2021) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.04.2021) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», Приложение № 19.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.04.2021) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», Приложение № 7, 11.

когда был представлен документ аутсорсинговой компании.

Экспертный анализ начинали с оценки цели, определяющей необходимость разработки МФСФ с точки зрения составителя этого документа — УЛФ. Приведем пример цели, сформулированной заявителем: «Настоящий документ разработан впервые в связи с необходимостью предоставления его в Министерство здравоохранения Российской Федерации в составе досье для регистрации лекарственных препаратов». Очевидно, что такое объяснение некорректно, так как этот документ предназначен прежде всего для описания системы ФН [3] и позволяет ДРУ и УЛФ удостовериться, что система ФН внедрена согласно требованиям законодательства государств — членов ЕАЭС⁵, а также получить информацию о недостатках системы, о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по ФН⁶. Неверная формулировка может свидетельствовать о том, что составителю МФСФ не в полной мере ясна цель, с которой создается данный вид документации в компании, и явиться причиной неопределенности/недоверия эксперта по отношению к документу. В указанном случае эксперт не оформляет запрос к ДРУ, но такая ситуация служит поводом вновь акцентировать внимание обучающихся на семинарах повышения квалификации специалистов в области ФН, для чего создается система ФН в фармацевтической компании.

С целью облегчения восприятия представленных результатов исследования была создана авторская классификация наиболее часто встречающихся несоответствий в документе о системе ФН требованиям законодательства ЕАЭС.

Неактуализированные данные в разделах МФСФ

Информация, представленная в разделах МФСФ, должна верно отражать не только созданную ДРУ систему ФН, но и основываться на законодательных актах, действующих на момент подачи заявлений на регистрацию лекарственного препарата. Например, в разделе МФСФ о процессах нередко указывают сроки подачи сведений о нежелательных реакциях и периодических

обновляемых отчетов по безопасности (ПООБ) в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) в соответствии с требованиями утративших силу нормативных документов⁷. Так, может быть указано, что срок подачи спонтанных сообщений для случаев с летальным исходом составляет 5 рабочих дней, для случаев развития непредвиденных и/или серьезных нежелательных реакций — 10 рабочих дней, для остальных нежелательных реакций — 30 рабочих дней, в то время как актуальные сроки указаны в главе 7 Правил GVP ЕАЭС⁸.

В том же разделе могут быть приведены неактуальные на момент подачи регистрационного досье адрес электронной почты и название регуляторного органа, в чей адрес направляется информация по безопасности. В частности, может быть указано, что информацию по безопасности необходимо передавать в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, реорганизованный в августе 2010 г.⁹ Другой типичной ошибкой является указание на необходимость репортирования информации по безопасности в архивные базы данных по безопасности «Фармаконадзор» и «Мониторинг клинических исследований лекарственных средств» («МКИЛС») АИС Росздравнадзора [4]. В настоящее время всю новую информацию необходимо передавать в единую базу данных Росздравнадзора «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС»¹⁰.

Указанные ошибки свидетельствуют о том, что документ не был пересмотрен УЛФ, несмотря на произошедшие изменения законодательства. Это является нарушением требований законодательства¹¹ как в части выполнения функций ДРУ о ФН (правильность и своевременность предоставления информации по безопасности), так и в части обновления МФСФ.

Предоставление документов, не предназначенных для описания системы фармаконадзора конкретного ДРУ

Распространенной практикой у заявителей является предоставление для описания системы ФН

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», пункт 3.1.2.

⁶ Там же.

⁷ Письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.02.2009 № 01И-49/09 «О предоставлении информации о выявленных неблагоприятных побочных реакциях на ЛС».

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», пункт 7.1.7.

⁹ https://www.regmed.ru/content/page/Center_of_Expertise_of_Drug_Safety

¹⁰ Письмо Росздравнадзора от 27.08.2019 № 01И-2094/19 «О регистрации пользователей в обновленной базе данных Росздравнадзора «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС».

¹¹ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

ДРУ документов, не предназначенных для этой цели, например стандартных операционных процедур (СОП), регулирующих выполнение отдельных видов деятельности по ФН. Также в качестве документа о системе ФН представляется текст Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», часть 3, без описания действующей системы ФН ДРУ. Перечисленные документы регулируют внутреннюю работу компании по осуществлению ФН и не могут служить для оценки системы ФН ДРУ.

Одной из часто встречающихся ошибок является предоставление ДРУ не собственного МФСФ, а МФСФ компании, которой переданы полномочия по выполнению деятельности по ФН, или же производителя. В подобном документе часто отсутствует упоминание ДРУ, за исключением указания о наличии договора на оказание услуг по ФН между фармацевтическими организациями. Наличие соглашения о переданной на аутсорсинг деятельности по ФН не может служить поводом для предоставления МФСФ аутсорсинговой компании. В МФСФ должно быть указано, что данный документ описывает систему ФН конкретного ДРУ, должна быть представлена организационная структура этого ДРУ, а в каждом разделе — информация о применении данной системы ФН для ДРУ. Частичное или полное делегирование деятельности по ФН не снимает ответственность с ДРУ за выполнение задач и обязанностей по ФН, включая контроль разработки и ведения МФСФ, в котором описана система ФН выпускаемой им продукции. В зависимости от условий соглашения он составляется и поддерживается либо непосредственно сотрудником компании ДРУ, либо сотрудником аутсорсинговой компании, исполняющим функции УЛФ. Возможны варианты, когда МФСФ ДРУ содержит перекрестную ссылку на документ о системе ФН стороны, которой делегирована деятельность по ФН, либо в МФСФ аутсорсинговой компании подробно описаны процедуры и процессы по ФН, проводимые для сотрудников ДРУ по условиям договора о делегировании функций.

Отсутствие важной и/или необходимой информации

Основные замечания со стороны экспертов — это отсутствие разделов МФСФ или необходимых данных в них. Наиболее часто не предоставлены сведения об УЛФ, в том числе контактная информация, резюме, данные об обучении и профессиональной подготовке. Недопустимо приводить общие сведения о требованиях к образованию УЛФ из соответствующего раздела Правил GVP ЕАЭС,

информация должна касаться конкретного УЛФ. В отдельных случаях в МФСФ была пропущена информация о процессе замещения УЛФ в случае его временного отсутствия по причине отпуска, командировки или болезни. Также могут быть не перечислены задачи, делегированные от УЛФ другому исполнителю. Иностранные компании нередко не указывают сведения о контактном лице по ФН в Российской Федерации либо представляют документы о системе ФН без учета требований к ФН на территории Российской Федерации и стран ЕАЭС.

Информация, представленная в разделе МФСФ об организационной структуре ДРУ, часто не дает четкого представления о взаимодействии основных структурных подразделений компании, имеющих отношение к выполнению функций по ФН. В разделе может быть приведена трудно читаемая схема этих взаимодействий либо указано, что связь осуществляется только между УЛФ и генеральным директором компании. В соответствии с действующими нормативными документами необходимо представлять детальный обзор организационной структуры ДРУ, включая указание положения УЛФ в организации.

В этом разделе также необходимо указать наличие или отсутствие деятельности по ФН, переданной на аутсорсинг третьим лицам, либо принятых самой компанией ДРУ на себя подобных обязательств. Отмечены случаи, когда в этом разделе было указано, что делегирование функций по ФН отсутствует, но в другом разделе МФСФ приведены сведения о том, что поиском информации по безопасности занимается организация, не относящаяся к ДРУ. Такое представление противоречивой информации недопустимо. Копии всех соглашений, подтверждающие полномочия участвующих сторон, должны быть представлены в МФСФ.

В МФСФ в обязательном порядке должны быть представлены списки завершенных и запланированных аудитов. Проведение как внутренних, так и внешних аудитов служит для контроля функционирования и эффективности системы ФН и системы ее качества. Упоминания о том, что аудиты проводятся и планируются, недостаточно. Как минимум должны быть указаны даты и область проведения, состояние завершения и комментарии по закрытым аудитам. В случае, когда у ДРУ имеются соглашения об аутсорсинге, необходимо планировать регулярный аудит организаций, которым переданы те или иные функции по ФН.

При анализе МФСФ были выявлены и другие распространенные ошибки: отсутствие информации о проводимом для сотрудников обучении по ФН, отсутствие описания баз данных, которые компания ДРУ применяет для целей ФН,

отсутствие заявленных в документе приложений к МФСФ.

Несоответствия, снижающие качество документа

МФСФ должен отражать актуальную на момент подачи документов информацию о системе ФН ДРУ и предоставляться в читаемой, полной и доступной форме. Однако эксперты при анализе отметили недостатки, значительно ухудшающие его восприятие и качество. Например, в документе может отсутствовать оглавление, либо могут быть пропуски нумерации разделов, либо перечислены приложения, которые по факту отсутствуют. В разделе МФСФ об источниках получения данных по безопасности вместо списка текущих исследований приведены ссылки на сайт Государственного реестра лекарственных средств¹². Такое представление неприемлемо, вся информация должна находиться непосредственно в документе.

Особо необходимо выделить отсутствие единообразия в терминологии и используемых аббревиатурах, грамматические ошибки, неточность перевода на русский язык с языка, на котором создавался МФСФ, неверную трактовку терминов и определений. В некоторых случаях МФСФ создают на основе другого МФСФ (заполненный документ используется в качестве шаблона), и, как следствие, такой документ содержит не откорректированную относительно исходного МФСФ информацию (МНН, наименование организаций, данные УЛФ и др.). Если за основу взят документ на иностранном языке, то могут встречаться термины, переведенные с помощью онлайн-переводчика, при этом может быть утерян их действительный смысл. В тексте могут встречаться устаревшие и/или несуществующие определения. Также могут быть представлены разные версии МФСФ в одном регистрационном досье, и не всегда возможно понять, какая именно версия является действующей на текущий момент.

Все эти недостатки могут иметь место в процессе разработки документа, но обязательно должны быть выверены при подписании действующей версии МФСФ. МФСФ — это описание имеющего место у ДРУ процесса, в ходе разработки которого могут использоваться элементы других документов. Актуальная версия документа должна отражать реальное положение дел в организации системы ФН у ДРУ и, соответственно, не может содержать внутренние противоречия, ошибки, ссылки на «чужие» документы и т.п. Появление подобных несоответствий в документе свидетельствует о том, что он был сформирован для целей «собрать досье», а не в рамках организации системы ФН в компании.

Выводы

После проведенного анализа и выявления ряда несоответствий в документе о системе ФН авторами статьи могут быть даны следующие рекомендации ДРУ как основным участникам процесса регистрации лекарственных средств.

1. Необходимо своевременно обновлять МФСФ для поддержания его в актуальном состоянии как в соответствии с планом, так и внепланово — в случаях изменения законодательства, смены УЛФ и его заместителей, а также иных значимых изменений в системе ФН ДРУ.

2. ДРУ должен обеспечить УЛФ взаимосвязь между подразделениями компании и третьими сторонами для улучшения качества работы по ФН и более полного представления информации, такой как, например, работа базы данных по ФН, обновление перечня клинических исследований, регистров и программ поддержки, спонсируемых ДРУ.

3. Необходимо подробно описывать все виды деятельности по ФН, принятые или переданные на аутсорсинг. Если никакие виды деятельности не были переданы на аутсорсинг, это также необходимо указывать, не пропуская эту информацию.

4. ДРУ должен принимать во внимание, что соглашение о делегировании деятельности по ФН иным лицам не исключает наличия собственного документа о системе ФН или описания таковой в документе третьей стороны, которая приняла на себя обязательства по ФН ДРУ.

5. Необходимо проводить вычитку текста с целью обеспечения качественной подачи информации в МФСФ. Возможно включение списка сокращений и определений как одного из разделов МФСФ для поддержания единообразия терминологии по всему документу.

6. Недостаточная квалификация УЛФ может быть одной из причин большого количества ошибок. Для корректного составления документов о системе ФН УЛФ контактному лицу по ФН необходимо регулярно проходить обучение на курсах повышения квалификации для специалистов по ФН, принимать участие в профильных семинарах и конференциях.

Вклад авторов. *Е. О. Журавлева* — идея, планирование, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация материала, анализ результатов, написание, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *Н. Ю. Вельц* — анализ и интерпретация результатов экспертизы документов о системе фармаконадзора, написание отдельных разделов, редактирование текста; *Г. В. Кутехова* — сбор и систематизация материалов, поступающих в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, обобщение результатов, формулировка выводов.

¹² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Authors' contributions. *Evgeniya O. Zhuravleva*—elaboration of the study concept, planning and elaboration of the study design, collection and systematisation of materials, analysis and interpretation of the results, writing and editing of the text; *Nataliya Yu. Velts*—analysis and interpretation of the results of pharmacovigilance materials review, writing of some parts of the paper, editing of the text; *Galina V. Kutekhova*—collection and systematisation of materials submitted to the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, preparation of the summary of the study results; formulation of conclusions.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Махмутова НМ, Жетерова СК. Современные аспекты внедрения системы фармаконадзора. *Авиценна*. 2018;(17):8–12. [Makhmutova NM, Zheterova SK. Modern aspects of the implementation of the pharmacovigilance system. *Avitsenna = Avicenna*. 2018;(17):8–12 (In Russ.)]
2. Снегирева ИИ, Журавлева ЕО, Вельц НЮ. Экспертная оценка документов о системе фармаконадзора в составе регистрационного досье. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):191–7. [Snegireva II, Zhuravleva EO, Velts NYu. Expert evaluation of pharmacovigilance system documents included in the registration dossier. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):191–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-191-197>
3. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Актуальные изменения в системе фармаконадзора в России и ЕАЭС. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):86–90. [Gildeeva GN, Belostotsky AV. Recent changes in the pharmacovigilance system in the Russian Federation and the EAEU. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):86–90 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.86-90>
4. Кудрявцева ЕМ, Горелов КВ. Проведение фармаконадзора в медицинских организациях. *Вестник Росздравнадзора*. 2021;(2):53–7. [Kudryavtseva EM, Gorelov KV. Pharmacovigilance in medical organizations. *Vestnik Roszdravnadzora = Roszdravnadzor Bulletin*. 2021;(2):53–7 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Журавлева Евгения Олеговна. *Evgeniya O. Zhuravleva*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. *Nataliya Yu. Velts*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Кутехова Галина Викторовна. *Galina V. Kutekhova*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>

Статья поступила 26.07.2021

После доработки 29.09.2021

Принята к печати 09.12.2021

Article was received 26 July 2021

Revised 29 September 2021

Accepted for publication 9 December 2021

Опыт применения противовирусных средств при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Кыргызстане

*А. А. Зурдинова¹, А. З. Кутманова²

¹ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кыргызско-Российский Славянский Университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина, ул. Киевская, д. 44, Бишкек, 720021, Кыргызская Республика

² Международная высшая школа медицины, ул. Льва Толстого, д. 114/1, Бишкек, 720007, Кыргызская Республика

Резюме. Национальные клинические руководства по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) являются основным источником информации и ориентиром для принятия клинического решения сотрудниками системы здравоохранения Кыргызской Республики. Рекомендации, представленные в этих документах, во многом основаны на данных реальной клинической практики, но эффективность и безопасность применения ряда противовирусных средств, показания к применению которых были расширены для дополнения терапии COVID-19, остается неясной. **Цель работы:** проведение ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа применения препарата лопинавир+ритонавир в стационарах в Кыргызской Республике при лечении COVID-19 в период март–апрель 2020 г. **Материалы и методы:** проведено ретроспективное исследование 145 медицинских карт стационарного больного пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в инфекционные отделения и инфекционные больницы страны. Статистическая обработка выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2017. **Результаты:** в период с 16 марта по 25 апреля 2020 г. лопинавир+ритонавир был назначен 145 пациентам в дозе 200 мг + 50 мг по 2 таблетки 2 раза/сут, что соответствовало рекомендованной в национальном руководстве схеме применения. Длительность фармакотерапии согласно национальному руководству составляла 10 сут, при этом реальная продолжительность курса составила 1–12 сут, в среднем — 5,5 сут, и зависела от переносимости препарата. Применение препарата сопровождалось развитием нежелательных реакций (НР) у 78 пациентов (53,8% случаев), что у 73 из них (94,8% случаев) привело к ухудшению общего состояния и вызвало необходимость отмены препарата. Наиболее частыми проявлениями НР были тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, желтушность кожи, по данным лабораторных исследований — повышение в сыворотке крови уровней билирубина, креатинина, глюкозы, активности аспартатаминотрансферазы и амилазы. Проведенная ретроспективная оценка степени достоверности причинно-следственной связи по шкале Нананьо показала определенную связь между применением препарата лопинавир+ритонавир и развитием НР. **Выводы:** применение препарата лопинавир+ритонавир при лечении пациентов с COVID-19 приводило к ухудшению их общего состояния, в ряде случаев — до тяжелой степени. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение этим препаратом при COVID-19 клинически не обосновано и нерационально. При последующих пересмотрах клинических руководств по диагностике и лечению COVID-19 в Кыргызской Республике рекомендации по применению препарата лопинавир+ритонавир были исключены. **Ключевые слова:** коронавирусная инфекция; COVID-19; клиническое руководство; лопинавир+ритонавир; нежелательные реакции

Для цитирования: Зурдинова АА, Кутманова АЗ. Опыт применения противовирусных средств при лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Кыргызстане. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):191–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-191-199>

***Контактное лицо:** Зурдинова Аида Аширалиевна; aidazur@mail.ru

Experience in Using Antiviral Agents for the Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Kyrgyzstan

*А. А. Zurdinova¹, А. Z. Kutmanova²

¹ Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B. N. Yeltsin, 44 Kievskaya St., Bishkek 720021, Kyrgyz Republic

² International Higher School of Medicine, 114/1 Lev Tolstoy St., Bishkek 720007, Kyrgyz Republic

Abstract. The national clinical guidelines for the treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) are the main source of information and the reference point for clinical decision-making by healthcare professionals in the Kyrgyz Republic. The recommendations presented in these documents are largely based on data from real clinical practice, but the efficacy and safety of a number of antiviral agents, the indications for which have been expanded to include COVID-19 treatment, remain unclear. **The aim of the study** was to conduct a retrospective pharmacoepidemiological analysis of lopinavir+ritonavir use in hospitals in the Kyrgyz Republic for the treatment of COVID-19 during the period from March until April 2020. **Materials and methods:** the paper describes a retrospective study of 145 medical records of patients with confirmed COVID-19 who were hospitalized in infectious disease departments/hospitals of the Kyrgyz Republic. Statistical processing was performed using Microsoft Excel 2017. **Results:** between 16 March 2020 and 25 April 2020, 145 patients were prescribed lopinavir+ritonavir at a dose of 200 mg + 50 mg, 2 tablets twice a day—in line with the dosage regimen recommended by the national guideline. The national guideline recommended the treatment duration of 10 days, while the actual treatment duration was 1–12 days

(5.5 days on average) depending on the tolerability of the drug. The use of the drug was accompanied by adverse drug reactions (ADRs) in 78 patients (53.8%), and caused deterioration in the general condition of 73 of these patients (94.8%) which resulted in discontinuation of the drug. The most common ADRs were nausea, vomiting, diarrhoea, decreased appetite, yellowness of the skin, and, according to laboratory studies, an increase in serum levels of bilirubin, creatinine, glucose, aspartate aminotransferase and amylase activity. A retrospective assessment of the causal relationship probability according to the Naranjo scale showed an interrelation between the use of lopinavir+ritonavir and ADR development. **Conclusions:** the use of the lopinavir+ritonavir drug in COVID-19 patients led to deterioration of their general condition, which was severe in some cases. The data obtained indicate that the use of this drug for COVID-19 treatment is clinically unreasonable and irrational. Lopinavir+ritonavir was excluded from subsequent revisions of the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 in the Kyrgyz Republic.

