радиохимического выхода и удельной активности РФЛП. Для решения этой проблемы применяются различные методы дополнительной очистки элюата (твердофазная экстракция, анионообменная хроматография и др.), а также разрабатываются новые генераторные системы с улучшенным профилем элюирования. Остается также актуальна разработка экспрессных методов оценки качества РФЛП на основе галлия поскольку их анализ должен проводиться в ограниченный промежуток времени, определяемый коротким периодом полураспада радионуклида [5].

ВЫВОДЫ

1. Разработана новая методика синтеза лиганда, осуществляемая всего за одну стадию, что позволяет значительно упростить производственный процесс и сократить затраты. Это делает радиофармацевтические препараты более доступными для практического применения, открывая новые возможности в медицине.

2. Полученный лиганд, представляющий собой комплексное соединение 5-нитро-8-хинолинола и 1,2 - диаминоэтана, обладает потенциалом для использования в синтезе радиофармацевтических лекарственных препаратов на основе галлия, что расширяет арсенал доступных терапевтических средств.

3. Полученные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований в области синтеза и применения новых лигандов на основе галлия, что может привести к разработке уникальных препаратов для диагностики и терапии онкологических заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1 ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты // Государственная фармакопея. XV изд.
2. Лунев, А. С. Актуальность разработки новых радиофармпрепаратов для ПЭТ-визуализации на основе галлия-68 / А. С. Лунев, А. А. Лисицына, К. А. Лунева // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии: Сборник научных трудов Международной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня основания ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина, Москва, 20–22 ноября 2019 года / Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина». – Москва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина», 2019. – С. 346-348.
3. ФС.2.1.0527 5-нитро-8-хинолинол // Государственная фармакопея. XV изд.
4. Differential diagnosis of diabetic neuroosteoarthropathy and osteomyelitis using medical imaging techniques / Dvoryanchikov Y. V. [et al]. // Endocrine Surgery. – 2024. – Т. 18. – №. 2. – С. 30-38.
5. Comparison of macrocyclic and acyclic chelators for gallium-68 radiolabelling / Tsionou M. I. [et al]. // RSC advances. – 2017. – Т. 7. – №. 78. – С. 49586-49599.

Сведения об авторах

М. А. Гребенников* – студент
О. А. Мельникова – доктор фармацевтических наук, профессор

Information about the authors

M.A. Grebennikov*– Student
O.A. Melnikova – Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
maksimilyan.popov.99@mail.ru

УДК: 575.162

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АЛЬФА-АДДУКТИНА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гусельников Олег Дмитриевич, Гренадерова Мария Александровна
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

Аннотация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания являются самыми частыми причинами смерти в настоящее время. Предрасположенность к некоторым из них может передаваться по наследству через определенные гены. Научное сообщество в настоящее время изучает роль полиморфизма гена альфа-аддуктина в предрасположенности к сердечно-сосудистой недостаточности. **Цель исследования –** на основе литературных данных выявить наличие,

или отсутствие такой корреляции между этими факторами. **Материал и методы.** В исследовании используется компаративный литературный анализ научных работ, тема которых касается влияния различных аллелей гена аддуцин-альфа на формирование сердечно-сосудистой недостаточности. **Результаты.** Были выявлены разночтения в вопросе зависимости между формированием сердечно-сосудистой недостаточности и полиморфизмом гена альфа-аддуктина. **Выводы.** Нельзя однозначно утверждать, что мутации в рассматриваемом гене являются генетическим маркером предрасположенности к развитию сердечно-сосудистой патологии, однако наличие определенных аллелей повышает риск возникновения инсульта и инфаркта миокарда у людей с гипертонией.
Ключевые слова: полиморфизм, сердечно-сосудистая недостаточность, ген, аллель.

