



Надійшла до редакції 06 грудня 2025р.
Прийнята до друку 12 грудня 2025р.
Опубліковано на сайті 17 грудня 2025р.

УДК: 615.225.2:577.152.3:577.112

DOI: [10.24061/3083-5887.j.nmsmme.2025.3.I.1](https://doi.org/10.24061/3083-5887.j.nmsmme.2025.3.I.1)

Молекулярні механізми та хімічні передумови розширення терапевтичного потенціалу лозартану

Михайло Братенко

 [0000-0001-6849-0948](https://orcid.org/0000-0001-6849-0948) @: bratenko.mihajlo@bsmu.edu.ua

Віталій Чорноус

 [0000-0002-1431-6685](https://orcid.org/0000-0002-1431-6685) @: chornous.vitalij@bsmu.edu.ua

Аліна Грозав

 [0000-0001-9821-0695](https://orcid.org/0000-0001-9821-0695) @: hrozav.alina@bsmu.edu.ua

Христина Жураківська
@: khrystyna3356@gmail.com

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова:

Лозартан;
молекулярні механізми;
хімічна структура
рецептори ангіотензину II;
ренін-ангіотензин-
альдостеронова система;
сигнальні шляхи TGF- β ;
біомолекулярні маркери;
оксидативний стрес;
протизапальні механізми;
нефропротекція;
мікросудинна дисфункція;
персоніфікована
фармакотерапія.

Анотація

Огляд узагальнює сучасні дані молекулярної біології, біохімії та хімії, які дозволили переосмислити та розширити терапевтичний потенціал Лозартану. Проаналізовано результати клінічних, експериментальних і молекулярних досліджень, які розкрили зв'язок між хімічною структурою Лозартану, його метаболітів та їх специфічними взаємодіями з біомішенями, включно з рецепторами ангіотензину II і регуляторними системами клітини. Особливу увагу приділено механізмам, підтвердженим хімічними та біомолекулярними маркерами: модифікації активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, впливу на оксидативний гомеостаз, регуляцію TGF- β -залежних сигнальних шляхів, ендотеліальну дисфункцію та мікросудинне ремоделювання. Показано, що нові дані про хімічні властивості Лозартану, його взаємодію з ферментними системами, транспортерами та рецепторами сприяли розширенню спектра клінічного застосування препарату - від кардіометаболічних і нефропротекторних ефектів до використання в офтальмології, гастроентерології, ревматології й онкології. Досліджено перспективи створення інноваційних комбінаційних форм, таргетних delivery-систем, а також прогностичних біохімічних моделей, що визначають індивідуальну відповідь на терапію.

Цитувати як:

Братенко М, Чорноус В, Грозав А, Жураківська Х. Молекулярні механізми та хімічні передумови розширення терапевтичного потенціалу лозартану. Природничі, математичні науки та освіта в медицині 2(3) 2025 7-22.

DOI: [10.24061/3083-5887.j.nmsmme.2025.3.I.1](https://doi.org/10.24061/3083-5887.j.nmsmme.2025.3.I.1)

Molecular mechanisms and chemical foundations for expanding the therapeutic potential of losartan

Mykhailo Bratenko

 [0000-0001-6849-0948](https://orcid.org/0000-0001-6849-0948) @: bratenko.mihajlo@bsmu.edu.ua

Vitalii Chornous

 [0000-0002-1431-6685](https://orcid.org/0000-0002-1431-6685) @: chornous.vitalij@bsmu.edu.ua

Alina Hrozav

 [0000-0001-9821-0695](https://orcid.org/0000-0001-9821-0695) @: hrozav.alina@bsmu.edu.ua

Khrystyna Zhurakivska

@: khrystyna3356@gmail.com

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract

Keywords:

losartan;
molecular mechanisms;
chemical structure;
angiotensin II receptors;
renin–angiotensin–aldosterone system;
TGF- β signaling pathways;
biomolecular markers;
oxidative stress;
anti-inflammatory mechanisms;
nephroprotection;
microvascular dysfunction;
personalized pharmacotherapy.

The review summarizes current data in molecular biology, biochemistry, and chemistry that have formed the basis for re-evaluating and expanding the therapeutic potential of losartan. It analyzes findings from clinical, experimental, and molecular studies that have enabled detailed characterization of losartan's chemical structure, its metabolites, and its specific interactions with biological targets, including angiotensin II receptors and cellular regulatory systems. Particular attention is given to mechanisms confirmed by chemical and biomolecular markers: modulation of renin–angiotensin–aldosterone system activity, effects on oxidative homeostasis, regulation of TGF- β –dependent signaling pathways, endothelial dysfunction, and microvascular remodeling. The review demonstrates how new insights into the chemical properties of losartan, as well as its interactions with enzymatic systems, transporters, and receptors, have contributed to broadening its clinical application—from cardiometabolic and nephroprotective effects to its use in ophthalmology, gastroenterology, rheumatology, and oncology. The prospects of developing innovative combination formulations, targeted delivery systems, and predictive biochemical models that determine individual therapeutic responses are also discussed.

Зміст

Вступ	9
I. Основна частина	10
II. Обговорення	17
Висновки	19
Список використаних джерел	20

Перелік скорочень:

БРА - блокатори рецепторів ангіотензину II

AT₁R – Рецептори ангіотензину II типу 1

TGF- β - Трансформувальний фактор росту бета, transforming growth factor beta

ERK - позаклітинно-сигналізуючі кінази, Extracellular signal-regulated kinase

SMAD – сімейство сигнальних білків, Signal transducer proteins SMAD

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

PRK – фоторефракційна кератектомія, Photorefractive Keratectomy

LASIK – лазерна інтрастромальна кератомілезія, Laser-Assisted In Situ

Keratomileusis

SMILE – мала інвазивна екстракція лентикули, Small Incision Lenticule Extraction

ECM – позаклітинний матрикс, ExtraCellular Matrix

HSV – простий вірус герпесу, Herpes Simple Virus

VZV – вірус вітряної віспи, Varicella-Zoster Virus

α -SMA – α -гладеньком'язовий актин, α -Smooth Muscle Actin

mFOLFIRINOX – модифікована схема хіміотерапії FOLFIRINOX, modified

FOLFIRINOX (folinic acid, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin)

SAMP1/YitFc – специфічний інбредний штам мишей, який служить тваринною моделлю для хвороби Крона у людини

TNF- α – Фактор некрозу пухлини альфа, Tumor Necrosis Factor-alpha

IL-6, IL-1 β – інтерлейкіни

HVPG – градієнт тиску в системі печінкових вен, Hepatic Venous Pressure

Gradient

WHVP – тиск заклинювання печінкових вен, wedged hepatic venous pressure

LST-LPXs – ліциплекси з калієвою сіллю лозартану, Losartan Potassium Leciplexes

RDEB – Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa

OAT – Остеохондральна аутоотрансплантація

РААС, РАА-система – Ренін-ангіотензин-альдостеронова система

BrdU – Бромодезоксиуридин (маркер проліферації клітин)

ABPM – Добовий моніторинг артеріального тиску,

Ambulatory Blood Pressure Monitoring

SGLT2 – Натрій-глюкозний котранспортер 2

Вступ

Стрімкий розвиток природничих наук – біохімії, молекулярної біології, фізіології, фармакології та хімії – суттєво змінює сучасну медичну практику, розкриваючи нові підходи до розуміння патогенезу захворювань і вдосконалення фармакотерапії. Одним із прикладів успішної інтеграції фундаментальних наукових знань у клінічну медицину є розширення терапевтичних можливостей Лозартану – першого представника блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). Створений як антигіпертензивний засіб, він поступово став об'єктом багатовекторних досліджень, що охоплюють молекулярні механізми регуляції, сигнальні шляхи, процеси запалення, оксидативний стрес та метаболічні порушення.