Key words: coronavirus infection; COVID-19; clinical guideline; lopinavir+ritonavir; adverse drugs reactions

For citation: Zurdinova AA, Kutmanova AZ. Experience in using antiviral agents for the treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) in Kyrgyzstan. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):191–199. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-191-199>

*Corresponding author: Aida A. Zurdinova; aidazur@mail.ru

Поиск эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, является серьезной проблемой мирового здравоохранения, требующей оперативного решения. С момента появления первых случаев COVID-19 (конец 2019 г.) наблюдается неуклонное увеличение количества заболевших на 1000 чел. населения. Смертность от этого заболевания также растет. По состоянию на 8 декабря 2021 г. в мире было зарегистрировано более 267 млн подтвержденных случаев заболевания и более 5,2 млн случаев с летальным исходом, связанных с COVID-19¹.

Повреждение легких с последующим вовлечением других органов, вызванное гипервоспалением и развитием коагулопатии, является одним из неблагоприятных прогностических факторов, приводящих к тяжелому течению и, как следствие, к увеличению рисков смертности пациентов с COVID-19. Данная пандемия создала чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, к которой мир не был готов. Исследователи во всем мире столкнулись с серьезными проблемами при разработке безопасных и эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения COVID-19. Одним из путей быстрого решения проблемы отсутствия специфических противовирусных препаратов против SARS-CoV-2 стало расширение области применения (репозиционирование) лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению по другим показаниям, для повышения эффективности терапии заболевания [1].

С начала пандемии во всех странах параллельно с изучением возможности применения и эффективности лекарственных средств различных групп при лечении COVID-19 разрабатываются и продолжают регулярно пересматриваться

клинические руководства или клинические протоколы по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Эти документы являются основным источником информации для специалистов системы здравоохранения и ориентиром для принятия клинического решения.

Как и во всем мире, в Кыргызской Республике на основании международных публикаций и обзоров литературы были разработаны и утверждены национальные рекомендации для профилактики и терапии новой коронавирусной инфекции. В первую и вторую версии Временного клинического руководства по диагностике и лечению COVID-19 (далее — Руководство), опубликованные, соответственно, в марте и апреле 2020 г., были включены два препарата для этиотропной терапии, показания к применению которых были расширены: антиретровирусный препарат с международным непатентованным названием (МНН) лопинавир+ритонавир и противовирусный препарат с МНН гидроксихлорохин². Лопинавир+ритонавир, одобренный Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ВИЧ, продемонстрировал *in vitro* ингибирующую активность в отношении 3-химотрипсин-подобной протеазы вирусов SARS-CoV и MERS-CoV [2–4] и был апробирован при лечении вызванных ими инфекций [2, 5, 6]. Первые сообщения о применении за рубежом препарата лопинавир+ритонавир для лечения COVID-19 в основном представляли собой описания отдельных клинических случаев и результатов небольших ретроспективных нерандомизированных когортных исследований [5, 7] и указывали на недостаточную эффективность такого лечения [8, 9].

Профиль безопасности данного лекарственного препарата при лечении ВИЧ-инфекции

¹ COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

² Временное клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Бишкек; 2020. http://med.kg/images/koronavirus/prikaz_173_20032020.pdf

Временное клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2. Бишкек; 2020. http://med.kg/images/koronavirus/prikaz_219_05042020.pdf

считается удовлетворительным. В то же время при его применении были зафиксированы различные нежелательные реакции (НР). Наиболее частыми, в соответствии с информацией инструкции по медицинскому применению³, являются диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инфекции верхних дыхательных путей. Часто наблюдаются реакции в виде инфекций нижних дыхательных путей, анемии, лейкопении, что представляется особо важным ввиду сходства этих реакций с клиническими проявлениями тяжелой формы COVID-19⁴. К противопоказаниям к применению относятся, в частности, тяжелая печеночная недостаточность и беременность.

Наличие сопутствующих заболеваний при COVID-19 является еще одним эпидемиологическим фактором риска развития тяжелых осложнений, увеличивающих риск развития НР, связанных с применением лекарственных средств. Особо следует отметить, что препарат лопинавир+ритонавир, как и другие представители группы антиретровирусных препаратов, имеет высокий потенциал к взаимодействиям с другими лекарственными средствами⁵. Его применение одновременно с препаратами других групп, в том числе с лекарственными средствами для фармакотерапии сопутствующих состояний у пациентов с COVID-19, часто сопровождалось развитием нежелательных межлекарственных взаимодействий [8–10]. Следовательно, при использовании препарата лопинавир+ритонавир для лечения новой коронавирусной инфекции необходим тщательный анализ сопутствующей терапии и мониторинг состояния пациентов для выявления потенциальных НР и для обеспечения безопасности фармакотерапии⁶.

НР на фоне применения препарата лопинавир+ритонавир в качестве антиретровирусного варьируют от легкой степени выраженности до жизнеугрожающих состояний с краткосрочными и долгосрочными эффектами. Однако частота развития НР при использовании этого препарата в схемах терапии пациентов с COVID-19 неизвестна. Таким образом, анализ информации о НР при применении противовирусных лекарственных средств для лечения пациентов с COVID-19 является актуальным.

Цель работы — проведение ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа применения препарата лопинавир+ритонавир в стационарах в Кыргызской Республике при лечении COVID-19 в период март–апрель 2020 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ 145 медицинских карт стационарных больных, которые проходили лечение в стационарах на территории Кыргызской Республики в период с 16 марта по 25 апреля 2020 г. У всех пациентов был подтвержден диагноз COVID-19, по поводу чего был назначен препарат лопинавир+ритонавир. Медицинские карты стационарного больного были предоставлены организациями здравоохранения городов Бишкека, Нарына, Жалал-Абада, Оша, Баткена.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2017.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые случаи COVID-19 были зарегистрированы в Кыргызской Республике 18 марта 2020 г., и уже 20 марта 2020 г. принята первая версия Руководства, в которую были включены рекомендации по применению в составе этиотропной терапии препаратов лопинавир+ритонавир и гидроксихлорохин. Эти же рекомендации остались и во второй версии Руководства от 5 апреля 2020 г., причем в эту версию документа данные препараты включены с ремаркой «off-label»⁷, то есть не по утвержденным показаниям к применению.

Назначение комбинации лопинавир+ритонавир пациентам с COVID-19, находящимся на стационарном лечении, было продиктовано в первую очередь доступностью — препарат был предоставлен Республиканским центром «СПИД» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Следует отметить, что в Реестре лекарственных средств Департамента лекарственных средств и медицинских изделий Кыргызской Республики⁸ лопинавир+ритонавир на тот момент отсутствовал.

В версию 2 Руководства было включено обязательное условие применения указанных препаратов — получение информированного согласия пациента. Однако в исследованных медицинских картах стационарного больного не было обнаружено данных о получении информированного согласия пациентов на применение препарата лопинавир+ритонавир, что связано с отсутствием такого указания в первой версии Руководства, а в дальнейшем — с отсутствием информированности медицинских работников о необходимости фиксировать согласие.

³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

⁴ <https://pharma-covid.rmapo.ru/wp-content/uploads/2020/05/1956116118.pdf>

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Временное клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2. Бишкек; 2020. http://med.kg/images/koronavirus/prikaz_219_05042020.pdf

⁸ <http://212.112.103.101/reestr>

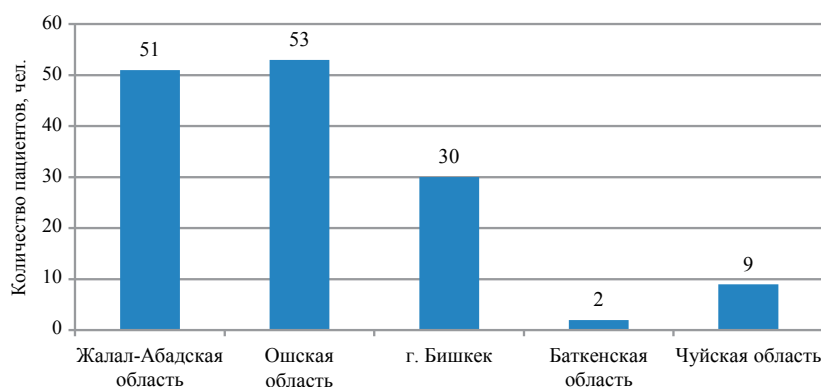


Рис. 1. Количество пациентов с COVID-19, получавших терапию препаратом лопинавир+ритонавир в стационарах по регионам

Fig. 1. The number of COVID-19 patients treated with lopinavir+ritonavir in hospitals in different regions

По данным ретроспективного анализа медицинских карт стационарного больного лопинавир+ритонавир назначали пациентам в дозе 200 мг + 50 мг по 2 таблетки 2 раза/сут. Длительность приема зависела от переносимости препарата, минимальный срок применения составил 1 сут, максимальная длительность терапии — 12 сут, в среднем — 5,5 сут. Показанием для назначения было наличие среднетяжелого или тяжелого течения COVID-19. Но в реальной клинической практике препарат назначали при госпитализации пациентам в том числе при легкой форме заболевания из-за отсутствия альтернативной терапии. Пациентам с крайне тяжелым течением заболевания и при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний препарат не назначали. За указанный период препарат был назначен 145 пациентам в стационарах разных регионов страны (рис. 1). Демографические характеристики рассмотренной популяции пациентов представлены в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил 45 ± 4,1 года, преобладали пациенты женского пола (62,7%).

В рассмотренной популяции распределение пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19 оказалось следующим: 46 пациентов (31,7%) — с легкой степенью, 79 (54,5%) — со среднетяжелой, 20 (13,8%) — с тяжелой степенью.

Среди пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, по данным медицинских карт стационарного больного в 6,2% случаев были выявлены следующие сопутствующие заболевания (рис. 2): хроническая обструктивная болезнь легких (1 чел.), инфекции мочевыводящих путей (4 чел.), анемия (3 чел.), сахарный диабет (3 чел.), жировой гепатоз (1 чел.).

В медицинских картах стационарного больного у пациентов, которым был назначен лопинавир+ритонавир, отсутствовали данные по сбору фармакологического анамнеза перед назначением терапии.

У 78 пациентов (53,8% случаев), получавших лопинавир+ритонавир, были отмечены НР. Выявление НР осуществляли путем анализа жалоб пациентов по данным медицинских карт стационарного больного. Жалобы, которые отсутствовали при первичной госпитализации пациента, но появились в период терапии препаратом лопинавир+ритонавир, нами были оценены как НР. После фиксации таких жалоб препарат отменялся. Необходимым критерием оценки жалоб как НР являлось обратное развитие симптомов после отмены препарата. В 100% случаев возникновения НР противовирусная терапия прекращалась, и пациенты получали симптоматическую терапию для устранения клинических проявлений НР.

Таблица 1. Распределение пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, по половозрастным категориям
Table 1. Distribution by age and gender of the patients receiving lopinavir+ritonavir

Возрастная группа	Мужчины, чел.	Женщины, чел.	Всего, чел.
18–20 лет	2	3	5
21–30 лет	9	13	22
31–40 лет	14	16	30
41–50 лет	9	19	28
51–60 лет	11	27	38
Старше 61 года	9	13	22
Всего	54	91	145

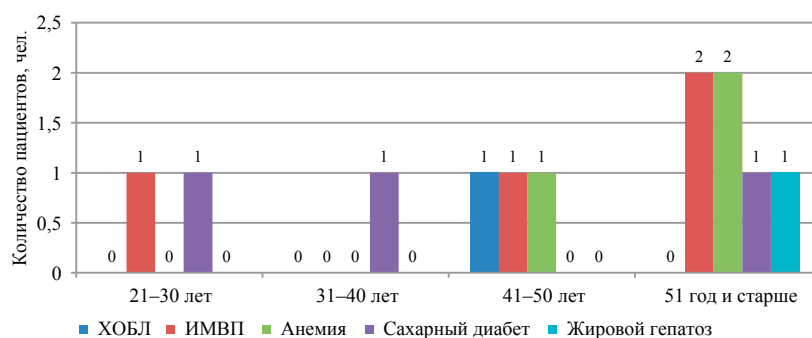


Рис. 2. Количество пациентов с COVID-19, которые получали терапию препаратом лопинавир+ритонавир, имеющих сопутствующие заболевания; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ИМВП — инфекции мочевыводящих путей

Fig. 2. The number of patients with COVID-19 and comorbidities who received lopinavir+ritonavir; ХОБЛ—chronic obstructive pulmonary disease; ИМВП—urinary tract infections

Следует отметить, что при выявлении НР у пациентов в период применения препарата лопинавир+ритонавир не были заполнены и отправлены формы сообщений о НР на лекарственное средство⁹.

Помимо указанных жалоб, в 100% случаях пациенты при поступлении и до выписки отмечали нарушения сна, тревожность и чувство «страха смерти». Данные жалобы не были расценены нами как проявления НР, их появление с большей вероятностью можно объяснить паническим настроением и распространением противоречивой информации о COVID-19 в средствах массовой

информации и социальных сетях в период начала пандемии. Признаки нарушений со стороны верхних дыхательных путей также не рассматривались нами как НР в связи с их сходством с клиническими проявлениями COVID-19.

Выявленные клинические проявления НР и изменения, определяемые при помощи лабораторно-инструментальных методов, были распределены в соответствии с возрастными группами пациентов (табл. 2).

Наиболее часто НР были отмечены у пациентов в возрасте 31–40 лет (25,23% случаев) и старше 61 года (23,36%). Реже всего НР развивались

Таблица 2. Распределение нежелательных реакций при применении препарата лопинавир+ритонавир в зависимости от возраста пациентов

Table 2. Distribution of adverse drug reactions to lopinavir+ritonavir depending on the age of the patients

Виды НР	Распределение НР по возрастным группам, абс. (%)						Количество НР по всем возрастам, абс. (%)
	18–20 лет	21–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	51–60 лет	>61 года	
Тошнота	2 (1,87)	3 (2,8)	7 (6,54)	3 (2,8)	2 (1,87)	2 (1,87)	19 (17,76)
Рвота	2 (1,87)	3 (2,8)	7 (6,54)	3 (2,8)	2 (1,87)	2 (1,87)	19 (17,76)
Снижение аппетита	—	—	2 (1,87)	—	3 (2,8)	4 (3,74)	9 (8,41)
Диарея	2 (1,87)	4 (3,74)	9 (8,41)	10 (9,35)	3 (2,8)	3 (2,8)	31 (28,97)
Желтушность кожи	—	—	—	—	2 (1,87)	2 (1,87)	4 (3,74)
Кожная сыпь	—	1 (0,93)	—	—	1 (0,93)	—	2 (1,87)
Изменения на электрокардиограмме	—	—	—	1 (0,93)	—	—	1 (0,93)
Гипергликемия	—	1 (0,93)	1 (0,93)	—	1 (0,93)	3 (2,8)	6 (5,6)
Повышение уровня билирубина	—	—	—	—	2 (1,87)	2 (1,87)	4 (3,74)
Повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы	—	—	1 (0,93)	—	2 (1,87)	5 (4,67)	8 (7,48)
Повышение уровня креатинина	—	—	—	1 (0,93)	—	1 (0,93)	2 (1,87)
Повышение уровня амилазы	—	—	—	—	1 (0,93)	1 (0,93)	2 (1,87)
Количество НР в возрастной категории, абс. (%)	6 (5,6)	12 (11,21)	27 (25,23)	18 (16,82)	19 (17,76)	25 (23,36)	107 (100)

Примечание. НР — нежелательные реакции; «—» — нежелательная реакция не отмечена.

