

диагностированным наследственным ангионевротическим отеком наблюдаются длительно у врачей различных специальностей с отсутствием эффекта от проводимой терапии, что к большому сожалению может привести к осложнениям и даже летальному исходу. Поэтому врач любой специальности должен знать о таком заболевании как НАО, разнообразиях его клинического проявления и основных моментах его диагностики.

Ранняя диагностика НАО уменьшает частоту и тяжесть приступов, позволяет избежать осложнения при различных манипуляциях, уменьшает количество госпитализаций, повышает приверженность пациентов к лечению и его социальной активности, а самое главное улучшает качество жизни и избавляет от постоянного страха за свое здоровье и спонтанных приступов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации / Е. А. Близнец, Е. А. Викторова, Е. А. Вишнева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 77-114.
2. Canadian Hereditary Angioedema Guideline / S. Betschel, J. Badiou, K. Binkley [et al.] // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 1-18.
3. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence / K. Bork, T. Machnig, K. Wulff [et al.] // Orphanet journal of rare diseases. – 2020. – Vol. 15. – P. 1–14.
4. Maas, C. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy / C. Maas, A. Lopez-Lera // Molecular Immunology. – 2019. – Vol. 112. – P. 378–386.
5. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema–The 2021 revision and update / M. Maurer, M. Magerl, S. Betschel [et al.] // World Allergy Organization Journal. – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 100627.
6. US HAAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema / P. J. Busse, S. C. Christiansen, M. A. Riedl [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 132-150.

Сведения об авторах

А.А. Исмаилова* – студентка педиатрического факультета

А.К. Исмадова – студентка педиатрического факультета

А.И. Пономарев – кандидат медицинских наук, старший преподаватель

Information about the authors

A.A. Ismailova* - Student of the Pediatric Faculty

A.K. Ismatova – Student of the Pediatric Faculty

A.I. Ponomarev - Candidate of Sciences (Medicine), Senior lecturer

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

aziza_ismailova_02@mail.ru

УДК: 615.074

ПРИМЕНИМОСТЬ МОДЕЛИРОВАНИЯ IN SILICO ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕЩЕСТВ КАНДИДАТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Канзафаров Леонид Геннадьевич¹, Коротков Артем Владимирович^{1,2}, Макеев Олег Германович^{1,2}

¹Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Среди множества перспективных препаратов, лишь единицы становятся лекарственным препаратом и попадают на аптечные полки. При этом главную роль в их отборе играют доклинические испытания. **Цель исследования** – оценить применимость программы VEGA in silico в отношении препаратов-реплик триазавирина. **Материал и методы.** Препараты-реплики триазавирина КС 1494, КС 2054, КС 2050, КС 2073 и TS 298; клеточные линии SK-N-SH (линия клеток нейрональной ткани), Нер 3В (линия клеток гепатоцитов), Н9С2 (2-1) (линия клеток кардиомиоцитов), ЛЭЧ 3/81 (линия клеток фибробластов легких эмбриона человека). Токсичность препаратов оценивали стандартным МТТ тестом с использованием наборов G4104-100T (Servicebio Technology, Китай) согласно протоколу производителя. Оптическую плотность регистрировали на вертикальном спектрофотометре (Multiskan GO ThermoFisher Scientific) с длиной волны 570 и 690 нм; с целью изучения генотоксического эффекта использовался метод анализа полиморфизма длин амплифицированных участков. **Результаты.** При анализе генотоксичности оказалось, что связь полученных результатов в основном была слабой и только в отношении линий SK-N-SH (нейрональная ткань) и Нер 3В (гепатоциты) была статистически значимой. При анализе токсичности исследуемых веществ, корреляция во всех случаях была сильная и

статистически значимая. **Выводы.** Программа VEGA in silico применима для оценки общей токсичности препаратов-реплик триазавирина в отношении нейро-, гепато- кардио- и эмбриотоксичности.

Ключевые слова: доклинические испытания, VEGA in silico, препараты-реплики триазавирина.

APPLICABILITY OF IN SILICO MODELING FOR THE EVALUATION OF DRUG CANDIDATE SUBSTANCES AT THE PRECLINICAL STAGE OF RESEARCH

Kanzafarov Leonid Gennadyevich¹, Korotkov Artem Vladimirovich^{1,2}, Makeev Oleg Germanovich¹

¹Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

²Institute of Medical Cell Technologies

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Among many drugs, only a few get on pharmacy shelves, and preclinical trials play a major role in their selection. **The aim of the study** is to evaluate the applicability of the VEGA in silico program for triazavirin replica drugs. **Material and methods.** Triazavirin replica preparations KS 1494, KS 2054, KS 2050, KS 2073 and TS 298; cell lines SK-N-SH (neuronal tissue cell line), HER 3B (hepatocyte cell line), H9C2 (2-1) (cardiomyocyte cell line), LECH 3/81 (human embryonic lung fibroblast cell line); Toxicity of the preparations was evaluated by standard MTT test using kits G4104-100T (Servicebio Technology, China) according to the manufacturer's protocol Optical density was recorded on a vertical spectrophotometer (Multiskan GO ThermoFisher Scientific) with wavelengths of 570 and 690 nm; In order to study the genotoxic effect, the method of analyzing the polymorphism of the lengths of amplified sites was used.