Такі інноваційні методи, як високоефективний скринінг, математичне

моделювання, хімічний дизайн молекул, системна біологія та біотехнологічні платформи, дозволили значно поглибити уявлення про фармакодинаміку та фармакокінетику Лозартану. Отримані нові дані показали, що його дія не обмежується впливом на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС): препарат виявляє антиоксидантні, антифібротичні, нефропротекторні та кардіометаболічні ефекти.

Наукові відкриття останніх років продемонстрували, що Лозартан здатний впливати на складні молекулярні каскади, пов'язані з інсулінорезистентністю, ендотеліальною дисфункцією, хронічним запаленням, ремоделюванням міокарда, порушеннями мікроциркуляції та пошкодженням органів-мішеней. Одночасно зростає кількість робіт, присвячених його потенційному застосуванню у пацієнтів

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

із цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, серцевою недостатністю, ожирінням, метаболічним синдромом та іншими мультифакторними станами. Розробка нових комбінаційних форм, нанотехнологічних систем доставки та

прогностичних математичних моделей дії препарату свідчить про формування нової парадигми: Лозартан розглядається не лише як антигіпертензивний засіб, а як багатофункціональна молекула, перспективна для персоніфікованої терапії.

Мета роботи – систематизація й аналіз сучасних досягнень природничих наук, що пояснюють механізми дії [1, 2, 3, 4, 5], клінічні особливості застосування [6, 7, 8, 9] та перспективи розширеного медичного використання Лозартану [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16], а також узагальнення нових наукових напрямів, що визначають його місце у сучасній медицині.

I. Основна частина

1. Молекулярно-біологічні передумови та інноваційні аспекти офтальмологічного застосування топічного Лозартану

Фібротичні процеси рогівки залишаються одними з ключових причин зниження гостроти зору та погіршень стану пацієнтів після офтальмологічних втручань. Прогрес у галузях молекулярної біології, хімії білків, біохімії матриксу та клітинної сигналізації дозволив глибоко охарактеризувати механізми, що лежать в основі корнеального фіброзу та визначити специфічні молекулярні мішені для фармакологічної корекції. Зокрема, фундаментальні дані щодо надмірної активації TGF- β -залежних сигнальних шляхів, участі ERK-, Smad- та інтегринових каскадів і біохімічних маркерів міофібробластичної диференціації стали передумовою для застосування Лозартану у вигляді топічних форм.

Добре відомий як селективний антагоніст AT₁-рецепторів ангіотензину II, Лозартан у офтальмологічному контексті демонструє властивості, що виходять далеко за межі антигіпертензивної дії. Завдяки блокуванню AT₁R, він опосередковано інгібує TGF- β -залежні фібротичні сигнали, знижуючи активність ERK- та Smad-каскадів, що підтверджують сучасні біомолекулярні дослідженнями. Нові експериментальні моделі - *ex vivo* рогівкові матрикси, 3D-культура стромальних клітин, високошвидкісна конфокальна мікроскопія - дали змогу довести, що

топічний Лозартан впливає на глибокі шари строми та модулює ключові механізми надмірного колагеноутворення.

У дослідженні [17] показано, що гальмування ERK-опосередкованої активації TGF- β є центральною ланкою антифібротичної дії Лозартану. Завдяки використанню сучасних методів аналізу - імуногістохімії з маркерами α -SMA, флуоресцентного аналізу SMAD-фосфорилування, цифрової морфометрії - підтверджено його ефективність у запобіганні стромальному фіброзу після PRK, LASIK, SMILE [18].

Дані публікації [19] підтверджуються результатами біохімічних характеристик епітеліального шару: токсикологічні моделі, засновані на цитомаркерах життєздатності (CK3/CK12, Ki-67), дали змогу визначити безпечні концентрації топічного Лозартану (0,2мг/мл при порушенні епітелію та 0,8мг/мл при інтактному). Перевищення цих доз спричинює цитотоксичні зміни, що має чітке молекулярне підґрунтя.

У роботі [18] підтверджено, що топічний Лозартан знижує інтенсивність субепітеліального *haze* завдяки впливу на популяцію стромальних клітин і відновлення структури колагенових волокон. Такий ефект став зрозумілим лише після розвитку технологій кількісної оптичної когерентної томографії та аналізу біл-

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

кових маркерів ЕСМ-ремоделювання.

Отримані дані у дослідженні [20] показали, що інгібування TGF- β , ERK та синтезу колагену I/IV є ключовими молекулярними мішенями дії топічного Лозартану. Поява сучасних методів імуногістохімічного фарбування дозволила детально охарактеризувати зниження міофібробластичної активності.

На основі вірусологічних та біохімічних моделей (HSV, VZV) у публікації [21] продемонстровано механізми, що пояснюють ефективність топічного Лозартану при вірусно-індукованому фіброзі. Препарат зменшує експресію вірус-асоційованих факторів ремоделювання ЕСМ, що стало очевидним завдяки розвитку молекулярних методів детекції вірусної реплікації.

Застосування цифрових методів кількісної оцінки прозорості рогівки та детальний структурний аналіз просторової організації колагенових волокон, описані у публікації [22], переконливо продемонстрували виражений антифібротичний ефект Лозартану. Показано, що застосування 0,8 мг/мл розчину Лозартану супроводжується статистично значущим зниженням ступеня дезорганізації колагенових фібрил та відновленням їх упорядкованого пошарового укладання, що є критичним чинником збереження оптичної прозорості рогівки. Цифровий морфометричний аналіз засвідчив суттєве зменшення інтенсивності світлорозсіювання та зниження щільності фіброзної тканини у порівнянні з нелікованими зразками, що свідчить про ефективне пригнічення процесів корнеального фіброзу. Отримані результати підтверджують перспективність локального засто-

сування Лозартану як терапевтичного засобу для корекції фібротичних змін рогівки та підкреслюють його цільовий вплив на молекулярні механізми ремоделювання позаклітинного матриксу.

Механістичні дані [23], отримані з використанням технік мікроскопії високої роздільної здатності у поєднанні з фармакокінетичним моделюванням тканинної проникності, переконливо свідчать про здатність Лозартану до повношарового (транскорнеального) проникнення крізь усі анатомічні шари рогівки. Продemonстровано, що досягнення терапевтично релевантних концентрацій препарату в стромі та задніх відділах рогівки супроводжується інгібуванням експресії ключових молекулярних маркерів фіброзу, зокрема α -гладеньком'язового актину (α -SMA), колагену IV та фібронектину. Зниження рівнів цих білків, які відіграють центральну роль у диференціації фібробластів у міофібробласти та надмірному накопиченні компонентів позаклітинного матриксу, підтверджує антифібротичний механізм дії Лозартану, пов'язаний із модуляцією сигнальних шляхів ангіотензину II та TGF- β [24]. Сукупність наведених даних обґрунтовує доцільність локального застосування Лозартану для профілактики та лікування фібротичних уражень рогівки.