Note. NR—adverse drug reactions; «—» no adverse drug reaction was observed.

⁹ <http://www.pharm.kg/ru/farmakonadzor>

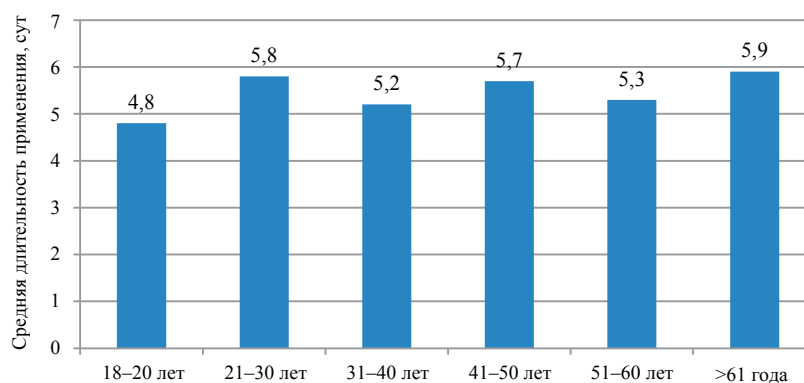


Рис. 3. Длительность применения препарата лопинавир+ритонавир по возрастным группам

Fig. 3. Duration of lopinavir+ritonavir treatment by age groups

у молодых пациентов — 18–20 лет (5,6%) и 21–31 года (11,21%).

Одновременно с различными клиническими проявлениями НР в 20,56% случаев были зафиксированы нарушения по данным лабораторных исследований, причем в отдельных случаях было отмечено значительное повышение следующих показателей: уровней билирубина в сыворотке крови (в 2,3 раза выше нормы), глюкозы (в 2,4 раза), креатинина (в 2,1 раза), активности аспартатаминотрансферазы (в 3,6 раза) и амилазы (в 1,9 раза). Лабораторные исследования по определению уровней холестерина и триглицеридов в крови не проводили — как при поступлении пациентов в стационар, так и в дальнейшем. Помимо этого у одного пациента (0,93%) были выявлены изменения на ЭКГ: нарушения процессов реполяризации, удлинение интервала QT, наджелудочковая тахикардия. Следует отметить, что возможность проведения мониторинга ЭКГ имела не во всех организациях здравоохранения из-за отсутствия аппаратуры и специалистов на местах для расшифровки полученных данных. Поэтому данные ЭКГ невозможно проанализировать для всей выборки пациентов.

Отметим, что НР развились у всех пациентов с сопутствующими заболеваниями. У пациента с жировым гепатозом после начала терапии развились желтуха, сыпь, диарея, тошнота, рвота, повышение в сыворотке крови уровней билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, а также глюкозы (до 8,9 ммоль/л). У трех пациентов с сахарным диабетом были отмечены тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита и повышение уровня глюкозы в крови до $13,5 \pm 1,8$ ммоль/л (при поступлении — $8,1 \pm 1,2$ ммоль/л). У трех пациентов с анемией на фоне приема препарата появились диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея), у одного из них — желтуха. Среди пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и четырех пациентов

с инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) появились жалобы на тошноту, рвоту и диарею.

Таким образом, очень часто встречающимися НР (более чем в 10% случаев) были диарея (28,97%), тошнота (17,76%), рвота (17,76%), часто встречающимися (1–10%) — повышение активности печеночных ферментов (7,48%), гипергликемия (5,60%), желтушность кожи (3,74%), гипербилирубинемия (3,74%), кожная сыпь, повышение уровней креатинина и активности амилазы (по 1,87%). Спектр выявленных НР в целом совпадает со спектром, приведенным в инструкции по медицинскому применению препарата¹⁰: к категории очень часто встречающихся отнесены тошнота, диарея, рвота, инфекции верхних дыхательных путей ($\geq 1/10$), часто встречающихся — гипергликемия, снижение аппетита, рвота, увеличение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гипербилирубинемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, сыпь ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто — изменения на ЭКГ (нарушение ритма сердца) ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). К категории НР с неизвестной частотой относится желтуха.

Данные по длительности применения препарата по возрастным группам представлены на рисунке 3.

В соответствии с Руководством при COVID-19 рекомендовано проводить фармакотерапию препаратом лопинавир+ритонавир в дозе 400 мг + 100 мг в течение 10 сут каждые 12 ч. Но курс лечения завершили только 46,2% пациентов. У 53,8% пациентов лечение было прекращено в связи с развитием НР, его длительность составила в среднем 5,5 сут.

Из 78 пациентов, у которых на фоне применения препарата лопинавир+ритонавир были отмечены НР, общее состояние в сторону утяжеления изменилось у 73 (94,8% случаев). Только у 4 из 21 пациента с легким течением заболевания,

¹⁰ <https://grls.rosminzdrav.ru>

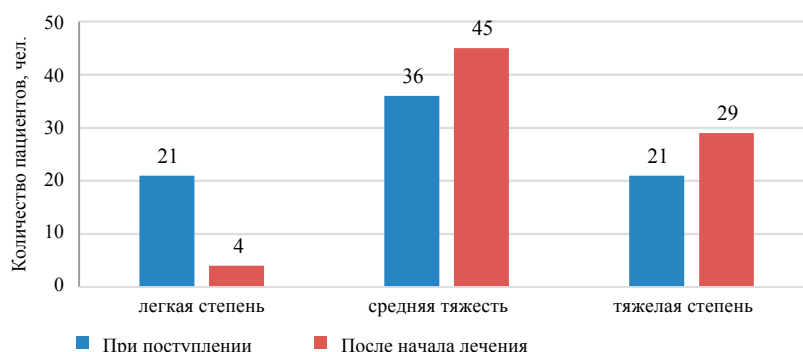


Рис. 4. Динамика изменения состояния пациентов при развитии нежелательных реакций на фоне применения препарата лопинавир+ритонавир

Fig. 4. Changes in the patient conditions following the development of adverse reactions to lopinavir+ritonavir treatment

у которых возникли НР, ассоциированные с применением препарата лопинавир+ритонавир, состояние осталось без изменений (рис. 4). В период применения препарата у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 не наблюдалось улучшения состояния (снижения степени тяжести заболевания), количество пациентов с заболеванием средней тяжести стало выше в 1,2 раза, тяжелой степени — в 1,5 раза. Случаев летального исхода не наблюдалось.

Нами была проведена ретроспективная оценка степени достоверности причинно-следственной связи между применением препарата лопинавир+ритонавир и развитием НР по шкале Наранжо¹¹ (табл. 3). Для этого по данным каждой медицинской карты стационарного больного были заполнены оценочные формы по доступным параметрам, полученные результаты

суммированы. При анализе было учтено, что данные о возникновении у пациентов ранее каких-либо НР в медицинской документации отсутствовали, а при развитии НР лопинавир+ритонавир был отменен и повторно не назначался. По результатам суммирования полученных данных у 78 пациентов общий балл в оценочной форме составил 9, что указывало на определенную степень достоверности связи между приемом препарата и развитием НР у пациентов.

Учитывая небольшой опыт применения антиретровирусного препарата лопинавир+ритонавир при COVID-19 в нашей стране (в течение 1 мес.), которое сопровождалось проявлениями НР у более чем 50% пациентов, а также на фоне отсутствия возможности проводить мониторинг безопасности его применения из-за недостаточной технической оснащенности стационаров нами

Таблица 3. Оценка причинно-следственной связи «лекарственное средство — нежелательная реакция» по шкале Наранжо при применении препарата лопинавир+ритонавир

Table 3. Assessment of the causal relationship between lopinavir+ritonavir and adverse drug reaction using the Naranjo scale

№	Вопросы для определения степени достоверности	Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой нежелательной реакции (НР)?	0	78	0
2	НР возникла после введения (приема) подозреваемого препарата?	78	0	0
3	Улучшилось ли состояние пациента (проявления НР) после прекращения приема препарата?	78	0	0
4	Возобновилась ли НР после повторного введения препарата?	0	0	0
5	Есть ли еще причины (кроме применения препарата), которые могли вызвать НР?	1	77	0
6	Был ли препарат обнаружен в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	0	0	Не оценивали
7	Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	0	0	Не оценивали
8	Отмечал ли пациент аналогичную реакцию при применении того же или подобного препарата при любых прежних его приемах?	0	0	Нет данных
9	Была ли НР подтверждена объективно?	78	0	0
10	Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо?	0	0	Не назначалось

¹¹ <https://healtheconomics.ru/index.php/library/item/shkala-naranzho-opredelenie-prichinno-sledstvennoj-svyazi-priema-ls-razvitiya-pobochnoj-reaktsii>

было рекомендовано исключить этот препарат из схемы лечения при последующих пересмотрах клинических руководств по диагностике и лечению COVID-19 в Кыргызской Республике¹².

Следует отметить, что вопросы изучения эффективности и безопасности применения ряда препаратов, показания к применению которых были расширены для дополнения фармакотерапии COVID-19, являются актуальными не только для нашей страны. В 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения и ее партнерами было организовано многонациональное клиническое исследование III–IV фазы «Solidarity» для сравнения эффективности четырех методов лечения у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19¹³. Опубликованные 15 октября 2020 г. промежуточные результаты этого исследования¹⁴ показали незначительное влияние или отсутствие влияния терапии препаратами ремдесивир, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир и препаратами интерферонов на снижение смертности. Однако данные вопросы требуют дальнейшего всестороннего изучения, и не всегда публикация результатов исследований приводит к быстрому пересмотру рекомендаций. Так, в обновленных в тот период версиях национальных клинических рекомендаций по лечению COVID-19 Российской Федерации, Республики Казахстан, Республики Узбекистан сохранились рекомендации по применению некоторых репозиционированных лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения терапии препаратом лопинавир+ритонавир в описанной популяции пациентов с COVID-19 характеризовался неудовлетворительной переносимостью препарата. Общая частота возникновения НР среди пациентов, получавших лопинавир+ритонавир, составила 53,8%, при этом была установлена определенная причинно-следственная связь применения препарата с развитием НР. В 94,8% случаев (у 73 из 78 пациентов) развитие НР приводило к ухудшению общего состояния пациентов.

Полученные данные, по нашему мнению, заставляют усомниться в эффективности и безопасности применения препарата лопинавир+ритонавир при COVID-19. Для достоверного статистического анализа рациональности клинического применения препарата при данном заболевании требуется более широкая выборка пациентов. Рекомендации по применению препарата лопинавир+ритонавир были исключены при последующих пересмотрах клинических руководств по диагностике и лечению COVID-19 в Кыргызской Республике (начиная с версии 3 Руководства, утвержденной в июне 2020 г.).

Вклад авторов. *А. А. Зурдинова* — сбор и анализ данных, обработка полученных материалов, консультирование по мониторингу и выявлению нежелательных реакций, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *А. З. Кутманова* — работа с медицинскими картами стационарного больного, выявление нежелательных реакций, консультирование по терапии.

Authors' contributions. *Aida A. Zurdinova*—collection and analysis of data, processing of the obtained materials, providing consultations on monitoring and identification of adverse reactions, writing and editing of the text, approval of the final version of the paper for publication; *Ainura Z. Kutmanova*—analysis of hospital records of patients, identification of adverse drug reactions, providing consultations on treatment.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки. Авторы выражают искреннюю благодарность врачам-инфекционистам Кыргызской Республики, предоставившим данные по пациентам.

Acknowledgements. The study was performed without sponsorship. The authors express their sincere gratitude to the infectious disease doctors of the Kyrgyz Republic who provided data on the patients.

Конфликт интересов. А. А. Зурдинова является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», А. З. Кутманова заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Aida A. Zurdinova is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, Ainura Z. Kutmanova declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

¹² Диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых и детей. Клинический протокол для всех уровней здравоохранения Кыргызской Республики. Бишкек; 2020. http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/Prikaz_442_18062020_12.pdf

Временное клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4. Бишкек; 2020. http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/prikaz_649_25082020.pdf

Клиническое руководство по диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5. Бишкек; 2021. http://med.kg/images/koronavirus/dokumenty/Priloi1_Pikaza_424_16042021.pdf

¹³ В ходе клинического исследования «Solidarity» в рекордные сроки получены убедительные данные в отношении эффективности препаратов, перепрофилированных для лечения COVID-19. WHO; 2020. <https://www.who.int/ru/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time>

¹⁴ Клиническое исследование препаратов для лечения COVID-19 «Solidarity». WHO; 2020. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kandimalla R, John A, Abburi C, Vallamkonda J, Reddy PH. Current status of multiple drug molecules, and vaccines: an update in SARS-CoV-2 therapeutics. *Mol Neurobiol.* 2020;57(10):4106–16. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02022-0>
2. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252–6. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
3. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2020;295(15):4773–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.ac120.013056>
4. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4875–84. <https://doi.org/10.1128/AAC.03011-14>
5. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus — a possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92(6):556–63. <https://doi.org/10.1002/jmv.25729>
6. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003;9(6):399–406. PMID: 14660806
7. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
8. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787–99. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
9. Beyls C, Martin N, Hermida A, Abou-Arab O, Mahjoub Y. Lopinavir–ritonavir treatment for COVID-19 infection in intensive care unit: risk of bradycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(8):e008798. <https://doi.org/10.1161/circep.120.008798>
10. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):791–7. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Зурдинова Аида Аширалиевна, д-р мед. наук, доцент. *Aida A. Zurdinova*, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7093-981X>

Кутманова Айнура Зарылбековна, д-р мед. наук, профессор. *Ainura Z. Kutmanova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2611-6426>

Статья поступила 05.10.2021

После доработки 08.12.2021

Принята к печати 09.12.2021

Article was received 5 October 2021

Revised 8 December 2021

Accepted for publication 9 December 2021

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ЦЕНТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ФГБУ «НЦЭСМП» МИНЗДРАВА РОССИИ

Очные программы с электронными формами обучения

1. Правила организации и проведения доклинических исследований лекарственных средств – GLP.
2. Надлежащая лабораторная практика (для исследовательских центров).
3. Надлежащая клиническая практика (для компаний, планирующих предрегистрационные клинические исследования в Российской Федерации).
4. Надлежащая клиническая практика (для баз клинических исследований).
5. Законодательство по экспертизе и регистрации лекарственных средств.
6. Применение цифровых систем в ходе регистрации лекарственных средств.
7. Экспертиза соотношения польза–риск в процессе регистрации лекарственных средств.
8. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств – GMP.
9. Основы надлежащей практики фармаконадзора – GVP. Организация работы уполномоченного лица (базовый уровень).
10. Основы надлежащей практики фармаконадзора – GVP. Организация работы уполномоченного лица (продвинутый уровень).

По окончании обучения выдается Удостоверение о повышении квалификации. Центр образовательных программ работает на основании государственной лицензии на образовательную деятельность № 2506 от 26 декабря 2016 г.