ROLE OF POLYMORPHYSM OF α-ADDUCTIN GENES IN GENERATION OF CARDIOVASCULAR FAILURE

Guselnikov Oleg Dmitrievich, Grenaderova Maria Aleksandrovna
Department of Pharmacology end Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are the most common causes of death today. Predisposition to some of them can be inherited through certain genes. The scientific community is currently studying the role of α-adductin gene polymorphism in predisposition to cardiovascular failure. The relevance of the study lies in the field of data analysis to identify the presence of such a correlation between these factors. **The aim of the study** is to determine, based on literature data, whether such a correlation exists between these factors. **Material and methods.** The study uses a comparative literature analysis of scientific data, the topic of which concerns the influence of different alleles of the α-adductin gene on the formation of cardiovascular failure. **Results.** Discrepancies were revealed regarding the relationship between the development of cardiovascular failure and polymorphism of the alpha-adductin gene. **Conclusions.** It cannot be stated that mutations in the describing gene are a genetic marker of predisposition to the development of cardiovascular pathology, but the presence of certain alleles increases the risk of stroke and myocardial infarction in people with hypertension.
Keywords: polymorphism, cardiovascular failure, gene, allele.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одними из главных недугов населения. Согласно статистике ВОЗ за 2019 год, количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний возросло до 9 миллионов, также по средним оценкам каждый год умирает 17,9 млн человек [1]. По данным Framingham Heart Study в 1971 году, АГ была основной этиологической причиной ХСН более чем у 70% больных, а в New Zealand HF Study в 1988 году — более чем у 60%. Через 20 лет в Framingham Heart Study среди больных с хронической сердечной недостаточностью ишемическая болезнь сердца стала основной этиологией у 59% мужчин и 48% женщин [2,3,4]. Существует мнение о наличии зависимости между развитием сердечно-сосудистой недостаточности и наличием полиморфизма гена альфа-аддуктина, который, согласно *Efendiev R.* [5], является возможным генетическим маркером предрасположенности к данной патологии.

Актуальность исследования заключается в информационном обеспечении читателей работы знаниями о возможности развития сердечно-сосудистой недостаточности, связанного с наследованием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках работы проведен анализ литературы, касающейся наследования гена альфа-аддуктина, а также статистики возникновения сердечно-сосудистой недостаточности при наследовании каких-либо аллелей вышеуказанного гена. Для анализа использовалась информация о гене, кодируемом им белке, а также статистике развития заболеваний кардиоваскулярной системы.

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе литературы были выявлены разночтения в наличии корреляции между полиморфизмом гена альфа-аддуктина в локусе Gly460Trp и повышением артериального давления [6,7,8]. В то время, как *Marie Josee E.van Rijn* [9] говорит об отсутствии данной зависимости при различных параметрах пола, возраста и вариантности аллелей рассматриваемого генов, что подтверждает сводная таблица из этой работы:

TABLE 1. General Characteristics Stratified by *ADD1* Genotype

	ADD1 Gly460Trp	
	Wild-Type Homozygotes (*GG*)	Variant Carriers (*GT/TT*)
Rotterdam Study		
No. of subjects (%)	4018 (62.1)	2453 (37.9)
Age, mean±SD, y	69.6±9.3	69.3±8.9
Sex, % men	40.0	41.1
BMI, kg/m^2	26.3±3.7	26.3±3.8
Current smoking, %	21.8	24.1*
Hypertension, %	34.3	32.8
Total cholesterol, mmol/L	6.6±1.2	6.6±1.2
Diabetes mellitus, %	10.3	9.6
Rotterdam Scan Study		
No. of subjects	649 (63.8)	369 (36.2)
Age, mean±SD, y	72.2±7.5	72.1±7.2
Sex, % men	50.7	45.3
BMI, kg/m^2	26.7±3.6	26.7±3.7
Current smoking, %	18.3	15.0
Hypertension, %	51.2	53.1
Total cholesterol, mmol/L	5.9±1.0	5.9±1.0
Diabetes mellitus, %	7.4	5.7

*$P<0.05$ compared with wild-type homozygotes.

Рис. 1 Общие характеристики выборки по наличию различных аллелей гена альфа-аддуктина [9].

В это же время *Pavya, Deeksha K.* [10] описывают механизм влияния белка аддуцина, кодируемого альфа-аддуцином, на артериальное давление, приводя возможный путь развития патологии. *Чазова Д.А.* [11] в своей работе утверждают, что, при исследовании данной зависимости, необходимо также рассматривать и мутации генов ангиотензиногена и ангиотензинпревращающего фермента, участвующего в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также влияющей на артериальное давление через почечные канальцы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген альфа-аддуктин кодирует белок аддуцин — гетеродимерный белок цитоскелета клетки, состоящий из альфа-субъединицы, а также бета или гамма-субъединицы. Способствует прикреплению белка спектрина к актину, связывается с кальмодулином, является субстратом для протеинкиназ С и А, а также регулирует активность натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na^+/K^+-АТФазы), аденилатциклазной и инозитолтрифосфатной систем [12, 13, 14].

Согласно экспериментам, проведенным в работе *Зеликова А.Л.* [15], касающихся изучения генотипа на предмет полиморфизма аллелей гена альфа-аддуктина, в выборке из 40 человек с нарушениями сердечно-сосудистой системы (в т.ч. с артериальной гипертензией и сердечно-сосудистыми недостаточностями) генотип G/T встречался у 29 человек (72,5%), генотип G/G встречался у 9 человек (22,5%), генотип T/T встречался у 2 человек (5%). Данные *Marie Josee E. van Rijn* [9] с выборкой в 6471 человек показывают следующее соотношение: генотип G/G встречался у 4018 человек (62.1%), генотипы G/T и T/T встречались у 2453 человек (37,9%).