У клінічних випадках [25] тривале застосування 0,8 мг/мл топічного Лозартану продемонструвало відновлення прозорості рогівки, що є наслідком підтверджених молекулярних механізмів дії препарату, встановлених у попередніх фундаментальних дослідженнях.

2. Роль біохімічних та молекулярно-біологічних досліджень у розкритті нових терапевтичних можливостей Лозартану в гастроентерології та онкології

Фібротичні та запальні процеси, що визначають прогресування більшості гастроентерологічних і онкологічних захворювань, сьогодні активно досліджу-

ються засобами молекулярної біології, біохімії та клітинної медицини. Сучасні наукові підходи дали змогу встановити ключові патогенетичні ланки, зокре-

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

ма надмірну активацію ангіотензину II та трансформувального фактора росту β (TGF- β), які визначають формування патологічного мікрооточення, стимулюють фіброгенез і підтримують хронічне запалення. Ці відкриття стали підґрунтям для переосмислення фармакологічного потенціалу Лозартану - класичного блокатора AT_1 -рецепторів - як засобу з вираженим антифібротичним та імуномодулювальним ефектом.

Досягнення біохімії дозволили продемонструвати, що блокада AT_1 -рецепторів зменшує активацію осі ренін-ангіотензин-TGF- β , модулює експресію прозапальних цитокінів, впливає на перебудову позаклітинного матриксу та пригнічує ключові сигнальні каскади ERK і Smad. Саме ці молекулярні механізми сьогодні розглядаються як фундаментальні біомаркери ефективності терапії та основа для формування нових клінічних стратегій у гастроентерології та онкології.

У дослідженні [26] застосування Лозартану в комбінації з хіміотерапевтичною схемою mFOLFIRINOX було обґрунтовано не лише клінічними спостереженнями, а й сучасними моделями взаємодії ангіотензинової системи та пухлинного мікрооточення. Молекулярні дані вказують, що пригнічення AT_1 -залежної активації фіброгенезу може підвищувати проникність пухлини для цитостатиків та покращувати мікроциркуляцію. Хоча дослідження не продемонструвало статистично значущого приросту виживаності, воно свідчить про перспективність Лозартану як модулятора позаклітинного матриксу в онкотерапії.

Експериментальна робота на моделі SAMP1/YitFc [27] - одній із найкращих

моделей хронічного ілеїту - використовувала сучасні методи гістології, імуногістохімії та аналізу експресії генів для дослідження впливу Лозартану. Результати показали значне зниження рівнів TNF- α , IL-6 та IL-1 β , зменшення колагенового депонування та пригнічення активності фібротичних маркерів. На молекулярному рівні це відповідає гальмуванню осі ренін-ангіотензин-TGF- β та нормалізації регуляторних каскадів, що контролюють запалення і ремоделювання тканин. Важливо, що Лозартан запобігав повторному розвитку фіброзу після відміни глюкокортикостероїдів, демонструючи стійкий молекулярний ефект.

Систематичний огляд [28], який узагальнює дані 12 клінічних досліджень, підтверджує, що зниження HVPG і WHVP під дією Лозартану узгоджується з механістичними моделями пригнічення міофібробластичної активності та синтезу компонентів позаклітинного матриксу. Оцінка динаміки біомаркерів фіброзу, функції нирок та показників мікроциркуляції вказує на багаторівневу дію препарату, що охоплює одночасно біохімічні, клітинні та тканинні механізми.

Таким чином, сучасні біохімічні та молекулярно-біологічні підходи стали ключем до розкриття нових терапевтичних можливостей Лозартану в гастроентерології та онкології. Вони дозволили визначити нові біомаркери ефективності, уточнити патофізіологічні ланки дії препарату й сформувати підґрунтя для його включення в інноваційні комбіновані схеми лікування станів, що супроводжуються хронічним запаленням, фіброзом і складним ремоделюванням тканин.

3. Ревматологічні та дерматологічні аспекти застосування Лозартану з позицій новітніх досягнень молекулярної біології

Розвиток молекулярної біології, біохімії сполучної тканини та нанотехнологій, відкрив нові підходи до лікування рев-

матологічних і дерматологічних захворювань, у патогенезі яких ключову роль відіграють хронічне запалення та фіброгенез.

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

Лозартан, відомий переважно як антигіпертензивний засіб, привертає увагу дослідників завдяки здатності модулювати патологічні каскади, пов'язані з ангіотензином II та TGF- β , - центральними регуляторами аутоімунних, фібротичних і запальних процесів. У поєднанні з сучасними біотехнологічними підходами, це зумовило зростання інтересу до Лозартану як перспективного інструмента персоналізованої та патогенетично орієнтованої терапії в ревматології та дерматології.

У роботі Hussein A. A. та співавт. [29] представлено інноваційний підхід, що ґрунтується на використанні досягнень у галузі нанотехнологій: калієву сіль Лозартану інкапсулювали у ліпідні наноструктури - ліциплекси (LST-LPXs) для трансдермальної доставки. Розроблена система демонструвала високий рівень інкапсуляції (88,05%), нанорозмірні частинки (~247nm), контрольоване вивільнення препарату протягом 24 годин і ефективну penetрацію крізь шкіру. Дослідження на тваринних моделях ревматоїдного артриту показало суттєве зменшення запалення, оксидативного стресу та маркерів фіброгенезу, а також нормалізацію експресії рецепторів AT₁R/AT₂R. Ці результати демонструють, як нанотехнології дозволяють переосмислити фармакологічний потенціал Лозартану і створити неінвазивні платформи для лікування ревматоїдного артриту.

Дослідження Joseph J. та співавт. [30] зосереджене на застосуванні Лозартану при рецидивній дистрофічній епідермолізі булозі (RDEB), тяжкому генетичному захворюванні, що супроводжується хроніч-

ними ранами та прогресивним фіброзом шкіри. Автори показали, що блокування шляху TGF- β за допомогою Лозартану потенційно зменшує патологічне ремоделювання тканини і може сприяти покращенню регенерації. Отримані дані підкреслюють важливість молекулярних досліджень у пошуку нових терапевтичних рішень для рідкісних дерматологічних патологій.

Інноваційний підхід до локального лікування гіпертрофічних рубців описано Farokh Forghani S. та ін. [31], які розробили гель Лозартану, що формується *in situ*. Використання полімерів гіалуронової кислоти та біосумісних розчинників забезпечило тривале вивільнення діючої речовини та адресну дію у тканинах. Експериментальні результати продемонстрували зниження проліферації фібробластів, пригнічення синтезу колагену та зменшення рівня TGF- β 1. Виявлене зменшення товщини рубцевої тканини та нормалізація структури колагенових волокон свідчать про високий потенціал сучасних біоматеріалів у підвищенні ефективності локальної антифібротичної терапії.