Перечень образовательных мероприятий и научных конференций
доступен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России¹

¹ <https://www.regmed.ru/edu/education/SeminarPlan>

Изучение цитотоксических эффектов рекомбинантного человеческого интерферона лямбда-1 и его пегилированной формы в отношении клеток эпителия конъюнктивы человека

*Н. А. Кихтенко, Н. А. Бондаренко, Н. П. Бгатова, Л. А. Олейник, О. В. Повещенко, А. Ж. Фурсова, П. Г. Мадонов

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск, 630060, Российская Федерация

Резюме. В настоящее время отсутствуют эффективные универсальные противовирусные препараты для лечения вирусных заболеваний передней поверхности глаза. В свою очередь, интерфероны III типа показывают высокую активность на гистологических барьерах, к которым, в частности, относится конъюнктив. Модификация белковых молекул нативных препаратов позволяет значительно улучшить их фармакодинамические свойства. В связи с этим представляется логичным создание противовирусных препаратов на основе интерферона лямбда-1 (ИФН-λ1) и его пегилированной формы (ПЭГ ИФН-λ1). **Цель работы:** оценить *in vitro* цитотоксическое действие рекомбинантного человеческого ИФН-λ1 и его пегилированной формы, рассматриваемой в качестве прототипа лекарственного препарата, на клетки конъюнктивы человека *Chang conjunctiva clone 1-5c-4*. **Материалы и методы:** ПЭГ ИФН-λ1 был получен методом электронно-лучевой иммобилизации. Для культивирования использовали культуру клеток нормальной конъюнктивы человека *Chang conjunctiva clone 1-5c-4*. Для оценки цитотоксического действия применяли МТТ-тест. Пролиферативную активность клеток изучали посредством измерения импеданса на микроэлектродах. Ультраструктурные изменения оценивали методом электронной микроскопии. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0. **Результаты:** ИФН-λ1 (37 мкг/мл) и ПЭГ ИФН-λ1 (42 мкг/мл) не оказывали выраженного цитотоксического воздействия на культуру клеток конъюнктивы человека, а также на их пролиферативную способность. Анализ ультраструктурных изменений клеток конъюнктивы человека показал, что воздействие ИФН-λ1 приводило к активации обменных процессов в клетках, а ПЭГ ИФН-λ1 способствовало дифференцировке, кератинизации эпителиоцитов, а также модификации клеточной мембраны. Десятикратное увеличение концентрации ИФН-λ1 и ПЭГ ИФН-λ1 (до 370 и 420 мкг/мл соответственно) снижало жизнеспособность клеток на 15–20% и вызывало морфологические изменения относительно интактного контроля. **Выводы:** результаты проведенного исследования показали, что ИФН-λ1 и ПЭГ ИФН-λ1 могут быть использованы в качестве активных фармацевтических субстанций для разработки лекарственных препаратов для лечения вирусных поражений конъюнктивы. **Ключевые слова:** интерферон; интерферон лямбда; пегилирование; конъюнктив человека; цитотоксичность; культура клеток нормальной конъюнктивы человека

Для цитирования: Кихтенко НА, Бондаренко НА, Бгатова НП, Олейник ЛА, Повещенко ОВ, Фурсова АЖ, Мадонов ПГ. Изучение цитотоксических эффектов рекомбинантного человеческого интерферона лямбда-1 и его пегилированной формы в отношении клеток эпителия конъюнктивы человека. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):200–208. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-200-208>

***Контактное лицо:** Кихтенко Николай Андреевич; dr.kikhtenko@gmail.com

Investigation of Cytotoxic Effects of Recombinant Human Interferon Lambda-1 and Its Pegylated Form on Human Conjunctival Epithelial Cells

*N. A. Kikhtenko, N. A. Bondarenko, N. P. Bgatova, L. A. Oleynik, O. V. Poveshchenko, A. Zh. Fursova, P. G. Madonov

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology—Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russian Federation

Abstract. Currently, there are no efficacious, all-purpose antiviral medicines for the treatment of ocular surface infections caused by viruses. At the same time, type III interferons demonstrate high potency for histological barriers, such as the conjunctiva. Modification of protein molecules in native products can significantly improve their pharmacodynamic properties. Thus, it seems reasonable to develop antiviral medicines based on interferon lambda (IFN-λ1) and its pegylated form (PEG IFN-λ1). **The aim of the study** was to evaluate the *in vitro* cytotoxic effect of recombinant human IFN-λ1 and its pegylated form on *Chang conjunctiva clone 1-5c-4* human conjunctival cells. **Materials and methods:** PEG IFN-λ1 was obtained by the electron beam immobilisation method. A normal human conjunctival cell line *Chang conjunctiva clone 1-5c-4* was used for cell cultivation. The MTT test was used to assess the cytotoxic effect. Cell proliferative activity was studied by measuring microelectrode impedance. Ultrastructural changes were assessed by electron microscopy. Statistical processing was performed using the Statistica 10.0 software package. **Results:** IFN-λ1 (37 µg/mL) and PEG IFN-λ1 (42 µg/mL) had no significant cytotoxic effect on the human conjunctiva cell culture and the cell proliferative activity. The analysis of ultrastructural changes demonstrated that IFN-λ1 activated metabolic processes in the cells, and PEG IFN-λ1 promoted differentiation and keratinisation of epithelial cells and led to modification of the cell membrane. A ten-fold increase in IFN-λ1 and PEG IFN-λ1 concentration (to 370 µg/mL and 420 µg/mL, respectively) reduced the cell viability by 15–20% as compared to the intact control. **Conclusions:** the study results demonstrated that IFN-λ1 and PEG IFN-λ1 could be used as active pharmaceutical ingredients in the development of medicines for the treatment of conjunctival viral infections.

Key words: interferon; interferon lambda; pegylation; human conjunctiva; cytotoxicity; normal human conjunctiva cell line

For citation: Kikhtenko NA, Bondarenko NA, Bgatova NP, Oleynik LA, Poveshchenko OV, Fursova AZh, Madonov PG. Investigation of cytotoxic effects of recombinant human interferon lambda-1 and its pegylated form on human conjunctival epithelial cells. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):200–208. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-200-208>

***Corresponding author:** Nikolai A. Kikhtenko; dr.kikhtenko@gmail.com

Разработка новых лекарственных препаратов (ЛП) предусматривает создание их прототипов, обладающих оптимальными фармакологическими параметрами в определенной терапевтической нише. Это может быть достигнуто с помощью нанотехнологий, которые позволяют создавать модифицированные формы фармакологически активных агентов с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Поскольку имеющиеся лекарственные вещества, измененные при помощи нанотехнологических методов, имеют особые физико-химические, биологические и фармакокинетические параметры [1], необходимо тщательное изучение потенциальных рисков применения как нативных фармакологических агентов, так и их модификаций.

Для лечения вирусных инфекций, поражающих защитные барьеры организма человека, применяются лекарственные средства, имеющие различный механизм действия. С определенной долей допущения можно сказать, что ЛП на основе интерферонов I и III типов являются универсальными лечебно-профилактическими агентами для терапии вирусных заболеваний. Эти препараты эффективны как на этапе вирусной атаки, так и в случае персистирования возбудителя в организме [2]. Интерфероны I типа являются хорошо изученными цитокинами, и ЛП на их основе имеют многолетнюю историю клинического применения. Интерфероны III типа — интерфероны лямбда — были открыты в 2003 г., и на сегодняшний день зарегистрированных ЛП на их основе нет. В настоящее время изучены четыре представителя этих цитокинов, из которых наиболее перспективным для клинической практики считается интерферон лямбда 1 типа (ИФН-λ1), который также имеет название интерлейкин-29 (IL-29). После их открытия некоторое время считалось, что интерфероны лямбда по своим функциям аналогичны интерферонам альфа (ИФН-α) и бета (ИФН-β) за счет индукции интерферон-стимулированных генов (ISG) [3].

Наряду с хорошо изученным механизмом антимикробного действия интерферонов по ISG-пути установлено наличие и параллельных механизмов противовирусного действия ИФН-λ в разных типах клеток и тканей. Изучение этих механизмов на моделях вирусной инфекции с использованием мышей, лишенных передачи сигналов ИФН-λ, расширило понимание его вклада в противовирусный ответ на анатомических барьерах и иммунный ответ за их пределами. ИФН-λ способен

ограничивать распространение вируса в головной мозг и устранять хронические вирусные инфекции в желудочно-кишечном, урогенитальном и респираторном тракте. Помимо противовирусного действия ИФН-λ модулирует врожденный и адаптивный иммунитет, аутоиммунитет и прогрессирование опухолей [3], играет важнейшую роль во врожденной противовирусной, противогрибковой и противопаразитарной защите слизистых оболочек [4]. В исследовании F. Antony и соавт. [5] с использованием модели стромального кератита на мышах установлено, что ИФН-λ способен регулировать функциональную активность нейтрофилов для подавления воспаления при патологии роговицы, вызванной вирусом простого герпеса. Результаты исследования показали, что герпесвирусная инфекция I типа вызывает более выраженную выработку ИФН-λ по сравнению с продукцией ИФН-α на поверхности слизистой оболочки роговицы. Обработка роговицы рекомбинантным ИФН-λ подавляла инфильтрацию иммунных клеток в роговице и значительно снижала воспаление.

Ранее было выявлено, что терапия интерферонами вызывает развитие осложнений со стороны органа зрения [6–8]. Поэтому, несмотря на очевидные перспективы клинического применения ИФН-λ для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний передней поверхности глаза, необходимо установить профиль безопасности этого метода лечения, что требует проведения тщательных токсикологических исследований разрабатываемых ЛП на основе ИФН-λ1 для лечения инфекционных заболеваний глаза.

В настоящее время существует нанотехнология иммобилизации фармакологически активных белков на полимерных носителях с помощью облучения потоком ускоренных электронов — электронно-лучевая иммобилизация (ЭЛИ) [9]. Сущность ЭЛИ заключается в использовании импульсных линейных ускорителей для создания потока ускоренных электронов, который, проходя через раствор, содержащий фармакологически активный белок и инертный полимер, формирует наночастицы белка в капсуле из полимера, например полиэтиленгликоля (ПЭГ). Физико-химический процесс электронно-лучевого пегилирования (ЭЛП) принципиально отличается от химического пегилирования. При химическом пегилировании происходит формирование ковалентной связи крупномолекулярного ПЭГа (20–40 кДа) с белковой молекулой. В результате

формируется крупномолекулярный комплекс белка и полимера (40–70 кДа), который не фильтруется через почки, и, как следствие, удлиняется период полувыведения ЛП. С помощью технологии химического пегилирования созданы препараты ИФН- α ПегИнtron® и Пегасис® [10, 11]. ЭЛП предполагает использование малоразмерных ПЭГов (0,4–1,5 кДа), которые формируют вокруг молекулы белка полимерную капсулу, обуславливающую избыточную гидрофильность всего комплекса, в результате чего возрастает биодоступность белка. По технологии ЭЛИ на основе протеолитических ферментов субтилизинов создан ЛП Тромбовазим®, который более 10 лет используется в клинической практике [12], а также разрабатываемые на основе ИФН- α и ИФН- λ 1 пероральные ЛП с завершённым комплексом доклинических исследований [13]. Нам представляется весьма перспективной разработка ЛП на основе пегилированного по технологии ЭЛИ рекомбинантного ИФН- λ 1 для лечения вирусных поражений передней поверхности глаза.

Цель работы — оценить *in vitro* цитотоксическое действие рекомбинантного человеческого интерферона лямбда-1 и его пегилированной формы, рассматриваемой в качестве прототипа лекарственного препарата, на клетки конъюнктивы человека *Chang conjunctiva clone 1-5c-4*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. Рекомбинантный человеческий ИФН- λ 1 в концентрациях 37 и 370 мкг/мл и пегилированный по технологии ЭЛИ ИФН- λ 1 (ПЭГ ИФН- λ 1) в концентрациях 42 и 420 мкг/мл. Выбранные концентрации 37 и 42 мкг/мл являлись минимальными концентрациями, при которых вещества оказывали противовирусное действие в отношении аденовируса *in vitro* на культуре клеток нормальной конъюнктивы человека [14]. Дополнительно исследовано их 10-кратное увеличение. Оба препарата произведены в АО «СЦФБ» (Россия). Степень чистоты препаратов >97% (определена на жидкостном хроматографе АКТА Purifier100; GE Healthcare).

Клеточная культура. Перевиваемая культура нормальных клеток конъюнктивы человека *Chang conjunctiva clone 1-5c-4* из Коллекции перевиваемых соматических клеток позвоночных (НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи). Клетки культивировали в питательной среде Игла МЕМ (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (HyClone, US Origin), 40 мкг/мл гентамицина сульфата («Дальхимфарм», Россия) и 2 ммоль L-глутамин (ICN, США) в CO₂-инкубаторе при 37 °C и 5% CO₂ до образования конфлюэнтного монослоя.

Исследование цитотоксичности. Клетки конъюнктивы человека высевали в 96-луночные планшеты в количестве 2×10^4 клеток/лунку. Через 24 ч культивирования среду удаляли, добавляли среду Игла МЕМ с 1% содержанием ЭТС и тестируемые вещества — ИФН- λ 1 в концентрациях 37 и 370 мкг/мл и ПЭГ ИФН- λ 1 в концентрациях 42 и 420 мкг/мл, далее клетки культивировали в течение 48 ч в CO₂-инкубаторе при 37 °C. В качестве контроля использовали клетки конъюнктивы человека, культивированные в питательной среде Игла МЕМ с добавлением 1% ЭТС, 40 мкг/мл гентамицина сульфата и 2 ммоль L-глутамин без добавления исследуемых препаратов. После инкубации клеток культуральную среду убрали из лунок, добавляли по 100 мкл среды с МТТ (3-[4,5-диметил-тиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия, Sigma) в исходной концентрации 5 мг/мл и инкубировали в течение 4 ч. Поглощение растворенных кристаллов формазана измеряли при длине волны 492 нм с использованием планшетного ридера Stat Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США) и выражали в единицах оптической плотности (ЕОП). Для каждой концентрации препаратов и контроля проводилось по 10 повторов эксперимента.

Исследование пролиферативной активности. Пролиферативную активность клеток изучали на аппарате xCELLigence System (Roche Applied Science, США). Влияние ИФН- λ 1 и ПЭГ ИФН- λ 1 на пролиферацию клеток оценивали в дозах 37 и 42 мкг/мл соответственно, контроль клеток осуществляли, как описано в предыдущем разделе.

Изменение импеданса на микроэлектродах на дне лунки выражается как клеточный индекс (КИ), автоматически вычисляемый программой по формуле:

$$\text{КИ} = (R_n - R_b) / t, \quad (1)$$

где R_b — исходное значение импеданса в лунке, содержащей только ростовую среду для клеток или тестируемые вещества, R_n — значение импеданса в любое время t (ч) в лунке, содержащей, помимо ростовой среды, тестируемые клетки.

Таким образом, КИ отражает изменения количества клеток, качества прикрепления клеток и морфологию клеток в лунке, которые могут меняться во времени. Первые сутки клетки росли в планшетах в стандартных условиях культивирования (питательная среда Игла МЕМ с 10% ЭТС 40 мкг/мл гентамицина сульфата и 2 ммоль L-глутамин), клетки вносили в объеме 100 мкл 1×10^4 клеток/лунку. Через 24 ч среду убрали и вносили среду с 1% содержанием ЭТС и тестируемые вещества. В условиях исследования задавалось общее время сканирования (48 ч) и интервал сканирования (1 ч), далее все измерения производились в автоматическом режиме.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между группами оценивали по критериям Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Электронно-микроскопическое исследование. Клетки фиксировали в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере (pH 7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон (Serva, Германия). Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм на ультратоме Leica UC7/FC7 (Германия/Швейцария), окрашивали толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом LEICA DME и выбирали клетки для электронно-микроскопического исследования. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали с помощью электронного микроскопа JEM 1400 (Япония) Центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН (г. Новосибирск).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После культивирования клеток конъюнктивы с препаратами ИФН- $\lambda 1$ количественный показатель МТТ-теста, выраженный в единицах оптической плотности, составил для ИФН- $\lambda 1$ в концентрации 37 мкг/мл $1,05 \pm 0,01$ ЕОП, а для ПЭГ ИФН- $\lambda 1$ в концентрации 42 мкг/мл — $1,03 \pm 0,17$ ЕОП. Полученные результаты были

сопоставимы с контролем, в котором этот показатель составил $1,15 \pm 0,08$ ЕОП (рис. 1). Данное обстоятельство позволяет утверждать, что в клетках конъюнктивы после обработки их раствором ИФН- $\lambda 1$ в концентрации 37 мкг/мл и ПЭГ ИФН- $\lambda 1$ в концентрации 42 мкг/мл не происходит изменения метаболической активности клеток, что может свидетельствовать об отсутствии значимых патологических процессов.

Увеличение концентрации препаратов ИФН- $\lambda 1$ в 10 раз приводило к статистически достоверному снижению метаболической активности клеток. Использование ИФН- $\lambda 1$ в концентрации 370 мкг/мл вызывало снижение показателя оптической плотности на 15% ($1,02 \pm 0,01$ ЕОП), а ПЭГ ИФН- $\lambda 1$ в концентрации 420 мкг/мл — на 32% ($0,81 \pm 0,02$ ЕОП). Полученные данные демонстрируют дозозависимость цитотоксических эффектов препаратов ИФН- $\lambda 1$.