Results. When analyzing the genotoxicity, it turned out that the correlation of the obtained results was weak in all cases and only in relation to SK-N-SH (neuronal tissue) and HER 3B (hepatocytes) lines was statistically significant. When analyzing the toxicity of the studied substances, the correlation in all cases was strong and statistically significant.

Conclusion. The VEGA in silico program is applicable to evaluate the overall toxicity of triazavirin replica drugs with respect to neuro-, hepato-cardio- and embryotoxicity.

Keywords: Preclinical trials, VEGA in silico, triazavirin replicates.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доклинические испытания лекарственных средств занимают важное место в разработке новых препаратов. Эти исследования, проводимые на клеточном уровне и лабораторных животных, призваны оценить безопасность, эффективность и потенциальные побочные эффекты препаратов до начала их клинических испытаний на пациентах [5]. Однако подобные исследования требуют большого количества времени и денежных средств.

Существует ещё один подход для реализации данного этапа - использование виртуального анализа веществ-кандидатов при помощи искусственного интеллекта и специального программного обеспечения, примером которого является VEGA in silico (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Италия) [4].

Однако результаты, полученные с применением данного подхода, являются предметом спора и обсуждения.

Цель исследования – оценить применимость результатов, полученных при помощи программы VEGA in silico путем их сопоставления с экспериментально полученными данными в отношении препаратов-реплик триазавирина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

1.1 Исследуемые вещества

Целью данного научного исследования явилось определение токсичности вновь синтезированных в лаборатории ХТИ УрФУ под руководством Русинова В. Л.) препаратов-реплик триазавирина КС 1494, КС 2054, КС 2050, КС 2073 и TS 298. Все препараты, наряду с предполагаемой противовирусной активностью, могут обладать и значимой токсичностью и генотоксичностью в отношении клеток, органов и систем человека.

1.2 Используемые клеточные линии

В качестве тестовых клеток с целью оценки токсичности соединений, использованы клеточные линии, полученные из тканей человека, предоставленные European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC), ассоциированным членом которого является Уральский государственный медицинский университет (ECCW14007), — SK-N-SH (линия клеток нейрональной ткани), Her 3B (линия клеток гепатоцитов), H9C2 (2-1) – линия клеток

кардиомиоцитов. Наряду с означенными, были использованы клетки ЛЭЧ 3/81 (линия клеток фибробластов легких эмбриона человека, ФБУН ФНИИВИ "Виром" Роспотребнадзора, Екатеринбург).

Культивирование клеток выполняли согласно установленным протоколам ЕСАСС.

1.3 Оценка цитотоксичности представленных веществ

В соответствии с рекомендациями международного Номенклатурного комитета по классификации клеточной смерти [1], оценка цитотоксического эффекта должна основываться на витальных тестах.

Токсичность препаратов оценивали в широком диапазоне концентраций стандартным МТТ тестом с использованием наборов G4104-100T (Servicebio Technology, Китай) согласно протоколу производителя. Оптическую плотность регистрировали на вертикальном спектрофотометре (Multiskan GO ThermoFisher Scientific) с длиной волны 570 и 690 нм.

1.4 Изучение генотоксического эффекта предоставленных веществ

С целью изучения генотоксического эффекта использовался метод анализа полиморфизма длин амплифицированных участков, описанный нами ранее [2, 3].

Статистическую обработку данных проводили в программном пакете Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа корреляции данных о генотоксичности исследуемых препаратов, полученных методом виртуального анализа и экспериментальных данных (Таблица 1) оказалось, что связь полученных результатов была слабой во всех случаях и только в отношении линий SK-N-SH (нейрональная ткань) и Hep 3B (гепатоциты) была статистически значимой. Последнее может быть обусловлено тем, что модель не смогла показать результаты анализа генотоксичности для всех исследуемых веществ.

Таблица 1.

Корреляция данных, полученных в результате применения VEGA in silico с экспериментальными значениями при оценке генотоксичности веществ кандидатов

Линия клеток/ коэффициент корреляции	H9C2 (2-1)	ЛЭЧ 3/81	SK-N-SH	Hep 3B
коэффициент корреляции	0,35474	0,43507	0,50044*	0,49387*

Примечание * - коэффициент корреляции достоверен ($p < 0.88$)

В тоже время при анализе корреляции данных, предсказанных VEGA in silico и экспериментально полученных данных в отношении токсичности исследуемых веществ, корреляция во всех случаях была сильная и статистически значимая (Таблица 2).