Разом ці дані демонструють, як розвиток природничих наук - від нанотехнологій і біоматеріалів до молекулярної регуляції тканин - дозволяє переосмислити терапевтичний потенціал Лозартану у ревматології та дерматології. Препарат дедалі частіше [32] розглядається не лише як засіб системної антигіпертензивної дії, а як інструмент таргетного впливу на патологічні процеси фіброгенезу та запалення, що відкриває нові можливості для комплексного лікування широкого спектра захворювань [33].

4. Молекулярні механізми фармакологічної дії Лозартану у процесах регенерації та загоєння тканин

Сучасні дослідження демонструють, що фармакологічний потенціал Лозартану виходить далеко за межі традиційного антигіпертензивного ефекту. Значний інтерес викликає його здатність

модулювати ключові молекулярні механізми, задіяні у відновленні тканин, регенерації та загоєнні різних типів ушкоджень. Розвиток клітинної біології, молекулярної медицини та біоматеріа-

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

лознавства дозволив виявити нові напрямки застосування Лозартану як регенеративного та антифібротичного агента.

У публікації [34] Kazempour M. та ін. досліджено вплив Лозартану на загоєння шкірних ран через призму регуляції хемокіну MCP-1 та синтезу колагену - ключових факторів, що визначають якість репаративних процесів. Як селективний антагоніст AT_1R , Лозартан проявляє виражені протизапальні та антифібротичні властивості, що сприяють відновленню структурної цілісності тканин при топічному застосуванні. Препарат зменшує запальну інфільтрацію, впливає на ремоделювання позаклітинного матриксу та нормалізує експресію СК14, що свідчить про покращення епітелізації. Ці дані підкреслюють перспективність використання Лозартану як інноваційного засобу для лікування хронічних ран, включно з діабетичними та ішемічними виразками, особливо у поєднанні з сучасними технологіями доставки діючих речовин.

Важливі результати отримано у дослідженні [35] Ok M. та ін., де комбіноване застосування внутрішньосуглобово введеного Лозартану та імплантації біоматеріального каркасу оцінювали у моделі остеохондральних дефектів кролів. Поєднання «каркас + Лозартан» забезпечило формування нової хрящової і кісткової тканини, що за ефективністю не поступалося стандартній остеохондральній аутотрансплантації (ОАТ), але було менш інвазивним. Ці резуль-

тати відкривають перспективи використання Лозартану в регенеративній медицині у складі біоінженерних конструкцій, спрямованих на відновлення тканин опорно-рухового апарату.

Особливу увагу привертають дані роботи [16] Nishimura H. та ін., де вивчено комбінований вплив Лозартану та природного флавоноїду фісетину на процеси клітинного старіння та остеогенез у мезенхімальних стовбурових клітинах кісткового мозку людини. Як показали експерименти [25], низькі концентрації обох сполук зменшують маркери клітинної сенесценції, а їх поєднання чинить виразний синергічний ефект, посилюючи остеогенну активність. Оптимальна комбінація (23,6 μM Лозартану + 50 μM фісетину) сприяла значному підвищенню утворення кісткової тканини, що дає підстави розглядати цю стратегію як перспективний напрямок регенеративної терапії вікових дегенеративних змін кісткової системи.

У сукупності наведені дані свідчать, що завдяки розвитку клітинних технологій, біохімії та біоінженерії Лозартан поступово набуває ролі багатофункціонального засобу в регенеративній медицині. Його здатність впливати на запалення, фіброгенез та ремоделювання тканин відкриває широкі можливості для створення інноваційних терапевтичних платформ, що поєднують фармакологічні та біотехнологічні підходи.

5. Нефропротекторні та мікросудинні ефекти Лозартану у світлі сучасних досягнень молекулярної біохімії

Порушення функції нирок та ушкодження мікросудинного русла належать до ключових патофізіологічних процесів, що визначають прогресування гіпертензії, діабету та низки метаболічних і системних захворювань. Завдяки розвитку біомедичних досліджень, молекулярної біології та експериментальної

медицини стали відомими нові механізми, які лежать в основі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та фіброгенезу. Це надало можливість по-новому оцінити нефропротекторний та мікросудинний потенціал селективних блокаторів рецепто-

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

рів ангіотензину II, зокрема Лозартану.

На сучасному етапі досліджень встановлено, що Лозартан не лише знижує внутрішньоклубочковий тиск і протеїнурію, але й чинить плейотропні ефекти, спрямовані на стабілізацію ендотеліального бар'єра, модулювання експресії прозапальних та фібротичних маркерів, а також відновлення мікроциркуляції. У поєднанні з даними молекулярних моделей, дослідженнями *in vitro* та експериментальними тваринними моделями, ці результати формують підґрунтя для розширення медичних застосувань препарату за межами стандартної антигіпертензивної терапії.

У роботах, присвячених токсичним нефропатіям, важливу роль відіграють моделі, що імітують ушкодження каналців і гломерул токсичними агентами [36,37]. У публікації [38] Теке S. та співавт. показано, що Лозартан здатний значно знижувати нефротоксичність цисплатину завдяки впливу на ключові сигнальні шляхи апоптозу. У контрольованому експерименті на мишах BALB/с препарат зменшував активність каспази-3, обмежував пошкодження проксимальних каналців і підвищував кількість BrdU-позитивних клітин, що свідчить про активізацію регенеративних процесів. Ці результати підкреслюють новий біологічний аспект дії Лозартану - здатність модулювати механізми клітинної загибелі й відновлення тканини, що є перспективним для профілактики медикаментозних нефропатій.

У рамках вивчення мікросудинних

ефектів особливий інтерес викликають дані [39] Schwartz K. S. та співавт., де у рандомізованому перехресному дослідженні оцінювали дію перорального Лозартану у жінок з анамнезом прееклампсії. Завдяки сучасним методам оцінки судинної реактивності встановлено, що Лозартан суттєво покращував NO-залежну дилатацію ($p < 0,016$), знижував ангіотензин II-індуковану вазоконстрикцію ($p < 0,001$) та нормалізував мікроциркуляторні показники. Ці дані підтверджують можливість використання Лозартану у стратегіях вторинної профілактики серцево-судинних ризиків.

Завдяки розвитку органоїдних технологій, зокрема моделей «human tubuloids», стали доступними нові можливості для вивчення нефротоксичних процесів на людських клітинних системах. У дослідженні [1] Ху Y. та ін. продемонстровано, що комбіноване застосування амбризентану - блокатора ендотелінових рецепторів - разом із Лозартаном справляє виражений синергічний ефект у запобіганні ушкодженню тубулоїдів, індукованому цисплатином. Комбінація двох молекулярно спрямованих препаратів знижувала експресію прозапальних цитокінів, пригнічувала TGF- β -залежний фіброгенез, обмежувала клітинне ушкодження та відновлювала структуру каналцевої тканини.

Такі результати демонструють потенціал мультитаргетних підходів та підтверджують перспективність Лозартану як компонента комбінованої нефропротекторної терапії.

6. Оптимізація антигіпертензивної терапії за участю Лозартану в контексті сучасних природничо-наукових досягнень

Інноваційний розвиток фізіології, хронобіології, фармакокінетики та молекулярної фармакології створює нові можливості для персоніфікованої антигіпертензивної терапії, у центрі якої перебуває Лозартан як один із найбільш вивчених представників БРА. Завдя-

ки детальному вивченню циркадної регуляції РААС, біоритмів судинного тону та добових коливань ефективності препаратів стало можливим удосконалити стратегії їх застосування, оптимізувавши клінічні результати.