Сравнение данных МТТ-теста в единицах оптической плотности и в процентах жизнеспособности клеток показало, что полученные результаты имеют сходную тенденцию (рис. 2). Жизнеспособность клеток конъюнктивы под влиянием ИФН- $\lambda 1$ в концентрациях 37 и 370 мкг/мл была сопоставимой и составила 92 ± 8 и $88 \pm 6\%$ соответственно, что может свидетельствовать об отсутствии цитотоксического влияния препаратов на клетки конъюнктивы в данных концентрациях. Применение ПЭГ ИФН- $\lambda 1$ в концентрации 42 мкг/мл показало сходные результаты ($87 \pm 9\%$). Увеличение концентрации ПЭГ ИФН- $\lambda 1$ в 10 раз снижает жизнеспособность клеток статистически значимо, но не критично (на 21%). С одной стороны, это указывает на наличие дозозависимого эффекта, с другой — свидетельствует

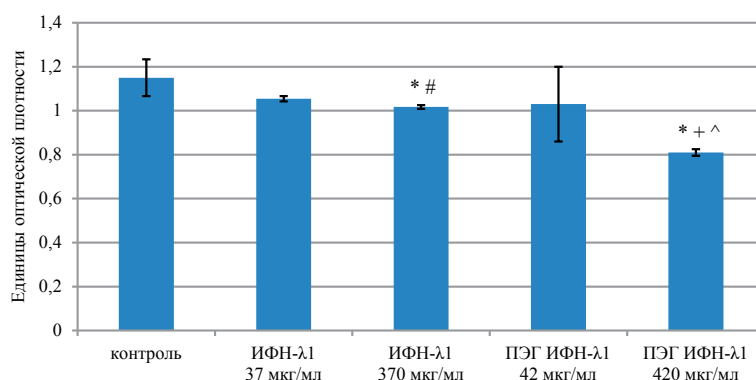


Рис. 1. Цитотоксичность препаратов интерферона лямбда-1 (ИФН- $\lambda 1$) и его пегилированной формы (ПЭГ ИФН- $\lambda 1$) в различных концентрациях для клеток конъюнктивы человека Chang conjunctiva clone 1-5c-4; * — достоверность различий в сравнении с контролем (уровень статистической значимости $p = 0,03$); # — достоверность различий в сравнении с ИФН- $\lambda 1$ 37 мкг/мл ($p = 0,05$); + — достоверность различий в сравнении с ИФН- $\lambda 1$ 370 мкг/мл ($p = 0,04$); ^ — достоверность различий в сравнении с ПЭГ ИФН- $\lambda 1$ 42 мкг/мл ($p = 0,05$)

Fig. 1. Cytotoxicity of interferon lambda-1 (IFN- $\lambda 1$) and its pegylated form (PEG IFN- $\lambda 1$) at different concentrations for the Chang conjunctiva clone 1-5c-4 human conjunctival cells; * significance of differences as compared to the control (statistical significance level $p = 0.03$); # significance of differences as compared to IFN- $\lambda 1$ 37 $\mu\text{g/mL}$ ($p = 0.05$); + significance of differences as compared to IFN- $\lambda 1$ 370 $\mu\text{g/mL}$ ($p = 0.04$); ^ significance of differences as compared to PEG IFN- $\lambda 1$ 42 $\mu\text{g/mL}$ ($p = 0.05$)

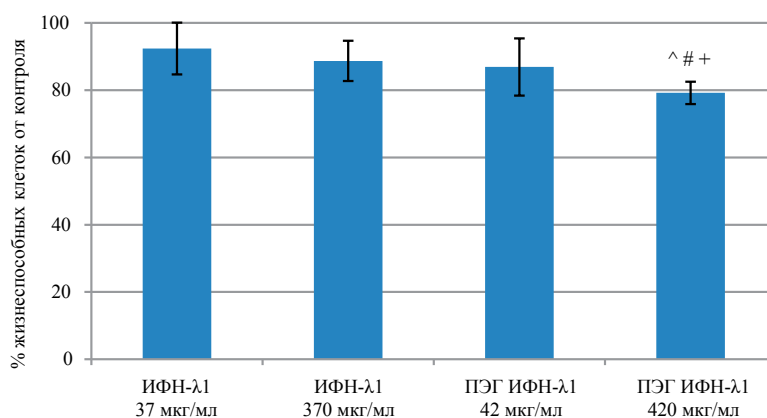


Рис. 2. Жизнеспособность клеток конъюнктивы человека Chang conjunctiva clone 1-5c-4 при воздействии интерферона лямбда-1 (ИФН-λ1) и его пегилированной формы (ПЭГ ИФН-λ1) в различных концентрациях; # — достоверность различий в сравнении с ИФН-λ1 37 мкг/мл (уровень статистической значимости $p = 0,05$); + — достоверность различий в сравнении с ИФН-λ1 370 мкг/мл ($p = 0,04$); ^ — достоверность различий в сравнении с ПЭГ ИФН-λ1 42 мкг/мл ($p = 0,05$)

Fig. 2. Viability of the Chang conjunctiva clone 1-5c-4 human conjunctival cells after exposure to interferon lambda-1 (IFN-λ1) and its pegylated form (PEG IFN-λ1) at various concentrations; # significance of differences as compared to IFN-λ1 37 μg/mL ($p = 0.05$); + significance of differences as compared to IFN-λ1 370 μg/mL ($p = 0.04$); ^ significance of differences as compared to PEG IFN-λ1 42 μg/mL ($p = 0.05$)

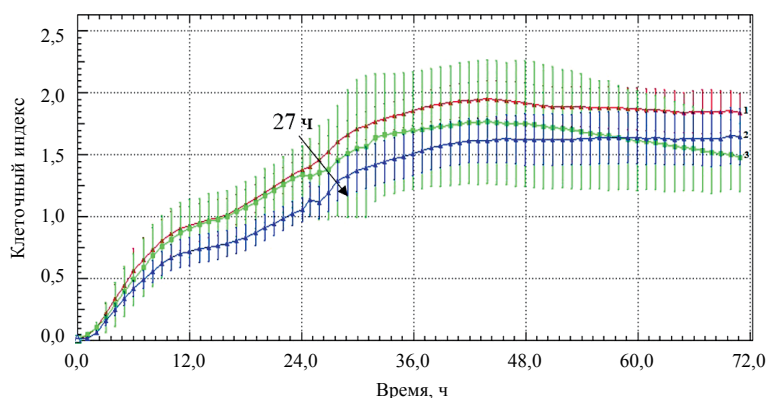


Рис. 3. Пролиферативная активность клеток конъюнктивы под влиянием интерферона лямбда-1 (ИФН-λ1) и его пегилированной формы (ПЭГ ИФН-λ1) в режиме реального времени; (1) --- контроль; (2) --- ИФН-λ1 37 мкг/мл; (3) --- ПЭГ ИФН-λ1 42 мкг/мл

Fig. 3. Proliferative activity of the conjunctival cells during exposure to interferon lambda-1 (IFN-λ1) and its pegylated form (PEG IFN-λ1) in real time; (1) --- control; (2) --- IFN-λ1 37 μg/mL; (3) --- PEG IFN-λ1 42 μg/mL

о слабовыраженном цитотоксическом эффекте высоких доз препарата.

Для подтверждения низкой цитотоксичности исследуемых препаратов ИФН-λ1 в концентрации 37 мкг/мл и ПЭГ ИФН-λ1 в концентрации 42 мкг/мл было изучено их влияние на пролиферативную активность клеток конъюнктивы. Установлено, что пролиферативная активность клеток конъюнктивы после инкубации в течение 48 ч как с ИФН-λ1, так и с ПЭГ ИФН-λ1 была сопоставима с контролем (рис. 3). Статистически значимые различия ($p = 0,03$) по пролиферативной активности клеток наблюдали лишь через 3 ч после добавления ИФН-λ1 (через 27 ч от начала эксперимента) в сравнении с контролем. Таким образом, ИФН-λ1 в концентрации 37 мкг/мл и ПЭГ ИФН-λ1 в концентрации

42 мкг/мл не оказывали негативного влияния на пролиферативную активность клеток конъюнктивы.

Инкубация клеток эпителиоцитов конъюнктивы с препаратами ИФН-λ1 в течение 48 ч оказала некоторое влияние на структурную организацию клеток. Имели место различия в клеточной поверхности и электронной плотности клеток (рис. 4). При введении ИФН-λ1 в дозе 37 мкг/мл отмечали некоторую сглаженность микроворсинок и умеренное возрастание электронной плотности цитоплазмы (рис. 4В). При культивировании с ИФН-λ1 в концентрации 370 мкг/мл незначительно возрастало количество и размеры микроворсинок клеточной поверхности, электронная плотность цитоплазмы не изменялась (рис. 4С). При культивировании с ПЭГ ИФН-λ1

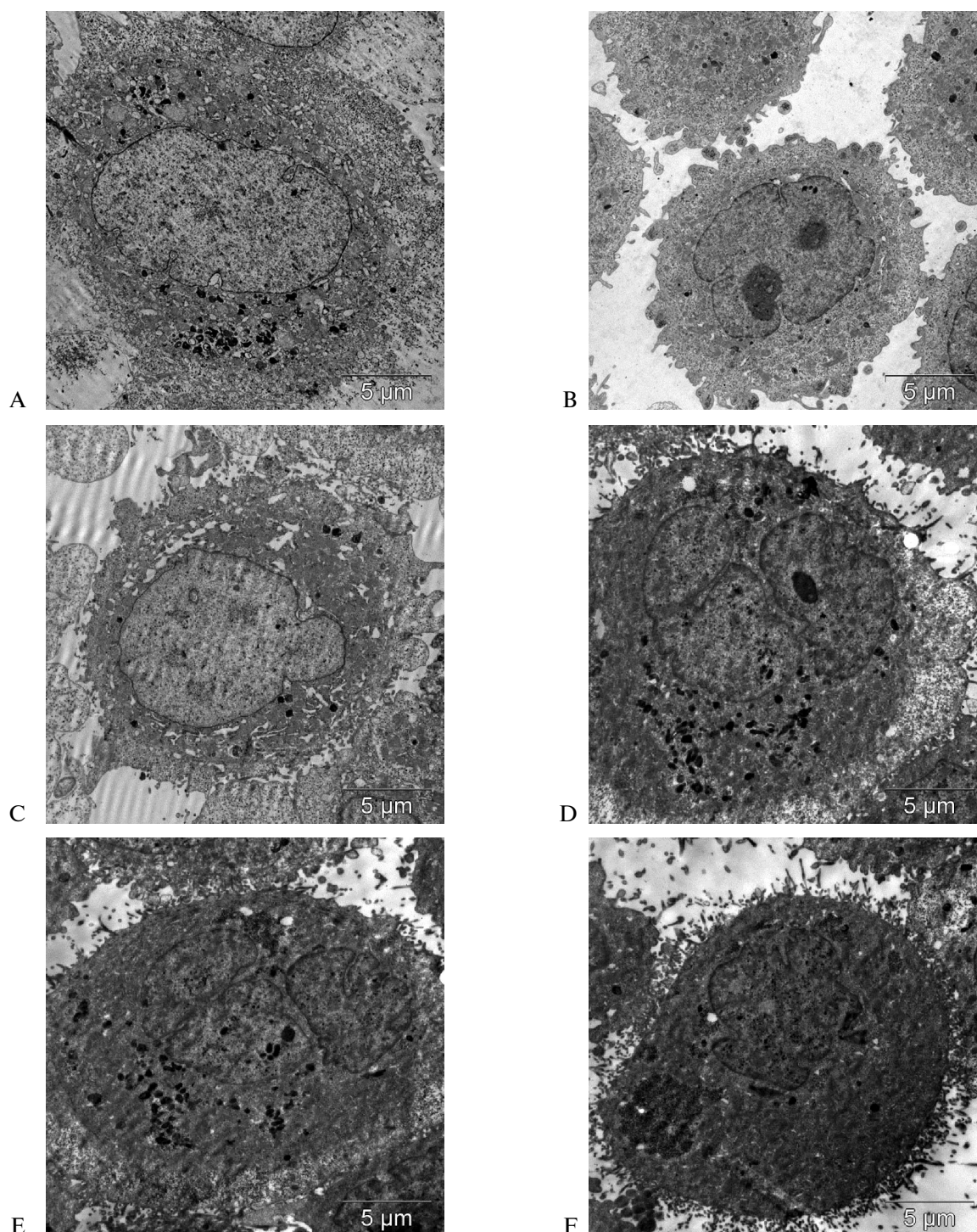


Рис. 4. Различная плотность цитоплазмы эпителиоцитов конъюнктивы при добавлении в культуральную среду интерферона лямбда-1 (ИФН-λ1) и его пегилированной формы (ПЭГ ИФН-λ1); А — контроль; В — ИФН-λ1 в дозе 37 мкг/мл; С — ИФН-λ1 в дозе 370 мкг/мл; D — ПЭГ ИФН-λ1 в дозе 42 мкг/мл; E, F — ПЭГ ИФН-λ1 в дозе 420 мкг/мл

Fig. 4. Different cytoplasm densities of the conjunctival epithelial cells after addition of interferon lambda-1 (IFN-λ1) and its pegylated form (PEG IFN-λ1) to the culture medium. A—control; B—IFN-λ1 at 37 µg/mL; C—IFN-λ1 at 370 µg/mL; D—PEG IFN-λ1 at 42 µg/mL; E, F—PEG IFN-λ1 at 420 µg/mL

в дозе 42 мкг/мл значительно возрастала электронная плотность цитоплазмы и митохондрий, а также увеличивалось количество и размеры микроворсинок клеточной поверхности, при этом возрастала их длина и электронная плотность

(рис. 4D). Увеличение дозы ПЭГ ИФН-λ1 в 10 раз приводило к существенному росту этих показателей (рис. 4E, 4F).

Анализ ультраструктурной организации клеток при введении ИФН-λ1 в дозе 37 мкг/мл

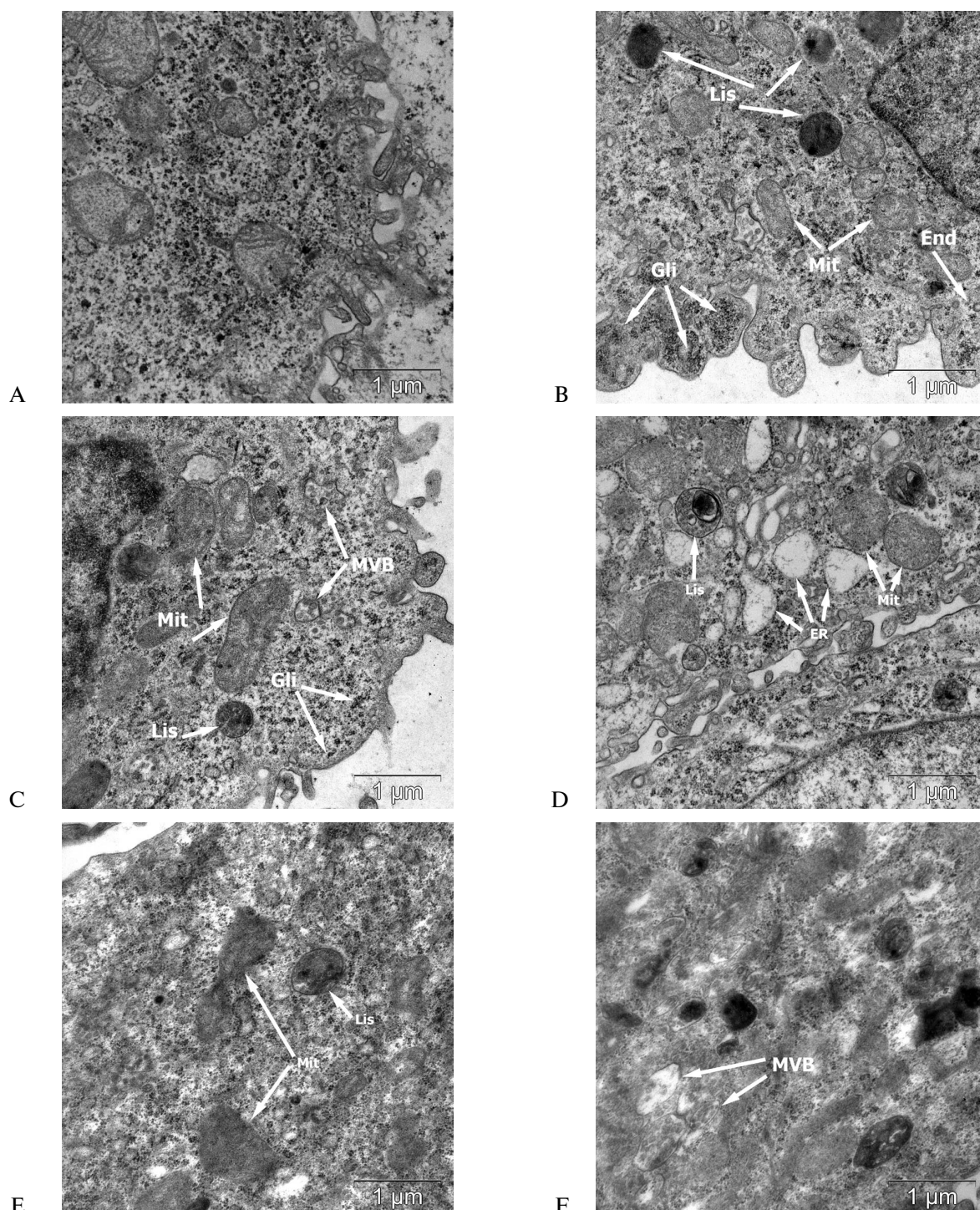


Рис. 5. Ультраструктура эпителиоцитов конъюнктивы при добавлении в культуральную среду интерферона лямбда-1 (ИФН-λ1) и его пегилированной формы (ПЭГ ИФН-λ1). А — контроль; В, С — ИФН-λ1 в дозе 37 мкг/мл; D — ИФН-λ1 в дозе 370 мкг/мл; E — ПЭГ ИФН-λ1 в дозе 42 мкг/мл; F — ПЭГ ИФН-λ1 в дозе 420 мкг/мл; End — эндосомы; ER — эндоплазматическая сеть; Gli — скопления гликогена; Lis — аутолизосомы; Mit — митохондрии; MVB — мультивезикулярные тельца

Fig. 5. Ultrastructure of conjunctival epithelial cells after addition of interferon lambda-1 (IFN-λ1) and its pegylated form (PEG IFN-λ1) to the culture medium. A—control; B, C—IFN-λ1 at 37 μg/mL; D—IFN-λ1 at 370 μg/mL; E—PEG IFN-λ1 at 42 μg/mL; F—PEG IFN-λ1 at 420 μg/mL; End—endosomes; ER—endoplasmic reticulum; Gli—glycogen granules; Lis—autolysosomes; Mit—mitochondria; MVB—multivesicular bodies

(рис. 5) выявил признаки активации обменных процессов в эпителиоцитах конъюнктивы (рис. 5B, 5C). Отмечались митохондрии с хорошо выраженными кристами, большое содержание

свободных полисомальных комплексов рибосом, умеренно расширенные цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, накопление гликогена на периферии клеток, наличие

большого содержания эндоцитозных везикул, мультивезикулярных телец, аутофагосом, аутолизосом и лизосом (рис. 5B). Отличительной особенностью эпителиоцитов при введении ИФН- λ 1 в дозе 370 мкг/мл было значительное расширение цистерн гранулярной эндоплазматической сети и наличие в их просветах электронно-плотного материала, что является структурным признаком стресса эндоплазматической сети. Также в цитоплазме наблюдали большое содержание аутолизосом и лизосом, но при этом отмечалось снижение содержания эндоцитозных везикул и периферического гликогена (рис. 5D).