При изучении работы *Pavya, Deeksha K.* [10] был выявлен следующий возможный путь развития сердечно-сосудистой недостаточности под влиянием мутации в гене аддуктина-

альфа: изучаемый ген кодирует белок аддуцин, регулирующий работу Na^+/K^+-АТФазы почечных канальцев. При изменении структуры гена кодируемый им энзим стимулирует активность данных ионных насосов, что приводит к повышению артериального давления, которое при должной продолжительности и величине может вызвать артериальную гипертензию, а впоследствии и сердечно-сосудистую недостаточность [16,17].

Стоит заметить, что, несмотря на отрицание *Marie Josee E.van Rijn* [9] формирования сердечно-сосудистой недостаточности вследствие полиморфизма гена альфа-аддуктина, авторы отмечают повышенный риск для носителей генотипов G/G и T/T с гипертонией для любого инсульта, ишемического инсульта, геморрагического инсульта и инфаркта миокарда по сравнению с гомозиготами дикого типа без гипертонии, с поправкой на возраст и пол. Поправка на курение и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний не изменила эти результаты. Взаимосвязь гипертонии и альфа-аддуктина оказалась значимым предиктором любого инсульта в модели, включающей возраст, пол, гипертонию и альфа-аддуктина, а также в полной модели, включающей возраст, пол, гипертонию, альфа-аддуктина, ИМТ, общий холестерин, сахарный диабет и курение [18, 19, 20].

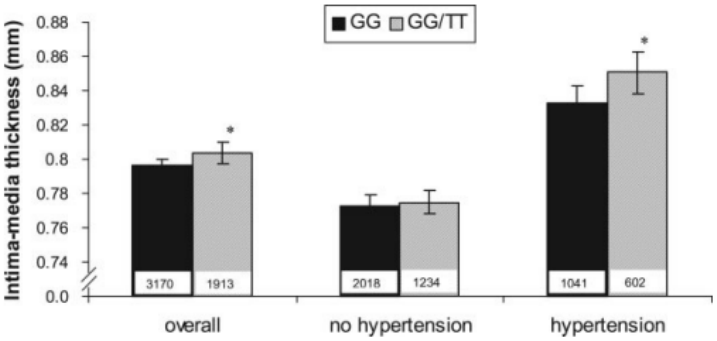

Рис.2 Зависимость между наличием аллелей G/G, T/T и гипертонической болезни [9].

	SBIs		Periventricular WMLs		Deep Subcortical WMLs	
ADD1 Gly460Trp	n	OR (95 % CI)	n	Mean±SE	n	Mean±SE
GG	119	1 (Reference)	649	2.36±0.08	647	1.24±0.10
GT/TT	85	1.36 (0.98–1.88)	369	2.37±0.10	367	1.45±0.14

n indicates the absolute No. of cases. All odds ratios (ORs) and means were adjusted for age and sex.

Рис.3 Зависимость между наличием аллелей G/G, T/T и возникновением инсульта и инфаркта миокарда у людей с гипертонией [9].

ВЫВОДЫ

1. Нельзя однозначно утверждать зависимость между полиморфизмом гена альфа-аддуктина и формированием сердечно-сосудистой недостаточности;

2. В свою очередь можно сделать вывод о зависимости между наличием генотипов G/G и T/T у людей с гипертонией и вероятностью возникновения инсульта и инфаркта миокарда;

3. При исследовании зависимости возникновения сердечно-сосудистых патологии вследствие мутаций в гене альфа-аддуктина, которые приводят к повышению артериального давления, необходимо рассматривать и мутации генов ангиотензина и ангиотензинпревращающего фермента, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, также регулирующую артериальное давление.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) Текст: электронный. – URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) (дата обращения: 13.10.2024).
2. McKee P. A. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study / McKee P. A.//New England Journal of Me dicine. – 1971. – Т. 285. – №. 26. – С. 1441-1446.
3. Sharpe N. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction / Sharpe N., Doughty R. //The Lancet. – 1998. – Т. 352. – С. SI3-SI7.
4. Kannel W. B. Changing epidemiological features of cardiac failure / Kannel W. B., Ho K., Thom T.//British heart journal. – 1994. – Т. 72. – №. 2 Suppl. – С. S3.