У публікації [40] Cornelissen G. та спі-

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

вавт. проаналізовано наукові дані з добового моніторингу артеріального тиску (ABPM), що відображають фундаментальні закономірності хронофармакології. Автори розглянули вплив часу прийому антигіпертензивних препаратів, включно з комбінацією Лозартан/гідрохлортіазид, на добовий профіль тиску. Було встановлено, що вибір ранкового чи вечірнього прийому визначається індивідуальними циркадними патернами, які формуються на основі фізіологічних механізмів регуляції серцево-судинної системи. У частини пацієнтів вечірнє приймання забезпечувало кращий контроль нічного тиску та зменшення ранкового «підйому», тоді як у інших найкращі результати досягалися при ранковому прийомі. Отримані дані демонструють важливість інтеграції хроноаналізу ABPM у клінічну практику з метою персоналізації терапії.

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні [41] Rucker-Joerg I. E. та співавт. оцінено ефективність двох сучасних комбінацій на основі Лозарта-

ну: Лозартан/хлорталідон (L/C) та Лозартан/гідрохлортіазид (L/H). Дослідження, що включало 163 пацієнти, показало, що обидві комбінації забезпечують значне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску, але комбінація L/C продемонструвала більш виражений вплив на діастолічний тиск і вищий відсоток пацієнтів, які досягли цільових значень. Ці результати узгоджуються з даними щодо фармакодинаміки хлорталідону, який має довший період напіввиведення та більш стабільний добовий профіль дії, що забезпечує синергію з Лозартаном у регуляції РААС та мікросудинної гемодинаміки.

Загалом отримані дані свідчать, що оптимізація терапії на основі Лозартану - від вибору часу прийому до підбору раціональних комбінацій дозволяє підвищити ефективність контролю артеріального тиску, мінімізувати варіабельність добового профілю та покращити прогностичні показники у пацієнтів із гіпертензією.

7. Безпека застосування Лозартану та фармакогеномічні аспекти його дії

Отриманий на сьогодні інформаційний кейс дозволив розширити розуміння не лише терапевтичного потенціалу Лозартану, але й факторів, що визначають його безпечність, індивідуальну переносимість та варіабельність відповіді пацієнтів. Вивчення молекулярних механізмів дії, генетичних детермінант реакції на блокаду AT_1 -рецепторів і взаємодій у багатокомпонентних фармакотерапевтичних схемах дозволяє по-новому оцінити профіль безпеки препарату та виявити рідкісні, але клінічно значущі побічні реакції.

У клінічному випадку, описаному Yucan L. та ін. [42], зафіксовано нетиповий побічний ефект - гострий дифузний зубний біль, що виникав через 30 хвилин після кожного прийому Лозартану у пацієнта з цукровим діабетом 2 типу. Відсутність стоматологічної патології та

повторюваність симптомів при повторному призначенні підтверджують роль препарату в розвитку симптомів (оцінка за алгоритмом Наранжо - 7 балів). Цей випадок підкреслює важливість молекулярних механізмів AT_1 -блокади у модифікації локальної мікроциркуляції та нервової чутливості, які потенційно можуть спричиняти подібні рідкісні реакції.

Публікація Uprety N. та ін. [43] розглядає виклики, пов'язані з токсикологічними аспектами комбінованої антигіпертензивної терапії. Випадок масивного передозування амлодипіну та Лозартану демонструє глибокі порушення гемодинамічної стабільності, зумовлені синергічним впливом на кальцієві канали та RAA-систему. Застосування фармакологічних протоколів інтенсивної терапії (кальцій, інсулін-глюкоза, вазопресори)

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

дозволило стабілізувати стан пацієн-ки. Цей випадок підкреслює значення токсикологічних досліджень та моделю-вання фармакодинамічних взаємодій для удосконалення стандартів безпеки.

Взаємодія Лозартану з іншими пре-паратами є важливим аспектом персо-налізованої терапії. Випадки, описані Duodu P. та ін. [44], вказують на мож-ливість рідкісної, але клінічно значущої взаємодії між Лозартаном та інгібіторами SGLT2. У пацієнта, який тривалий час

отримував Лозартан, після додавання емпагліфлозину виникла гостра ангіоне-вротична реакція. Можливий механізм, за даними авторів, включає перехресну модифікацію ендотеліально-залежних сигнальних шляхів, що опосередковують проникність судин та гістамінову відпо-відь. Такі спостереження підтверджують важливість фармакогеномічних та мо-лекулярно-біологічних досліджень у про-гнозуванні ризиків комбінованої терапії.

II. Обговорення

Результати аналізу сучасної літера-тури свідчать, що еволюція уявлень про Лозартан - від класичного антигіпертен-зивного засобу до багатофункціональної молекули з регенеративним, антифібро-тичним, нефропротекторним та імунो-модулювальним потенціалом - є прямим наслідком досягнень молекулярної біоло-гії, біохімії та фармацевтичної хімії. Саме розвиток цих напрямів природничих наук забезпечив перехід від емпіричного клі-нічного застосування до патогенетично обґрунтованої, таргетної та персоніфіко-ваної терапії з використанням Лозартану.

По-перше, прогрес у галузі молеку-лярної біології та клітинної сигналіза-ції дозволив детально охарактеризувати роль РААС і осі «ангіотензин II – TGF- β » у формуванні фіброзу, хронічного запалення та патологічного ремоделювання тканин. Дані, узагальнені в офтальмо-логічному напрямку, демонструють, що інгібування AT₁-рецепторів Лозартаном супроводжується пригніченням ERK- та Smad-залежних каскадів, зниженням експресії α -SMA, колагену I/IV, фібро-нектину, нормалізацією організації ко-лагенових ламелей рогівки та зменшен-ням haze після рефракційних втручань. Ці ефекти стали очевидними лише після впровадження високочутливих методів імуногістохімічного фарбування, циф-рової морфометрії, високороздільної мі-

кроскопії та фармакокінетичного моде-лювання проникності, які забезпечили механістичне пояснення клінічно зна-чущого відновлення прозорості рогівки.

По-друге, біохімічні дослідження за-пальних і фібротичних каскадів у га-строентерології та онкології показали, що Лозартан здатний впливати на складні мережі цитокінів, факторів росту та клі-тинних відповідей. Застосування сучас-них методів аналізу біомаркерів (TNF- α , IL-6, IL-1 β , показники фіброгенезу, ге-модинамічні параметри HVP/WHVP, маркери ниркової функції) дозволило продемонструвати, що блокада AT₁-ре-цепторів модулює мікрооточення орга-нів-мішеней, зменшує фіброз, покращує мікроциркуляцію і потенційно підвищує чутливість пухлин до хіміотерапії. Та-ким чином, фундаментальні біохімічні та молекулярні дані стали базою для ви-пробувань Лозартану як ад'ювантного модулятора позаклітинного матриксу та запалення при онкопатології та хронічних запальних захворюваннях кишечника.