Таблица 2.

Корреляция данных, полученных в результате применения VEGA in silico с экспериментальными значениями при оценке токсичности веществ кандидатов

Линия клеток/ коэффициент корреляции	H9C2 (2-1)	ЛЭЧ 3/81	SK-N-SH	Hep 3B
коэффициент корреляции	0,829367758	0,759691298	0,882876179	0,871062743

Примечание * - коэффициент корреляции достоверен ($p < 0.05$)

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют заключить, что с одной стороны, модель, основанная на искусственном интеллекте VEGA in silico, вполне способна прогнозировать токсичность вновь синтезируемых веществ с высокой степенью достоверности. С другой стороны, данные о предполагаемой генотоксичности химических соединений – параметры, учитываемые моделью – мутагенность, канцерогенность, микроядерный тест, хромосомные aberrации – не в полной мере соответствуют экспериментальным данным, поскольку в целом ряде случаев модель не способна прогнозировать проявления нестабильности генома.

ВЫВОДЫ

1. Использование программы VEGA in silico возможно для дальнейших исследований общей токсичности препаратов-реплик триазавирина в отношении нейро-, гепато- кардио- и

эмбриотоксичности с целью сокращения количества кандидатов для доклинических испытаний.

2. Программа VEGA in silico ограниченно применима для оценки генотоксичности молекул кандидатов

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Classification of Cell Death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death / G. Kroemer, W. El-Deiry, P. Golstein [et al.] // Cell Death and Differentiation. – 2005. – Vol. 12. – P. 1463–1467.
2. Further verification of some postulates of the combined toxicity theory: new animal experimental data on separate and joint adverse effects of lead and cadmium / S. V. Klinova, I. A. Minigalieva, L. I. Privalova [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2020. – Vol. 136. – P. 110971.
3. Looking for the LOAEL or NOAEL Concentration of Nickel-Oxide Nanoparticles in a Long-Term Inhalation Exposure of Rats / B. A. Katsnelson, I. N. Chernyshov, S. N. Solovyeva [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 416.
4. The VEGA tool to check the applicability domain gives greater confidence in the prediction of in silico models / A. Danieli, E. Colombo, G. Raitano [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 12. – P. 9894.
5. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms / D. Botstein, R. L. White, M. Skolnick, R. W. Davis // American Journal of Human Genetics. – 1980. – Vol. 32, № 3. – P. 314-331.

Сведения об авторах

Л.Г. Канзафаров* – студент стоматологического факультета

А.В. Коротков – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник

О.Г. Makeev – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник

Information about the authors

L.G. Kanzafarov* – Student of the Dental Faculty

A.V. Korotkov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher

O.G. Makeev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Kanzafarov.lyonia@yandex.ru

УДК 612.858.7

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕНИЯ ВТОРОГО АУДИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА У ДЕТЕЙ ЗА 2018-2023 ГОДА В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Кейних Андрей Евгеньевич, Загвоздина Юлия Фанисовна, Рябов Владислав Владимирович, Александрова Анастасия Дмитриевна

Кафедра патологической физиологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Нарушения слуха у детей влияют на формирование речи и личности, что отражается на качестве жизни. Ранняя диагностика и своевременная коррекция слуховых патологий имеют решающее значение для успешного лечения и разностороннего развития детей, позволяя предотвратить негативные последствия в долгосрочном периоде. **Цель исследования** – проанализировать динамику показателей тугоухости у детей первого года жизни и ее структуру в Свердловской области за период с 2018 по 2023 годы. **Материал и методы.** Данные по нозологическим формам и частоте встречаемости детей с заболеваниями слуха за 2018-2023 год были предоставлены медицинским центром ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум». Для диагностики патологий использовался метод оценки отоакустической эмиссии. Анализируемую группу составили дети до 1 года, не прошедшие ранний скрининг или имеющие другие врожденные патологии. **Результаты.** В исследуемый период наблюдается общее снижение количества детей с патологиями слуха, выявленными на основании нарушения аудиологической целостности. Наиболее часто встречающейся была форма двусторонней сенсоневральной тугоухости различной степени тяжести, второй по частоте стала двусторонняя сенсоневральная глухота, третьей является правосторонняя кондуктивная тугоухость. **Выводы.** В процессе аудиологического скрининга определены более распространенные патологии слуха. Оценка отоакустической эмиссии способствует своевременному выявлению нарушений, что может помочь улучшить качество жизни детей.

Ключевые слова: тугоухость, аудиологический скрининг, отоакустическая эмиссия.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE SECOND AUDIOLOGICAL SCREENING IN CHILDREN FOR 2018-2023 IN THE SVERDLOVSK REGION

Keynikh Andrey Evgenievich, Zagvozdina Julia Fanisovna, Ryabov Vladislav Vladimirovich, Alexandrova Anastasia Dmitrievna