При добавлении в культуральную среду ПЭГ ИФН- λ 1 в дозе 42 мкг/мл наблюдали накопление лизосомальных структур и деструктивные изменения мультивезикулярных телец, практически не были выявлены эндосомы (рис. 5E). При добавлении в культуральную среду ПЭГ ИФН- λ 1 в дозе 420 мкг/мл еще в большей степени возрастала плотность цитоплазмы клеток и электронная плотность митохондрий, плохо выявлялись просветы цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулаума. Наблюдали накопление лизосом и локальные скопления гликогена (рис. 5F).

Полученные данные морфологического исследования показали, что добавление в культуральную среду ИФН- λ 1 в дозе 37 мкг/мл способствовало усилению обменных процессов в эпителиоцитах конъюнктивы за счет возрастания процессов эндоцитоза и аутофагии. Добавление в культуральную среду ИФН- λ 1 в дозе 370 мкг/мл приводило к истощению внутриклеточных ресурсов, о чем свидетельствует наличие структурных признаков стресса эндоплазматической сети, снижение содержания гликогена и эндоцитозных везикул. Инкубация в течение 48 ч культуры клеток конъюнктивы человека *Chang conjunctiva clone 1-5c-4* в культуральной среде с добавлением ПЭГ ИФН- λ 1 в дозе 42 мкг/мл и в еще большей степени ПЭГ ИФН- λ 1 в дозе 420 мкг/мл, по-видимому, обусловила дифференцировку и кератинизацию эпителиоцитов конъюнктивы, о чем свидетельствовало возрастание электронной плотности цитоплазмы, модификация клеточной мембраны, связанная с увеличением плотности расположения и размеров микроворсинок.

Формат данного исследования предусматривал первичный скрининг безопасности и выглядел достаточно «жестким», поскольку в процессе инкубации происходил длительный постоянный контакт интерферонов и клеток, что в практике клинического применения и даже экспериментов *in vivo* не будет воспроизведено. Тем не менее авторы считают, что необходим именно такой дизайн первичного скрининга безопасности. Полученные

экспериментальные данные позволяют утверждать, что у препаратов ИФН- λ 1 отсутствуют цитотоксические эффекты в отношении клеток конъюнктивы при концентрации 37 мкг/мл для ИФН- λ 1 и 42 мкг/мл для ПЭГ ИФН- λ 1. Ухудшение профиля безопасности ПЭГ ИФН- λ 1 относительно нативного ИФН- λ 1 можно объяснить повышенной гидрофильностью комплекса интерферон–полимер. Именно благодаря этому обстоятельству повышается биодоступность белков, модифицированных по технологии ЭЛИ [13]. Установленная дозозависимость цитотоксических свойств вполне согласуется с фармакологическими свойствами ЛП на основе интерферонов, для которых характерно развитие осложнений, обусловленное цитотоксичностью препаратов при длительном применении [15, 16].

ВЫВОДЫ

1. ИФН- λ 1 в концентрации 37 мкг/мл и ПЭГ ИФН- λ 1 в концентрации 42 мкг/мл не обладают выраженной цитотоксичностью на клетки конъюнктивы человека даже при длительном воздействии, не оказывают негативного влияния на их пролиферативную активность, не вызывают серьезных морфологических повреждений и могут считаться безопасными.

2. ИФН- λ 1 и ПЭГ ИФН- λ 1 обладают дозозависимым цитотоксическим эффектом по отношению к клеткам конъюнктивы. Десятикратное увеличение концентрации (до 370 и 420 мкг/мл соответственно) снижает на 15–20% жизнеспособность клеток и вызывает морфологические изменения относительно интактного контроля.

3. Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что ИФН- λ 1 и ПЭГ ИФН- λ 1, пегилированный по технологии ЭЛИ, могут быть использованы в качестве активных фармацевтических субстанций для разработки ЛП для лечения вирусного поражения конъюнктивы.

Вклад авторов. *Н. А. Кухтенко* — обобщение результатов исследования, написание, редактирование и переработка текста рукописи; *Н. А. Бондаренко* — проведение МТТ-теста, определение пролиферативной способности клеток, статистический анализ данных, интерпретация полученных результатов; *Н. П. Бгатова* — проведение электронной микроскопии, изучение морфологии клеток, описание результатов; *Л. А. Олейник* — сбор, анализ и обобщение данных литературы; *О. В. Повещенко* — анализ полученных данных исследований с использованием культуры клеток; *А. Ж. Фурсова* — обоснование концепции исследования; *П. Г. Мадонов* — планирование и разработка дизайна экспериментального исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions. *Nikolai A. Kikhtenko*—summarising of the study results, writing, editing, and revision of the paper; *Natalia A. Bondarenko*—conducting the MTT test, determina-

tion of the cells proliferative capacity, statistical analysis of the data, interpretation of the obtained data, *Nataliya P. Bgatova*—performing the electron microscopy assessment, studying the cell morphology, describing the results; *Larisa A. Oleynik*—collection, analysis, and systematisation of the literature data; *Olga V. Poveshchenko*—analysis of the data obtained in the cell studies; *Anzhella Zh. Fursova*—justification of the study concept; *Pavel G. Madonov*—planning and development of the experimental study design, writing of the paper.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soares S, Sousa J, Pais A, Vitorino C. Nanomedicine: principles, properties, and regulatory issues. *Front Chem.* 2018;6:360. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360>
2. Мадонов ПГ, Кихтенко НА, Олейник ЛА, Удут ВВ. Интерферон лямбда — новый представитель фармакологически активных интерферонов. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020;83(6):30–7. [Madonov PG, Kikhtenko NA, Oleynik LA, Udut VV. Interferon lambda — the new representative of pharmacologically active interferons. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2020;83(6):30–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-6-30-37>
3. Lazear HM, Nice TJ, Diamond MS. Interferon-λ: immune functions at barrier surfaces and beyond. *Immunity.* 2015;43(1):15–28. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.001>
4. Ye L, Schnepf D, Staeheli P. Interferon-λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(10):614–25. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0182-z>
5. Antony F, Pundkar C, Sandey M, Jaiswal AK, Mishra A, Kumar A, et al. IFN-λ regulates neutrophil biology to suppress inflammation in herpes simplex virus-1-induced corneal immunopathology. *J Immunol.* 2021;206(8):1866–77. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000979>
6. Feroze KB, Wang J. *Interferon Induced Retinopathy.* StatPearls; 2020. PMID: 28722892
7. Rentiya ZS, Wells M, Bae J, Chen KJ, Chao AN, Turgeon N, et al. Interferon-α-induced retinopathy in chronic hepatitis C treatment: summary, considerations, and recommendations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(3):447–52. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-04209-7>
8. Medhat E, Esmat G, Hamza E, Abdel AA, Fouad FW, Darweesh SK, et al. Ophthalmological side effects of interferon therapy of chronic hepatitis C. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5(3):209–16. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2015.12.14>
9. Бекарев АА, Артамонов АВ, Верещагин ЕИ. Способ иммобилизации биологически активного вещества (БАВ) на носитель (варианты) и конъюгат БАВ-носитель, полученный данными способами. Патент Российской Федерации № 24009669; 2008. [Bekarev AA, Artamonov AV, Vereshchagin EI. Method for immobilizing a biologically active substance (BAS) on a carrier (variants) and a BAS-carrier conjugate obtained by these methods. Patent of the Russian Federation No. 24009669; 2008 (In Russ.)]
10. Wylie DC, Voloch M, Lee S, Liu YH, Cannon-Carlson S, Cutler C, Pramanik B. Carboxyalkylated histidine is a pH-dependent product of pegylation with SC-PEG. *Pharm Res.* 2001;18(9):1354–60. <https://doi.org/10.1023/a:1013006515587>
11. Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, et al. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C. *Bioconjug Chem.* 2001;12(2):195–202. <https://doi.org/10.1021/bc000082g>
12. Мишенина СВ, Мадонов ПГ, Байкалов ГИ, Леонтьев СГ, Зотов СП. Пероральный тромболизис при венозных тромбозах (клиническое исследование). *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2019;4(4):54–67. [Mishenina SV, Madonov PG, Baykalov GI, Leontyev SG, Zotov SP. The oral thrombolysis for venous thrombosis (clinical study). *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2019;4(4):54–67 (In Russ.)] <https://doi.org/10.25555/THR.2019.4.0900>
13. Артамонов АВ, Бекарев АА, Дыгай АМ, Жданов ВВ, Киншт ДН, Мадонов ПГ, Шерстобоев ЕЮ. Пегилированный интерферон лямбда, обладающий высокой биодоступностью при пероральном применении, и способ его получения. Патент Российской Федерации № 2678332 C1; 2017. [Artamonov AV, Bekarev AA, Dygay AM, Zhdanov VV, Kinsht DN, Madonov PG, Sherstoboev EYU. Pegylated interferon lambda with high oral bioavailability and method for its production. Patent of the Russian Federation No. 2678332 C1; 2017 (In Russ.)]
14. Кихтенко НА, Ильичева ТН, Дурьманов АГ, Фурсова АЖ, Мадонов ПГ. Изучение противовирусной активности рекомбинантного человеческого интерферона лямбда 1 на культуре клеток конъюнктивы человека. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(5):31–6. [Kikhtenko NA, Ilyicheva TN, Durymanov AG, Fursova AZh, Madonov PG. Investigation of the antiviral activity of the recombinant human interferon lambda 1 in human conjunctiva cell culture. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(5):31–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210504>
15. Tovey MG, Lallemand C. Safety, tolerability, and immunogenicity of interferons. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(4):1162–86. <https://doi.org/10.3390/ph3041162>
16. Нестерова ИВ. Препараты интерферона альфа в клинической практике. *Российский аллергологический журнал.* 2010;(2):43–52. [Nesterova IV. Interferon alfa in clinical practice. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy.* 2010;(2):43–52 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кихтенко Николай Андреевич. Nikolai A. Kikhtenko. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1446-7229>

Бондаренко Наталья Анатольевна, канд. биол. наук. Natalia A. Bondarenko, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8443-656X>

Бгатова Наталия Петровна, д-р биол. наук, профессор. Nataliya P. Bgatova, Dr. Sci. (Biol.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4507-093X>

Олейник Лариса Алексеевна. Larisa A. Oleynik. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0336-4227>

Повешченко Ольга Владимировна, д-р мед. наук. Olga V. Poveshchenko, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Фурсова Анжелла Жановна, д-р мед. наук. Anzhella Zh. Fursova, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6311-5452>

Мадонов Павел Геннадьевич, д-р мед. наук. Pavel G. Madonov, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-8938>

Статья поступила 16.08.2021

После доработки 18.10.2021

Принята к печати 09.12.2021

Article was received 16 August 2021

Revised 18 October 2021

Accepted for publication 9 December 2021

Анализ фармакокинетических параметров ацетилсалициловой кислоты для прогнозирования возможных нефротоксических эффектов

*Л. М. Красных¹, О. А. Горошко¹, Г. Ф. Василенко¹, Г. И. Городецкая¹, В. В. Смирнов^{1,2}, Т. А. Родина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. Нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ацетилсалициловая кислота, дозозависимо могут оказывать нефротоксическое действие. Изучение фармакокинетики препаратов ацетилсалициловой кислоты будет способствовать своевременному выявлению и коррекции нарушений в организме, вызванных применением этого лекарственного средства. **Цель работы:** оценка возможного нефротоксического действия ацетилсалициловой кислоты после однократного перорального приема препарата в дозе 75 мг путем анализа фармакокинетических параметров. **Материалы и методы:** в исследовании принимали участие 24 здоровых добровольца, которым получили ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг (таблетки) внутрь однократно. Измерение активного метаболита ацетилсалициловой кислоты — салициловой кислоты в плазме крови проводили методом ВЭЖХ/МС на жидкостном хроматографе Agilent 1200, оснащённом tandemным масс-спектрометром Agilent 6140. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Agilent Eclipse XDB-C18 (4,6 мм × 150 мм; 5,0 мкм). Методика определения была валидирована. На основании полученных результатов рассчитывали фармакокинетические параметры $C_{\max}$ (максимальная концентрация), $T_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации), $T_{1/2}$ (период полувыведения препарата), AUC_{0-t} (площадь под фармакокинетической кривой от 0 до последней точки экспериментальной кривой), $AUC_{0-\infty}$ (общая площадь под фармакокинетической кривой от 0 до ∞), MRT (среднее время удерживания препарата в крови), K_{el} (константа элиминации), Cl/F (общий клиренс), V_d/F (кажущийся объем распределения). Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistics (22.0.0.0). **Результаты:** установлено, что $T_{1/2}$ салициловой кислоты в плазме крови составил $1,6 \pm 0,5$ ч. При этом $C_{\max}$ составила $4523,0 \pm 725,0$ нг/мл, а время ее достижения — $0,98 \pm 0,4$ ч. Величина AUC_{0-t} составила $16183,0 \pm 3823,0$ нг×ч/мл, V_d/F $12,0 \pm 3,1$ л/кг, а MRT $2,9 \pm 0,6$ ч. **Выводы:** анализ фармакокинетических параметров показал высокую скорость всасывания, интенсивное распределение и умеренную скорость элиминации салициловой кислоты (основного метаболита ацетилсалициловой кислоты) в организме, что свидетельствует о низком риске нефротоксических проявлений при применении препарата в исследуемой дозе.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; салициловая кислота; ВЭЖХ/МС; фармакокинетические параметры; нефротоксичность

Для цитирования: Красных ЛМ, Горошко ОА, Василенко ГФ, Городецкая ГИ, Смирнов ВВ, Родина ТА. Анализ фармакокинетических параметров ацетилсалициловой кислоты для прогнозирования возможных нефротоксических эффектов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(4):209–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-209-215>

***Контактное лицо:** Красных Людмила Михайловна; krasnayh@expmed.ru

Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Acetylsalicylic Acid for Prediction of Potential Nephrotoxic Effects

*L. M. Krasnykh¹, O. A. Goroshko¹, G. F. Vasilenko¹, G. I. Gorodetskaya¹, V. V. Smirnov^{1,2}, T. A. Rodina¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including acetylsalicylic acid, can have a dose-dependent nephrotoxic effect. The study of the pharmacokinetics of acetylsalicylic acid products will contribute to timely detection and correction of side effects caused by this medicinal product. **The aim of the study** was to evaluate potential nephrotoxic effects following a single oral administration of 75 mg of acetylsalicylic acid, based on the analysis of the pharmacokinetic parameters. **Materials and methods:** the study involved 24 healthy volunteers who received 75 mg of acetylsalicylic acid (tablets) once orally. The measurement of the active metabolite of acetylsalicylic acid—salicylic acid—in blood plasma was performed by HPLC/MS using an Agilent 1200 liquid chromatography system coupled to an Agilent 6140 tandem mass spectrometer. Agilent Eclipse XDB-C18 column (4.6 mm×150 mm; 5.0 μ m) was used for chromatographic separation. The test procedure used in the study was validated. The results obtained were used to calculate the pharmacokinetic parameters: $C_{\max}$ (maximum concentration), $T_{\max}$ (time to maximum concentration), $T_{1/2}$ (half-life of the drug), AUC_{0-t} (area under the pharmacokinetic curve from 0 to the last time point of the curve), $AUC_{0-\infty}$ (total area under the pharmacokinetic curve from 0 to ∞), MRT (mean residence time of the drug).

in the blood), K_{el} (elimination rate constant), Cl/F (total clearance), V_d/F (apparent volume of distribution). The Statistics (22.0.0.0) software was used for statistical processing of the results. **Results:** $T_{1/2}$ of salicylic acid in blood plasma was determined to be 1.6 ± 0.5 h, C_{max} was 4523.0 ± 725.0 ng/mL, and T_{max} was 0.98 ± 0.4 h. AUC_{0-t} was equal to 16183.0 ± 3823.0 ng×h/mL, V_d/F was 12.0 ± 3.1 L/kg, and MRT was 2.9 ± 0.6 h. **Conclusions:** the analysis of the pharmacokinetic parameters demonstrated a high absorption rate, intensive distribution, and moderate elimination rate of salicylic acid (the main metabolite of acetylsalicylic acid), indicating a low risk of nephrotoxic effects associated with the studied dose of the drug.