По-третє, розвиток фармацевтич-ної хімії та нанотехнологій істотно роз-ширив можливості трансляції цих меха-ністичних знань у нові лікарські форми і платформи доставки. Створення ліпід-них наноструктур, ліциплексів, in situ ге-лів на основі гіалуронової кислоти, ком-бінованих біоматеріальних каркасів для

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

регенерації хряща та кістки продемонструвало, що Лозартан може ефективно реалізовувати свій антифібротичний і протизапальний потенціал при локальній, трансдермальній, внутрішньосуглобовій та топічній офтальмологічній доставці. Високий рівень інкапсуляції, контрольоване вивільнення та таргетність таких систем стали можливими завдяки точному фармацевтичному дизайну молекулярних носіїв та глибокому розумінню фізико-хімічних властивостей Лозартану. Таким чином, фармацевтична хімія виконує роль «містка» між фундаментальними механізмами дії та клінічно релевантною формою їх реалізації.

Четвертий важливий аспект стосується регенеративної медицини та тканинної інженерії. Дані експериментальних робіт із використанням моделей шкірних ран, остеохондральних дефектів, мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку, органоїдних «tubuloids» демонструють, що Лозартан здатний впливати на процеси клітинного старіння, епітелізації, колагеноутворення, остеогенезу та репарації ниркової тканини. Ці спостереження стали можливими завдяки поєднанню клітинних технологій, аналізу експресії генів, оцінки маркерів сенесценції та спеціалізованих біоматеріальних платформ. У підсумку формується нова парадигма: Лозартан розглядається не лише як системний антигіпертензивний засіб, а як компонент мультимодальних регенеративних стратегій, що поєднують фармакологічну модуляцію сигналіngu з інженерією тканин.

Не менш важливими є внески молекулярної біохімії та хронофармакології в оптимізацію класичного антигіпертензивного застосування Лозартану. Вивчення циркадних ритмів РААС, біоритміки судинного тонуусу та добового профілю артеріального тиску дозволило обґрунтувати індивідуалізований вибір часу прийому препарату (ранкове vs ве-

чірне дозування), а також раціональні комбінації (із тіазидними та тіазидоподібними діуретиками). Таким чином, навіть у межах «традиційного» показання - лікування гіпертензії - Лозартан стає прикладом того, як фундаментальні природничі знання дозволяють підвищити ефективність та безпеку терапії.

Окремого обговорення потребують фармакогеномічні та токсикологічні аспекти. Описані клінічні випадки нетипових побічних реакцій, потенційно зумовлених індивідуальними особливостями регуляції судинної реактивності, мікроциркуляції та нервової чутливості, а також дані про складні лікарські взаємодії (зокрема з антагоністами кальцію, інгібіторами SGLT2, цитостатичними препаратами) підкреслюють необхідність подальших молекулярно-генетичних та фармакокінетичних досліджень, що створює передумови для розробки фармакогеномічних панелей, які дозволять прогнозувати як ефективність, так і ризик побічних ефектів Лозартану в індивідуального пацієнта.

Разом із тим, попри значний обсяг експериментальних і доклінічних даних, низка напрямів застосування Лозартану, зокрема в офтальмології, онкології, ревматології, дерматології та регенеративній медицині, перебувають переважно на стадії ранніх клінічних досліджень або пілотних спостережень. Обмеженням є неоднорідність протоколів, невеликі вибірки, відсутність тривалого спостереження та стандартизованих кінцевих точок, що ускладнює пряму екстраполяцію результатів на широку клінічну практику. Саме тому подальші мультицентрові рандомізовані дослідження, які інтегруватимуть клінічні показники з молекулярними й біохімічними біомаркерами, є критично необхідними для валідації нових терапевтичних підходів.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що досягнення молекулярної біології,

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

біохімії та фармацевтичної хімії стали ключовими рушіями «репозиціонування» Лозартану - від одного з багатьох антигіпертензивних засобів до платформи для створення інноваційних терапевтичних стратегій. Поглиблене розуміння його впливу на клітинні та молекулярні механізми фіброгенезу, запалення, ремоделювання матриксу, судинної дисфункції та регенерації тканин не лише розширює спектр клінічних показань, але й фор-

мує основу для персоніфікованої, біомаркер-орієнтованої медицини. Подальший розвиток міждисциплінарних досліджень на стику фундаментальних природничих наук, фармацевтичної хімії та клінічної медицини, ймовірно, призведе до появи нових лікарських форм, комбінованих схем і регенеративних платформ, у яких Лозартан посідатиме центральне або ко-центральне місце як молекула з багатовимірним терапевтичним потенціалом.

Висновки

Проведений аналіз сучасних літературних джерел переконливо свідчить, що досягнення молекулярної біології, біохімії та фармацевтичної хімії суттєво трансформували уявлення про фармакологічний потенціал Лозартану. Застосування високочутливих молекулярно-біологічних, біохімічних та фармакокінетичних методів дозволило вийти за межі його традиційного позиціонування як антигіпертензивного засобу та розглядати Лозартан як багатофункціональну молекулу з широким спектром біологічних ефектів.

Сучасні фундаментальні дослідження показали, що ключовим механістичним підґрунтям розширеного застосування Лозартану є його вплив на центральні сигнальні осі ангіотензин II-TGF- β -ERK/SMAD, які відіграють визначальну роль у розвитку фіброзу, хронічного запалення, патологічного ремоделювання позаклітинного матриксу та мікросудинної дисфункції. Саме поглиблене розуміння цих молекулярних каскадів створило наукову основу для репозиціонування препарату та обґрунтування його використання в різних галузях клінічної медицини.

Особливо показовим прикладом трансляції досягнень природничих наук у практику є офтальмологічне застосування топічного Лозартану. Дані молекулярно-біологічних, морфометричних і фармакокінетичних досліджень підтверджують здатність препарату до тран-

скорнеального проникнення, пригнічення експресії маркерів міофібробластичної диференціації та нормалізації просторової організації колагенових волокон, що безпосередньо корелює з відновленням прозорості рогівки та зменшенням фібротичних змін після хірургічних втручань.

У гастроентерології та онкології Лозартан дедалі частіше розглядається як потенційний модулятор патологічного мікрооточення, здатний впливати на фіброгенез, запальні каскади та мікроциркуляцію. Біохімічні та молекулярні дані свідчать, що блокада AT₁-рецепторів може зменшувати активність профібротичних та прозапальних шляхів, створюючи передумови для покращення відповіді на стандартну терапію та оптимізації комбінованих схем лікування.

Ревматологічні, дерматологічні та регенеративні дослідження демонструють, що поєднання Лозартану з сучасними фармацевтичними технологіями, наноструктурованими системами доставки та біоматеріалами дозволяє реалізувати його антифібротичний і протизапальний потенціал при локальному застосуванні. Дані клітинних, тканинних та органоїдних моделей підтверджують здатність Лозартану впливати на процеси тканинної регенерації, клітинного старіння, ремоделювання матриксу та загоєння, що відкриває нові горизонти для його застосування у складі біоінже-

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

нерних та регенеративних платформ.