5. Hypertension-linked mutation in the adducin alpha-subunit leads to higher AP2-mu2 phosphorylation and impaired Na+,K+-ATPase trafficking in response to GPCR signals and intracellular sodium / R. Efendiev, R.T. Krmar, G. Ogimoto [et al/] // Circ. Res. – 2004. – T. 95, № 11. – C. 1100–1108.
6. Li. Y. Cardiovascular risk in relation to α-adducin Gly460Trp polymorphism and systolic pressure: a prospective population study / Y. Li // Hypertension. – 2005. – T. 46, № 3. – C. 527–532.
7. Li. Y. Cardiovascular risk in relation to α-adducin Gly460Trp polymorphism and systolic pressure: a prospective population study / Y. Li // Hypertension. – 2005. – T. 46, № 3. – C. 527–532.
8. Manunta, P. Adducin polymorphisms and the treatment of hypertension / P. Manunta // Pharmacogenomics. – 2007. – T. 8, № 5. – C. 465–472.
9. Van Rijn, M.J.E. α-adducin polymorphism, atherosclerosis, and cardiovascular and cerebrovascular risk / M.J.E. van Rijn // Stroke. – 2006. – T. 37, № 12. – C. 2930–2934.
10. Deeksha, K. Comparative Modeling of Native and Mutated Structures of Alpha adducin Protein / K. Deeksha // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2020. – T. 13, № 7. – C. 3262–3266.
11. Чазова Д.А. Роль генетических маркеров в патогенезе артериальной гипертензии / Д.А. Чазова, Л.В. Сивакова // European Journal of Natural History. – 2021. – № 1. – C. 62–65.
12. Zhang J.R. A review of the epidemiological evidence for adducin family gene polymorphisms and hypertension / J.R. Zhang, W.N. Hu, C.Y. Li // Cardiology Research and Practice. – 2019. – T. 2019, № 1. – C. 7135604.
13. Gupta S. Alpha adducin (ADD1) gene polymorphism and new onset of diabetes under the influence of selective antihypertensive therapy in essential hypertension / S. Gupta // Current Hypertension Reviews. – 2019. – T. 15, № 2. – C. 123–134.
14. Sydorchuk L. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population / L. Sydorchuk // Endocrine Regulations. – 2024. – T. 58, № 3. – C. 195–205.
16. Зеликова, А.Л. Полиморфные варианты гена α-аддуктин (ADD1), ассоциированные с сердечно-сосудистой патологией / А.Л. Зеликова, О.С. Певень, Е.Д. Пятибрат // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 1, № S1. – С. 54–55.
17. Jin H. Association between α-adducin rs4961 polymorphism and hypertension: A meta-analysis based on 40 432 subjects / H. Jin, Y. Huang, G. Yang // Journal of Cellular Biochemistry. – 2019. – T. 120, № 3. – C. 4613–4619.
18. Tamargo J. New antihypertensive drugs under development / Tamargo J., Duarte J., Ruilope L. M. //Current medicinal chemistry. – 2015. – T. 22. – №. 3. – C. 305-342.
19. Tamargo J. New Antihypertensive Drugs Under Development / Tamargo, J., Duarte, J., Ruilope, L.M. // Current Medicinal Chemistry. - 2015. - №22 (3). - C. 305-342.
20. Akın V. Evaluation of angiotensin converting enzyme insertion/deletion, alpha adducin (ADD1) G460W, and IL-10 gene polymorphisms, and determination of prognostic effects in idiopathic sudden sensorineural hearing loss / Akın V. //Journal of Otology. – 2024. – T. 19. – №. 2. – C. 97-105.

Сведения об авторах

О.Д. Гусельников* — студент
М.А. Гренадерова — ассистент кафедры

Information about the authors

O.D. Guselnikov* — Student
M.A. Grenaderova — Department Assistant
***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
oleg.guselnikov2004@gmail.com

УДК: 615.15

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСФЕРА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ В СЕКТОР ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕК

Кильдюшов Андрей Олегович, Петров Алексей Львович, Гаврилов Андрей Станиславович
Кафедра фармации
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В области дерматологии, персонализированный подход к лечению становится все более значимым, что делает экстемпоральное изготовление инновационных лекарственных форм в данной терапевтической области перспективным направлением развития сектора производственных аптек. Но несмотря на это, производственные аптеки, исторически игравшие ключевую роль в изготовлении таких ЛФ, сталкиваются с рядом трудностей, а именно экономическими, рыночными и социологическими, именно поэтому, данный обзор направлен на анализ перспектив и барьеров, возникающих при трансфере технологий изготовления дерматологических лекарственных форм, в частности, на примере рецептур на основе ингибиторов 5α-редуктазы (дутастерида и финастерида), в сектор производственных аптек РФ. **Цель исследования** – оценка нормативных и экономических барьеров трансфера дерматологической лекарственной формы для наружного применения на основе ингибиторов тестостерона 5а-редуктазы в мировой практике, как это улучшит жизнь пациентов, на примере пациентов с андрогенетической алопецией. **Материал и методы.** Был проведен контент-анализ