Key words: acetylsalicylic acid; salicylic acid; HPLC/MS; pharmacokinetic parameters; nephrotoxicity

For citation: Krasnykh LM, Goroshko OA, Vasilenko GF, Gorodetskaya GI, Smirnov VV, Rodina TA. Analysis of pharmacokinetic parameters of acetylsalicylic acid for prediction of potential nephrotoxic effects. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(4):209–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-209-215>

*Corresponding author: Lyudmila M. Krasnykh; krasnyh@expmed.ru

От 14 до 26% лекарственных средств, применяемых в клинической практике, могут оказывать нефротоксическое действие и являться причиной развития острого повреждения почек и хронической болезни почек [1]. Проявление нефротоксичности лекарственных средств имеет широкий спектр, что связано с индивидуальными механизмами действия препаратов и их действием на различные сегменты нефрона. Признанными мишенями токсического действия лекарственных средств являются клубочки и канальцы, их повреждение может приводить к острым или хроническим функциональным изменениям в почечной ткани [2, 3]. Факторами риска развития токсических эффектов в отношении почек, помимо применения ряда препаратов, являются пожилой возраст, женский пол, наличие острой или хронической почечной патологии, сердечная и печеночная недостаточность [4].

Наиболее часто с нефротоксичностью ассоциировано применение диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5, 6]. Осложнения, связанные с нарушением функции почек, отмечают у 1–4% пациентов, регулярно принимающих НПВП [7]. Риск развития острого интерстициального нефрита при применении НПВП составляет 1,6–2,2%, а для пациентов старше 66 лет — до 13,3% [8]. Риск возникновения нефротоксичности возрастает при использовании высоких доз препаратов этой группы, что подтверждено рядом исследований [4, 9, 10].

Ацетилсалициловая кислота (АСК), относящаяся к группе НПВП, также потенциально может вызывать осложнения со стороны почек [5]. Применение этого препарата участилось на фоне пандемии COVID-19. АСК является самым доступным антиагрегантом, который рекомендован к применению в соответствии с протоколом лечения COVID-19¹ для профилактики диффузного тромбообразования. АСК широко используется также для профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [5, 6].

Для достижения антиагрегантного эффекта применяют низкие дозы препарата (суточная терапевтическая доза составляет не более 300 мг) в основном при сердечно-сосудистых заболеваниях для профилактики тромбообразования. Одновременно с антиагрегантным препаратом оказывает жаропонижающее и противовоспалительное действие, его назначают при простудных и других инфекционно-воспалительных заболеваниях в более высоких дозах (350–1000 мг/сут) [11].

Механизм антиагрегантного действия АСК основан на ингибировании циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) с последующим торможением биосинтеза простаноидов из арахидоновой кислоты, в частности тромбоксана A₂, и на подавлении агрегации тромбоцитов. При применении АСК в высоких дозах (более 350 мг/сут) одним из основных механизмов действия является угнетение действия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), отвечающей за синтез простаглиннов, за счет чего проявляется противовоспалительная активность лекарственного средства. Блокирование ЦОГ-2 может приводить к развитию неблагоприятных последствий, в том числе к повреждению почечных тканей [12]. Кроме того, АСК активно связывается с альбумином (>90%), что может привести к увеличению риска развития нежелательных реакций у пациентов при состояниях, сопровождающихся сниженным количеством альбумина [5].

Для выявления риска лекарственных поражений почек применяют различные способы. Оценку нефротоксичности лекарственных средств *in vitro* проводят, используя экспериментальную модель клеточной линии проксимальных почечных канальцев человека НРТС [13]. Исследования и прогнозирование нефротоксичности *in vivo* осуществляют путем измерения биомаркеров почечной функции, путем выявления генетической предрасположенности пациентов, а также при изучении фармакокинетики препаратов [3, 14].

АСК подвергается быстрому гидролизу в печени и выводится путем активной секреции в канальцах почек в виде салициловой кислоты (60%) и ее метаболитов, поэтому период полувыведения ($T_{1/2}$) АСК

¹ Хрипун АИ, ред. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. государственной системы здравоохранения города Москвы.

короткий — не более 15–20 мин. $T_{1/2}$ салициловой кислоты более длительный и при приеме небольших доз может составлять до 2 ч [11, 15]. Отметим, что фармакокинетические параметры салицилатов являются дозозависимыми: при приеме небольших доз $T_{1/2}$ составляет 1,5–3 ч, с увеличением дозы он может возрастать до 15–30 ч [16]. На такие особенности фармакокинетики АСК следует обратить внимание в связи с возможным назначением этого препарата лицам, входящим в группу риска развития лекарственной нефротоксичности.

Для контроля возможного развития нежелательных реакций со стороны почек при применении АСК рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг. Необходимость мониторинга функциональных показателей почек при использовании НПВП отмечена в национальных российских рекомендациях². На риск возникновения почечной патологии, в том числе лекарственно-индуцированного тубулоинтерстициального нефрита, указывают такие фармакокинетические параметры, как снижение клиренса препарата и увеличение времени его элиминации [16, 17]. Результаты анализа фармакокинетических параметров позволяют оптимизировать дозу препарата, своевременно выявить и скорректировать возможные нарушения в организме, вызванные его применением.

Цель работы — оценка возможного нефротоксического действия ацетилсалициловой кислоты после однократного перорального приема препарата в дозе 75 мг путем анализа фармакокинетических параметров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В фармакокинетическом исследовании принимали участие здоровые добровольцы ($n = 24$) в возрасте от 18 до 45 лет после информированного согласия на участие в исследованиях и подписания соответствующего документа об информированном согласии, а также проведения медицинского обследования. Научно-исследовательская работа проводилась на базе ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ», исследование было одобрено Медицинским этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ». Дизайн исследования соответствовал установленным в Российской Федерации требованиям «Надлежащей клинической практики»³.

В скрининговое обследование здоровых добровольцев включено получение демографических данных, данных медицинского и медикаментозного анамнеза, проведение физикального осмотра, включающего измерение роста и массы тела,

основных жизненных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений), регистрацию электрокардиограммы, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением концентраций глюкозы, общего билирубина, креатинина, активности печеночных аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) и щелочной фосфатазы.

Все 24 добровольца получили АСК в дозе 75 мг однократно перорально (таблетки по 75 мг). Выбор дозировки для исследования основан на достижении оптимального профилактического антиагрегационного эффекта при приеме препарата в такой дозе [11].

Отбор образцов крови осуществляли до приема препарата и через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24 ч после приема препарата. Образцы крови помещали в пробирки с гепарином и выдерживали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем образцы крови центрифугировали (3000 об/мин в течение 10 мин), отделенную плазму помещали в маркированные пробирки и хранили при температуре -35°C до момента подготовки проб к анализу.

АСК быстро метаболизируется в организме, ее концентрация в образцах плазмы крови очень низкая, поэтому в данном исследовании проводили количественное измерение ее активного метаболита — салициловой кислоты. Субстанция салициловой кислоты (Sigma-Aldrich, CAS Number 69-72-7), предоставленная для анализа, имела степень чистоты 99,9%. Используемые реактивы были аналитического качества: ацетонитрил (Fisher Chemical, Бельгия), муравьиная кислота (Fluka, Германия), метанол (J. T. Baker, Польша), деионизированная вода (электросопротивление 18,2 МОм×см).

Измерение концентрации салициловой кислоты в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ/МС) с использованием программного обеспечения ChemStation (Agilent, США). Проведена валидация методики.

Пробоподготовку осуществляли методом осаждения белков. В центрифужные пробирки типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл вносили 250 мкл исследуемого образца плазмы крови, затем к нему добавляли 500 мкл ацетонитрила, перемешивали на встряхивателе типа «Вортекс» в течение 10 с, далее центрифугировали в течение 10 мин при 13200 об/мин. Полученный супернатант переносили в хроматографические вials и анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США), оснащенный tandemным масс-спектрометром Agilent 6140 (США). Хроматографическое

² Насонов ЕЛ, ред. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

³ ГОСТ Р ИСО 14155–2014. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика. М.: Стандартинформ; 2015.

Таблица 1. Валидационные параметры методики определения салициловой кислоты в плазме крови
Table 1. Validation of the test procedure for determination of salicylic acid in blood plasma

Параметр	Значение
Линейность и аналитическая область, нг/мл	25–5000
Уравнение регрессии	$Y = 3,52 \times X + 1,64$
Коэффициент корреляции r	0,998
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	2,6–11,7
Точность, %	0,5–6,9
Прецизионность, %	2,1–8,0
Нижний предел количественного определения (НПКО), нг/мл	25

Примечание. Y — площадь пика исследуемого вещества; X — концентрация исследуемого вещества.

Note. Y is the peak area of the test substance; X is the concentration of the test substance.

разделение осуществляли на колонке Agilent Eclipse XDB-C18 (4,6 мм×150 мм; 5,0 мкм). Подвижная фаза: элюент А — 0,1% муравьиная кислота, элюент В — ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой. Анализ выполняли в изократическом режиме элюирования. Детектирование салициловой кислоты проводили в режиме химической ионизации с электроспреем (APCI-ES) по отрицательно заряженному молекулярному ион-радикалу с m/z 137,1. Обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения ChemStation 1701 (Agilent, США). Относительная ошибка определения салициловой кислоты в плазме крови не превышала 15%, что соответствовало критериям приемлемости.

На основании полученных результатов измерения концентрации салициловой кислоты в плазме крови были вычислены следующие фармакокинетические параметры: $C_{\max}$ (максимальная концентрация), $T_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации), $T_{1/2}$ (период полувыведения препарата), AUC_{0-t} (площадь под фармакокинетической кривой от 0 до последней точки экспериментальной кривой), $AUC_{0-\infty}$ (общая площадь под фармакокинетической кривой от 0 до ∞), MRT (среднее время удерживания препарата в крови), K_{el} (константа элиминации), Cl/F (общий клиренс), V_d/F (кажущийся объем распределения). Расчет проводили в программе R.Project version 4.0.5.

Статистические параметры — среднее арифметическое (Mean), среднее геометрическое (GMean), стандартное отклонение (SD), медиана (Median), коэффициент вариации (CV) — рассчитывали с использованием программы Statistics (22.0.0.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Валидацию методики количественного определения салициловой кислоты в плазме крови проводили в соответствии с Руководством по экспертизе лекарственных средств⁴. Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы крови с добавками известных количеств салициловой

кислоты. Между концентрациями определяемых веществ и площадями хроматографических пиков выявлена линейная зависимость в интервале 25–5000 нг/мл. Нижний предел количественного определения салициловой кислоты составил 25 нг/мл.

Валидационные параметры методики отвечали всем установленным критериям приемлемости (табл. 1).

Была подтверждена стабильность анализов в плазме крови: краткосрочная (пробы приготовлены в течение рабочего дня), долгосрочная стабильность (при хранении в течение 42 сут при температуре -35°C), стабильность в процессе заморозки-разморозки, исследуемых веществ на нижнем и верхнем уровнях концентраций. Образцы выдерживали три цикла заморозки-разморозки. Площадь пиков при повторных анализах при исследовании всех вариантов стабильности не менялась более чем на 10%.

Усредненные фармакокинетические кривые салициловой кислоты в плазме крови после однократного приема АСК представлены на рисунке 1.

Представленный усредненный фармакокинетический профиль (рис. 1) показывает, что АСК довольно быстро метаболизируется, и через 0,25 ч в плазме крови определяется салициловая кислота в концентрации $1785,0 \pm 194,0$ нг/мл. Максимальная концентрация салициловой кислоты в плазме крови достигается уже через 1 ч и в среднем составляет $4415,0 \pm 782,0$ нг/мл. Далее наблюдается постепенное снижение концентрации исследуемого вещества, и к 12 ч эксперимента в крови определяются незначительное количество салициловой кислоты — $25,1 \pm 2,0$ нг/мл.

Фармакокинетические параметры рассчитывали по полученным экспериментальным данным на основе однокамерной модели с всасыванием (табл. 2).

Анализ фармакокинетических параметров салициловой кислоты после однократного приема исследуемого препарата в дозе 75 мг показал, что AUC_{0-t} составила $16183,0 \pm 3823,0$ нг×ч/м. Соотношение

⁴ Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

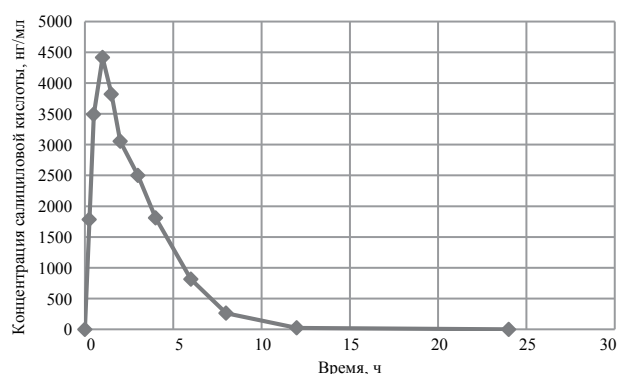


Рис. 1. Усредненный фармакокинетический профиль салициловой кислоты в плазме крови здоровых добровольцев ($n = 24$) после однократного приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг

Fig. 1. The average pharmacokinetic profile of salicylic acid in the blood plasma of healthy volunteers ($n = 24$) after a single 75 mg dose of acetylsalicylic acid

значений AUC_{0-t} с общим $AUC_{0-\infty}$ составило для препарата 99,6% при установленном критерии не менее 80%, что свидетельствует о том, что длительность наблюдения являлась достаточной.

Скорость всасывания характеризуется таким параметром, как отношение максимальной концентрации к площади под фармакокинетической кривой (C_{max}/AUC_{0-t}). Анализ фазы всасывания показал, что расчетное значение C_{max}/AUC_{0-t} составило $0,28 \pm 0,07$, что свидетельствует о достаточно быстром всасывании препарата из желудочно-кишечного тракта.

Параметром, характеризующим степень проникновения лекарственного вещества в ткани и отражающим степень его связывания в организме, является кажущийся объем распределения (V_d/F). Его величина после перорального приема препарата в дозе 75 мг составила $12,0 \pm 3,1$ л/кг. В данном случае величина V_d/F указывает

на то, что салициловая кислота интенсивно проникает во все жидкие среды организма и ткани.

$T_{1/2}$ салициловой кислоты в плазме крови составил $1,6 \pm 0,5$ ч, MRT составило $2,9 \pm 0,6$ ч. При этом C_{max} составила $4523,0 \pm 725,0$ нг/мл, а время ее достижения — $0,98 \pm 0,4$ ч. Анализ кинетических параметров позволяет заключить, что салициловая кислота слабо удерживается и достаточно быстро выводится из организма, на что также указывает среднее значение K_{el} из плазмы крови, которое составило $0,47 \pm 0,15$ ч⁻¹. В целом это свидетельствует об умеренной скорости как всасывания, так и выведения салициловой кислоты при приеме АСК в низкой дозе 75 мг.

Полученные фармакокинетические параметры существенно не отличаются от данных, опубликованных ранее в литературе [11, 16, 18].

При патологии почек, в том числе лекарственно-индуцированной, изменяется характер распределения лекарственного препарата в организме, его почечное выведение, связь с белками и распределение в тканях [19].

Повышение уровня креатинина также может свидетельствовать о наличии патологий, в том числе почечной недостаточности, и о воздействии нефротоксических веществ. Анализ результатов проведенного нами скринингового исследования уровня эндогенного креатинина в плазме крови показал отсутствие существенного изменения этого показателя: до приема АСК он составлял 77 ± 11 мкмоль/л, после приема препарата — 73 ± 15 мкмоль/л (при норме 62–90 мкмоль/л). Полученные данные демонстрируют отсутствие выраженных изменений функции почек.

Рассчитанные фармакокинетические параметры свидетельствуют о том, что однократный прием АСК в исследуемой дозе не влиял на лекарственное распределение в тканях, не снижал

Таблица 2. Значения усредненных фармакокинетических параметров салициловой кислоты после однократного приема внутрь исследуемого препарата (ацетилсалициловой кислоты) в дозе 75 мг здоровыми добровольцами

Table 2. Average pharmacokinetic parameters of salicylic acid following a single oral administration of 75 mg of the studied drug (acetylsalicylic acid) to healthy volunteers

Статистические параметры	C_{max} , нг/мл	T_{max} , ч	AUC_{0-t} , нг×ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	$T_{1/2}$, ч	K_{el} , ч ⁻¹	V_d/F , л	MRT , ч	Cl/F , л/ч
Mean	4523	0,98	16183	16234	1,6	0,47	12	2,9	4,6
GMean	4437	0,90	14719	15702	1,4	0,45	9,5	2,6	4,1
SD	725	0,40	3823	4071	0,5	0,15	3,1	0,6	0,9
CV	28	39	27	29	32	21	26	20	12
Median	4749	1,00	14 032	14 984	1,3	0,43	9,5	2,7	4,2

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой от 0 до последней точки экспериментальной кривой; $AUC_{0-\infty}$ — общая площадь под фармакокинетической кривой от 0 до ∞ ; $T_{1/2}$ — период полувыведения препарата; K_{el} — константа элиминации; V_d/F — кажущийся объем распределения; MRT — среднее время удерживания препарата в крови; Cl/F — общий клиренс; Mean — среднее арифметическое; GMean — среднее геометрическое; SD — стандартное отклонение; CV — коэффициент вариации; Median — медиана.

Note. C_{max} — maximum concentration; T_{max} — time to maximum concentration; AUC_{0-t} — area under the pharmacokinetic curve from 0 to the last point of the experimental curve; $AUC_{0-\infty}$ — total area under the pharmacokinetic curve from 0 to ∞ ; $T_{1/2}$ — half-life of the drug; K_{el} — elimination rate constant; V_d/F — apparent volume of distribution; MRT — mean residence time of the drug in the blood; Cl/F — total clearance; Mean — arithmetic mean; GMean — geometric mean; SD — standard deviation; CV — coefficient of variation.