Важливою складовою сучасного переосмислення ролі Лозартану є також досягнення хронофармакології, фармакокінетики та фармакодинаміки, які дозволили оптимізувати антигіпертензивну терапію шляхом індивідуалізованого підбору часу прийому та раціональних лікарських комбінацій. Навіть у межах класичного показання ці підходи сприяють підвищенню ефективності та безпеки лікування.

Разом із тим накопичені дані фармакогеномічних і токсикологічних досліджень підкреслюють необхідність подальшого поглибленого аналізу індивідуальної варіабельності відповіді на Лозартан, можливих рідкісних побічних реакцій та

складних лікарських взаємодій. Це особливо актуально в умовах розширення сфер його застосування та включення до комбінованих терапевтичних схем.

Загалом можна констатувати, що саме інтеграція досягнень молекулярної біології, біохімії та фармацевтичної хімії стала рушійною силою сучасного репозиціонування Лозартану. Поглиблене розуміння його клітинних і молекулярних механізмів дії формує наукове підґрунтя для подальшого розвитку персоніфікованих, патогенетично обґрунтованих терапевтичних стратегій та створює перспективи для ще ширшого і більш цілеспрямованого використання цього препарату у сучасній медицині.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність фінансових чи інших конфліктів інтересів, що могли вплинути на результати, інтерпретацію та висновки цього дослідження

Список використаних джерел

1. Xu Y, Ijaz S, Frommer L, Hoeft K, Perales-Paton J, Jenkinson C, et al. Dual endothelin A and AT1 receptor blockade ameliorates cisplatin-induced kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;gfaf209. doi:[10.1093/ndt/gfaf209](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf209).
2. Nemutlu Samur D. Effects of losartan and captopril on rotenone-induced inflammation in rats. *Eur J Pharmacol*. 2025;1003:177932. doi:[10.1016/j.ejphar.2025.177932](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177932).
3. Dwairy M, Yehya A, Mohammad FM, Alzoubi H. Losartan as a mechanotherapeutic adjuvant in breast cancer: preclinical evaluation. *PLoS One*. 2025;20(7):e0328196. doi:[10.1371/journal.pone.0328196](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328196).
4. Brewster LM, van Montfrans GA. Losartan and microvascular reactivity after preeclampsia: pilot study. *Am J Hypertens*. 2025;38(7):424–6. doi:[10.1093/ajh/hpaf056](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaf056).
5. Artone S, Ray S, Williams JJ, Akbulut K, Cordero P, Gomez-Uriz AM, et al. Losartan prevents relapse of fibrosis in Crohn's-like ileitis: translational study. *J Crohns Colitis*. 2025;19(6):jjaf083. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjaf083](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaf083).
6. Awata WMC, Pimenta GF, Dourado TMH, Paulino KA, de Mello MMB, Pinheiro LC, et al. AT1 receptors mediate sepsis-induced vasoplegia: experimental and translational evidence. *Pflugers Arch*. 2025;477(10):1259–71. doi:[10.1007/s00424-025-03113-4](https://doi.org/10.1007/s00424-025-03113-4).
7. Baltik M, Ergun O, Aslan Kosar P, Onaran I, Tepebasi MY. Losartan in an experimental urethral trauma model in rats. *J Mol Histol*. 2025;56(4):221. doi:[10.1007/s10735-025-10476-6](https://doi.org/10.1007/s10735-025-10476-6).
8. Miltenberg B, Martinazzi BJ, Monahan PF, Johns WL, Onor G, Aynardi MC, et al. Perioperative losartan after rotator cuff repair: outcomes in a multicenter study. *Arthroscopy*. 2025;41(7):2214–21. doi:[10.1016/j.arthro.2024.11.084](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2024.11.084).
9. Early S, Brown A, Xu L, Stankovic KM. Angiotensin receptor blockers prevent vestibular schwannoma-associated hearing loss. *Otol Neurotol*. 2025;46(2):183–9. doi:[10.1097/MAO.0000000000004376](https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000004376).
10. Vojinović A, Medarević Đ, Stanojević G, Mirković D, Mugoša S, Adamov I, Ibrić S. Development and evaluation of 3D-printed losartan potassium tablets using semi-solid extrusion: the effect of geometry, drug loading and superdisintegrant. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(10):1504. doi:[10.3390/ph18101504](https://doi.org/10.3390/ph18101504).
11. Corte AC, Gobetti C, Carlos G, de Oliveira Almeida SH, Ayres MV, Steppe M, et al. Pediatric losartan potassium liquid formulation: development and stability study. *Eur J Hosp Pharm*. 2025;32(5):474–8. doi:[10.1136/ejhp-2023-004026](https://doi.org/10.1136/ejhp-2023-004026).
12. Juan C, Gonzalez Vidal N, Gallo L. Orally disintegrating losartan potassium tablets for pediatric use: formulation and evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 2025;26(7):212. doi:[10.1208/s12249-025-03208-2](https://doi.org/10.1208/s12249-025-03208-2).
13. Miltenberg B, Linton A, Abe E, Martinazzi BJ, Furey