системный клиренс препарата, не влиял на почечное выведение, связь с белками и распределение в тканях. Таким образом, мы пришли к выводу, что однократный пероральный прием 75 мг АСК не сопровождался нефротоксическими проявлениями. Представленные в работе [9] данные также свидетельствуют о том, что низкие дозы АСК не оказывают нефротоксического действия.

Длительный прием АСК, по данным литературы, имеет более высокий риск развития нежелательных реакций [5]. АСК в дозе 75/150 мг применяют длительно пациенты старшей возрастной группы с такими сопутствующими заболеваниями и состояниями, как сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, то есть с заболеваниями, ассоциированными с поражением почек [11]. Такие пациенты, как правило, принимают несколько лекарственных препаратов, что повышает риск межлекарственного взаимодействия, в том числе увеличивающего риск развития лекарственно-индуцированного поражения почек. Длительное применение АСК в группах риска с целью профилактики инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения, профилактики тромбоза глубоких вен, тромбоэмболических осложнений после хирургических операций или инвазивных исследований также может потенцировать неблагоприятное действие в отношении почек [5]. Для оценки потенциальной нефротоксичности АСК при многократном приеме препарата в дозе 75 мг необходимо проведение дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нефротоксичность, вызванная действием лекарственных препаратов, является значительным фактором, способствующим развитию заболеваний почек, включая острое повреждение почек и хроническую болезнь почек. Для препаратов с известным риском нефротоксического действия решающее значение имеет выбор режима дозирования, продолжительности терапии и пути их введения. Для снижения рисков развития лекарственно-индуцированной нефропатии необходимо проводить терапевтический лекарственный мониторинг применяемых препаратов, особенно с установленной нефротоксичностью.

АСК потенциально является нефротоксичным препаратом, однако проведенный анализ фарма-

кокинетических параметров салициловой кислоты, основного метаболита АСК в организме, после однократного перорального приема АСК в дозе 75 мг показал высокую скорость всасывания, интенсивное распределение и умеренную скорость элиминации АСК, что свидетельствует о низком риске нефротоксических проявлений при однократном приеме препарата в указанной дозе.

Информация о безопасности АСК представляет интерес для широкого круга врачей общей практики, кардиологов, неврологов и хирургов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи. **Л. М. Красных** — проведение эксперимента, расчет фармакокинетических параметров и анализ полученных данных; **О. А. Горошко** — расчет статистических параметров, написание и редактирование текста рукописи; **Г. Ф. Василенко** — пробоподготовка биообразцов для проведения эксперимента; **Г. И. Городецкая** — разработка дизайна эксперимента, отбор биологических образцов, отбор добровольцев для исследования; **В. В. Смирнов** — работа с источниками литературы для подготовки рукописи; **Т. А. Родина** — корректировка методики, участие в проведении эксперимента.

Authors' contributions. All the authors made important contributions to the elaboration of the study design, conducting the study, and writing of the paper. **Lyudmila M. Krasnykh**—conducting of the experiment, calculation of the pharmacokinetic parameters, and analysis of the obtained data; **Olga A. Goroshko**—calculation of the statistical parameters, writing and editing of the paper; **Galina F. Vasilenko**—preparation of biological samples for the experiment; **Galina I. Gorodetskaya**—elaboration of the design of the experiment, collection of biological samples, selection of volunteers for the study; **Valery V. Smirnov**—literature review; **Tatiana A. Rodina**—adjustment of the test procedure, participation in conducting of the experiment.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400082-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(4):217–30. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>
2. Демченкова ЕЮ, Городецкая ГИ, Мазеркина ИА, Журавлева МВ, Казаков АС, Городецкий МВ и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(1):34–42. [Demchenkova EYu, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, Zhuravleva MV, Kazakov AS, Gorodetskiy MV, et al. Major aspects of detection and monitoring of adverse reactions associated with cephalosporin antibiotic treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(1):34–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42>
3. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):124. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0536-3>

4. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:457–68. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s39747>
5. Журавлева МВ, Кукес ВГ, Прокофьев АБ, Сереброва СЮ, Городецкая ГИ, Бердникова НГ. Рациональное применение НПВП — баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(6–4):687–96. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Berdnikova NG. Rational use of NSAIDs — balance of efficacy and safety (literature review). *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016;(6–4):687–96 (In Russ.)]
6. Тарловская ЕИ, Михайлова ЮВ. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):59–64. [Tarlovskaya EI, Mikhailova YuV. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):59–64 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3677>
7. Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821–47. <https://doi.org/10.18433/j3vw2f>
8. Bomback AS, Markowitz GS. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):16–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs318>
9. Khalil MAM, Khalil MSUD, Khamis SSA, Alam S, Daiwajna RG, Rajput AS, et al. Pros and cons of aspirin prophylaxis for prevention of cardiovascular events in kidney transplantation and review of evidence. *Adv Prev Med.* 2019;2019:6139253. <https://doi.org/10.1155/2019/6139253>
10. Qu B, He Y, Wu L, Lu H, Wu H, Li M. Is there a cardiovascular protective effect of aspirin in chronic kidney disease patients? A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(2):315–24. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02350-8>
11. Рафальский ВВ, Крикова АВ, Павлюченкова НА. Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):68–75. [Rafalsky VV, Krikova AV, Pavlyuchenkova NA. Low dosage acetylsalicylic acid: a variety of formulations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):68–75 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-68-75>
12. Халиков ПМ, Маликова АШ, Бадретдинова РБ. Воздействие молекул ацетилсалициловой кислоты на ферментативную активность циклооксигеназы. *Инновационная наука*. 2016;(4–5):68–70. [Khalikov PM, Malikova ASH, Badretdinova RB. The effect of acetylsalicylic acid molecules on the enzymatic activity of cyclooxygenase. *Innovatsionnaya nauka = Innovative Science.* 2016;(4–5):68–70 (In Russ.)]
13. Мазеркина ИА, Евтеев ВА, Прокофьев АБ, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ. Экспериментальные модели клеточных линий для скрининга нефротоксичности. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):160–6. [Mazerkina IA, Evteev VA, Prokofiev AB, Muslimova OV, Demchenkova EYu. Experimental cell line models for nephrotoxicity screening. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya.* 2021;11(3):160–66 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-160-166>
14. Дударева ЛА, Батюшин ММ. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики. *Нефрология*. 2013;17(5):22–6. [Dudareva LA, Batyushin MM. Chronic tubulointerstitial nephritis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: epidemiological features and possibilities of early diagnosis. *Nefrologiya = Nephrology.* 2013;17(5):22–6 (In Russ.)]
15. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract.* 2013;30(3):247–55. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms086>
16. Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(2):164–77. <https://doi.org/10.2165/00003088-198510020-00004>
17. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King SY, Kornhauser DM. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(12):1181–6. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04044.x>
18. Dei Cas M, Rizzo J, Scavone M, Femia E, Podda GM, Bossi E, et al. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Sci Rep.* 2021;11(1):10370. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89671-w>
19. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(4):292–301. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13066>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Красных Людмила Михайловна, канд. биол. наук. *Lyudmila M. Krasnykh*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>
Горошко Ольга Александровна, канд. фарм. наук. *Olga A. Goroshko*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0448-3612>
Василенко Галина Федоровна, канд. биол. наук. *Galina F. Vasilenko*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>
Городецкая Галина Ивановна. *Galina I. Gorodetskaya*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>
Смирнов Валерий Валерьевич, д-р фарм. наук. *Valery V. Smirnov*, Dr. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>
Родина Татьяна Александровна, канд. хим. наук. *Tatiana A. Rodina*, Cand. Sci. (Chem.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

Статья поступила 09.09.2021
После доработки 09.11.2021
Принята к печати 09.12.2021

Article was received 9 September 2021
Revised 9 November 2021
Accepted for publication 9 December 2021

**Ренад Николаевич Аляутдин
(к 70-летию со дня рождения)****Renad Nikolaevich Alyautdin
(on the 70th Anniversary)**

19 ноября 2021 г. исполнилось 70 лет Ренату Николаевичу Аляутдину, доктору медицинских наук, профессору, начальнику управления экспертизы и безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

В 1975 г. Р. Н. Аляутдин с отличием окончил 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова по специальности «Лечебное дело», а в 1978 г. завершил обучение в аспирантуре на кафедре фармакологии лечебного факультета и успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук по теме «О влиянии новых курареподобных средств на центральную нервную систему». Свою профессиональную деятельность Ренад Николаевич начал в том же институте. С 1978 по 1998 г. он работал на кафедре фармакологии лечебного факультета в должности ассистента, старшего преподавателя, доцента. С 1994 г. был назначен на должность декана факультета иностранных учащихся, а с 1998 по 2010 г. являлся проректором по международным связям Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, совмещая с 2000 г. должность проректора с руководством кафедрой фармакологии фармацевтического факультета.

В период с 1989 по 2000 г. Р. Н. Аляутдин проводил лекционные занятия, экспериментальные исследования в Институте фармацевтической технологии Университета им. И.-В. Гете (Франкфурт-на-Майне, Германия) и Лаборатории по изучению гематоэнцефалического барьера Королевского колледжа (Лондон, Великобритания). В 2000 г. Р. Н. Аляутдин защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Фармакология, клиническая фармакология» на тему «Биофармацевтические принципы направленного транспорта лекарственных веществ (экспериментальное исследование)».

В 2011–2013 гг. возглавлял кафедру фармакологии Технологического университета MARA (Малайзия).

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Ренад Николаевич работает с 2014 г. — в должности заместителя директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, а с 2016 г. по настоящее время — начальника Центра экспертизы безопасности лекарственных средств (в 2018 г. переименован в Управление экспертизы безопасности лекарственных средств). Р. Н. Аляутдин продолжает педагогическую деятельность — с 2019 г. является профессором по кафедре фармакологии фармацевтического факультета (Институт фармации им. А. П. Нелюбина) Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).

Основные научные исследования Рената Николаевича связаны с проблемами нейрофармакологии, разработкой методов направленного транспорта ле-



карственных веществ. На основе результатов экспериментальных исследований им были разработаны принципы направленной доставки лекарственных соединений в очаги патологических процессов, в том числе таргетного транспорта лекарственных средств в головной мозг с помощью наносистем.

Р. Н. Аляутдин всегда уделял внимание развитию новых методов обучения, совершенствованию преподавания фармакологии, подготовке квалифицированных профессиональных кадров. Под его руководством были внедрены компьютерные методы в преподавании фармакологии на фармацевтическом факультете Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), защищены 16 кандидатских диссертаций, выполненных соискателями из России, Египта, Грузии, Ирана, Сербии.

Ренад Николаевич является автором программы обучения по фармакологии, учебника «Фармакология» и руководств к лабораторным занятиям по дисциплине «Фармакология» для студентов медицинских и фармацевтических вузов и учреждений среднего профессионального образования, обучающихся по специальности «Фармация», а также автором учебника «Pharmacology» для студентов англоязычных факультетов медицинских вузов. Р. Н. Аляутдин — автор около 300 статей на русском и английском языках в отечественных и зарубежных реферируемых научных журналах, 7 патентов на изобретение Российской Федерации, США и Евросоюза в области медицины, в том числе по нанотехнологиям в медицине. Имеет почетное звание «Заслуженный работник высшей школы».

В настоящее время Ренад Николаевич — главный редактор журналов «Безопасность и риск фармакотерапии» и «Journal of Pharmaceutical Research International», член редакционной коллегии журнала «Фармация», член редакционного совета журнала «Вестник Авиценны», член экспертного совета ВАК по медико-биологическим и фармацевтическим наукам.

Сердечно поздравляем Рената Николаевича с юбилеем! Желаем крепкого здоровья, долгих лет жизни, прекрасного настроения и новых научных достижений!

Благодарности рецензентам (2021 г.)

Thank You to All Our Reviewers in 2021

Редакция журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» выражает благодарность за вклад в работу над статьями и плодотворное сотрудничество при подготовке выпусков журнала в 2021 г. следующим рецензентам:

Г. Г. Авакяну (Москва, Россия),
В. А. Аксеновой (Москва, Россия),
О. С. Аляутдиной (Москва, Россия),
Т. Г. Афанасьевой (Воронеж, Россия),
Т. А. Батуашвили (Москва, Россия),
М. М. Батюшину (Ростов-на Дону, Россия),
С. А. Белкову (Москва, Россия),
Т. В. Вавиловой (Санкт-Петербург, Россия),
Н. Ю. Вельц (Москва, Россия),
Н. В. Верлан (Иркутск, Россия),
Н. А. Воробьевой (Архангельск, Россия),
Н. В. Ворониной (Хабаровск, Россия),
Л. В. Гавриленко (Минск, Беларусь),
О. В. Галкиной (Санкт-Петербург, Россия),
Г. Н. Гильдеевой (Москва, Россия),
Н. Г. Голоенко (Москва, Россия),
В. М. Гончарову (Москва, Россия),
Д. В. Горячеву (Москва, Россия),
Д. В. Демченко (Санкт-Петербург, Россия),
И. А. Джупаровой (Новосибирск, Россия),
И. А. Дронову (Москва, Россия),
Е. А. Егоровой (Симферополь, Россия),
Г. Н. Енгальчевой (Москва, Россия),
Н. В. Ереминой (Москва, Россия),
М. В. Журавлевой (Москва, Россия),
К. Э. Затолочной (Москва, Россия),
С. К. Зырянову (Москва, Россия),
Д. В. Иващенко (Москва, Россия),
Д. Ю. Ивкину (Санкт-Петербург, Россия),
А. В. Казакову (Москва, Россия),
Р. Е. Казакову (Москва, Россия),
М. В. Карлиной (Санкт-Петербург, Россия),
О. О. Кирилочеву (Астрахань, Россия),
Е. Л. Ковалевой (Москва, Россия),
А. С. Колбину (Санкт-Петербург, Россия),
К. А. Кошечкину (Москва, Россия),

Г. И. Кричевской (Москва, Россия),
И. А. Крылову (Архангельск, Россия),
К. Л. Крышеню (Санкт-Петербург, Россия),
Н. Б. Лазаревой (Москва, Россия),
Н. С. Линьковой (Санкт-Петербург, Россия),
О. А. Логиновской (Санкт-Петербург, Россия),
М. Л. Максимову (Казань, Россия),
А. В. Матвееву (Москва, Россия),
Ю. В. Муравьеву (Москва, Россия),
И. Г. Никитину (Москва, Россия),
В. А. Новиковой (Москва, Россия),
О. Д. Остроумовой (Москва, Россия),
Д. И. Писареву (Белгород, Россия),
М. Н. Пономаревой (Тюмень, Россия),
С. С. Постникову (Москва, Россия),
Б. К. Романову (Москва, Россия),
Т. А. Руженцовой (Москва, Россия),
А. Ш. Румянцеву (Санкт-Петербург, Россия),
С. Б. Сеткиной (Москва, Россия),
К. В. Сиваку (Санкт-Петербург, Россия),
Л. Н. Сияшиной (Москва, Россия),
Е. А. Соковой (Москва, Россия),
А. Г. Солодовникову (Москва, Россия),
Н. В. Терешкиной (Москва, Россия),
Л. Д. Тодорико (Черновцы, Украина),
Б. Е. Толкачеву (Волгоград, Россия),
И. А. Тороповой (Москва, Россия),
И. В. Фельдблюм (Пермь, Россия),
С. Г. Фоминых (Омск, Россия),
С. М. Харит (Москва, Россия),
Л. П. Хорошиной (Санкт-Петербург, Россия),
А. А. Чурину (Томск, Россия),
Е. В. Ших (Москва, Россия),
Н. А. Шнайдер (Санкт-Петербург, Россия),
Е. Ю. Шупениной (Москва, Россия).



Исправление к статье Е. А. Соковой и др. «Факторы риска и некоторые особенности нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста»

Сокова Е.А., Архипов В.В., Демидова О.А., Мазеркина И.А., Александрова Т.В., Журавлева М.В. Факторы риска и некоторые особенности нежелательных реакций при применении бета-лактамов антибиотиков у пациентов пожилого и старческого возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(3):128–135. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-128-135>

Уважаемые читатели! В номере 3 журнала *Безопасность и риск фармакотерапии* за 2021 год (2021;9(3):128–135) на стр. 134 была допущена техническая ошибка, вместо:

«**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4)»

следует читать:

«**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2)».

Исправление не повлияло на сделанные авторами выводы.

Исправление было внесено в онлайн-версию журнала.

Erratum: E. A. Sokova et al., Risk factors and characteristics of adverse reactions associated with the use of beta-lactam antibiotics in older patients

Sokova E.A., Arkhipov V.V., Demidova O.A., Mazerkina I.A., Alexandrova T.V., Zhuravleva M.V. Risk factors and characteristics of adverse reactions associated with the use of beta-lactam antibiotics in older patients. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(3):128–135. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-3-128-135>

Dear readers, a technical error was made on page 134, issue 3 of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2021 (2021;9(3):128–135). The following statement:

“**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4)”

should read:

“**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000154-2)”.

The correction did not have any effect on the conclusions made by the authors.

The text of the online version of the journal was corrected accordingly.



Подписку на журнал
«Безопасность и риск фармакотерапии»
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- В региональных агентствах подписки
«Урал-Пресс» (www.ural-press.ru) — 57940
- По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57940