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

- G, Johns WL, et al. Losartan and manipulation under anesthesia after knee arthroplasty: a retrospective cohort study. *Cureus*. 2025;17(8):e89572. doi:[10.7759/cureus.89572](https://doi.org/10.7759/cureus.89572).
14. Patil N, Patil VS, Punase N, Mapare G, Bhatt S, Patil CR. β -Carotene versus losartan in cardiac fibrosis: comparative experimental study. *J Am Nutr Assoc*. 2025;44(6):529–44. doi:[10.1080/27697061.2025.2461217](https://doi.org/10.1080/27697061.2025.2461217).
 15. Khater Y, Barakat N, Shokeir A, Hamed M, Samy A, Karrouf G. ZnO nanoparticles enhance losartan renoprotection in experimental nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2025;57(7):1989–2012. doi:[10.1007/s11255-024-04331-y](https://doi.org/10.1007/s11255-024-04331-y).
 16. Nishimura H, Murata Y, Mullen MT, Yamaura K, Singer J, Huard C, et al. Losartan and fisetin enhance osteogenesis in mesenchymal stem cells. *J Tissue Eng Regen Med*. 2025;9187855. doi:[10.1155/term/9187855](https://doi.org/10.1155/term/9187855).
 17. Wilson SE, Dutra BAL, Wahabi K. Topical losartan after refractive surgery: case series. *J Refract Surg*. 2025;41(6):e602–10. doi:[10.3928/1081597X-20250506-05](https://doi.org/10.3928/1081597X-20250506-05).
 18. LoBue S, Dietlein W, Cooley A, Lunsford T, Martin CR, Shakarchi F, et al. Topical losartan in traumatic LASIK flap avulsion: case report. *Cureus*. 2025;17(5):e84337. doi:[10.7759/cureus.84337](https://doi.org/10.7759/cureus.84337).
 19. Dutra BAL, Wilson SE. Topical losartan in corneal scarring fibrosis: pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2025;41(5):232–6. doi:[10.1089/jop.2024.0200](https://doi.org/10.1089/jop.2024.0200).
 20. Abdelghaffar M, Guell JL, Moura-Coelho N. Topical losartan in corneal wound healing: clinical outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2025;263(4):925–34. doi:[10.1007/s00417-024-06710-8](https://doi.org/10.1007/s00417-024-06710-8).
 21. Dutra BAL, Drew-Bear LE, Herretes SP, Arroyo D, de Oliveira RC, Santhiago MR, et al. Topical losartan for viral-induced corneal scarring: case series. *Case Rep Ophthalmol*. 2025;16(1):281–9. doi:[10.1159/000545215](https://doi.org/10.1159/000545215).
 22. Fawad A, Muzaffar W, Anjum U, Amer MN. Effect of 0.8 mg/mL losartan on corneal opacities: clinical observation. *Pak J Med Sci*. 2025;41(3):926–8. doi:[10.12669/pjms.41.3.11237](https://doi.org/10.12669/pjms.41.3.11237).
 23. Villabona-Martinez V, Dutra BAL, Wilson SE. Animal studies of topical losartan for corneal fibrosis: experimental evidence. *Biomed Pharmacother*. 2025;183:117857. doi:[10.1016/j.biopha.2025.117857](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117857).
 24. Sanie-Jahromi F, Khademi B, Owji N. Effect of enalapril and losartan on the expression of genes involved in inflammation, fibrogenesis, and apoptosis in orbital fibroblasts of Graves' ophthalmopathy. *BMC Res Notes*. 2025;18:454. doi:[10.1186/s13104-025-07419-5](https://doi.org/10.1186/s13104-025-07419-5).
 25. Burgos-Blasco B, Moloney G. Topical losartan for corneal fibrosis: densitometry analysis. *Cornea*. 2024 Dec 13. doi:[10.1097/ICO.0000000000003783](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003783).
 26. Ramaswamy A, Bhargava P, Gota V, Srinivas S, Sultana N, Mandavkar S, et al. Losartan plus FOLFIRINOX in pancreatic cancer: a phase II clinical trial. *Cancer*. 2025;131(13):e35945. doi:[10.1002/cnccr.35945](https://doi.org/10.1002/cnccr.35945).
 27. Massimino L, Solitano V, Ungaro F. Repurposing losartan for fibrostenosing Crohn's disease: a translational perspective. *J Crohns Colitis*. 2025;19(8):jjaf147. doi:[10.1093/ecco-jcc/jjaf147](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaf147).
 28. Avasthi D, Zerilli N, Shaikh F, Jamil T, Ishtiaq D, Avasthi S. Losartan in portal hypertension and cirrhosis: clinical evaluation. *Cureus*. 2025;17(5):e83309. doi:[10.7759/cureus.83309](https://doi.org/10.7759/cureus.83309).
 29. Hussein AA, Aldosari BN, Zaki RM, Afzal O, Ali AA, Aboud HM, Ahmed YM, Naguib DM. Repurposing losartan potassium against rheumatoid arthritis via transdermally-delivered leciplexes: accentuated efficacy through modulation of angiotensin II/AT1R/AT2R axis. *Int J Pharm X*. 2025;10:100354. doi:[10.1016/j.ijpx.2025.100354](https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2025.100354).
 30. Joseph J, Murray A, Truong K, Tatian A. Angiotensin receptor antagonists in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: therapeutic potential. *Australas J Dermatol*. 2025. doi:[10.1111/ajd.14594](https://doi.org/10.1111/ajd.14594).
 31. Farokh Forghani S, Ahmadi F, Moghimi HR, Naderi Gharahgheshlagh S, Hedayatyanfard K, Montazer F, et al. Losartan in situ forming gel for hypertrophic scars: formulation and evaluation. *Aesthetic Plast Surg*. 2025;49(1):356–66. doi:[10.1007/s00266-024-04385-4](https://doi.org/10.1007/s00266-024-04385-4).
 32. Pontes RB, Lopes PR, Colombari DSA, de Paula PM, Colombari E, Andrade CAF, et al. Antihypertensive effects of ATZ and losartan in L-NAME hypertensive rats. *Auton Neurosci*. 2025;262:103359. doi:[10.1016/j.autneu.2025.103359](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103359).
 33. Albash R, Hassan M, Agiba AM, Mohamed HW, Hassan MS, Ali RM, Shalabi YE, Omran HMA, Eltabeeb MA, Alamoudi JA, Saleh A, Kassem AB, Elmahboub Y. Advanced vaginal nanodelivery of losartan potassium via PEGylated zein nanoparticles for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmaceutics*. 2025;17(10):1344. doi:[10.3390/pharmaceutics17101344](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17101344).
 34. Kazempour M, Hashemnia M, Nikousefat Z, Alagha BB. Modulation of cutaneous wound healing by losartan: a focus on MCP-1 activity and collagen synthesis. *Tissue Cell*. 2025;97:103079. doi:[10.1016/j.tice.2025.103079](https://doi.org/10.1016/j.tice.2025.103079).
 35. Ok M, Aydin M, Surucu S, Urer HN, Cerci MH, Yilmaz M, et al. The promising potential of intra-articular losartan combined with scaffold implantation for osteochondral repair. *J Exp Orthop*. 2025;12(4):e70451. doi:[10.1002/jeo2.70451](https://doi.org/10.1002/jeo2.70451).
 36. Callaway KK, Donohue JM, Roberts ET, Good CB, Sabik LM, Suda KJ. Prescriber-level responses to valsartan, irbesartan, and losartan recalls. *Med Care*. 2025;63(11):875–83. doi:[10.1097/MLR.0000000000002209](https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000002209).
 37. Beaudoin L, Meni Battaglia L, Martin SM, Toledo I, Balestracci A. Effect of losartan on uric acid

Розділ 1. Природничі науки в медицині
Section 1. Natural sciences in medicine

- metabolism in children with proteinuric kidney disease: crossover randomized controlled clinical trial. *Pediatr Nephrol.* 2025;40(11):3495–503. doi:[10.1007/s00467-025-06754-w](https://doi.org/10.1007/s00467-025-06754-w).
38. Teke S, Bayrak G, Ak E, Korkmaz AC, Yilmaz SN, Delibas A. Assessment of protective effect of losartan against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2025;398(11):15351–62. doi:[10.1007/s00210-025-04150-7](https://doi.org/10.1007/s00210-025-04150-7).
39. Schwartz KS, Jalal DI, Stanhewicz AE. Losartan improves endothelial function post-preeclampsia: randomized controlled trial. *Am J Hypertens.* 2025;38(7):459–66. doi:[10.1093/ajh/hpaf033](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaf033).
40. Cornelissen G, Watanabe Y, Beaty LA, Otsuka K. Toward a personalized chronotherapy of blood pressure: lessons from losartan. *Biomed J.* 2025;48(5):100849. doi:[10.1016/j.bj.2025.100849](https://doi.org/10.1016/j.bj.2025.100849).
41. Rucker-Joerg IE, Cardona-Munoz EG, Padilla-Padilla FG, Suarez-Otero R, Romero-Antonio Y, Canales-Vazquez E, et al. Losartan combinations in hypertension: clinical outcomes and perspectives. *Cardiol Ther.* 2025;14(2):231–47. doi:[10.1007/s40119-025-00407-7](https://doi.org/10.1007/s40119-025-00407-7).
42. Yuan L, Tang M, Liao S, Xiang D, Liu T, Wang Y. Losartan-associated toothache: a hypothesis-generating case report. *Front Pharmacol.* 2025;16:1679182. doi:[10.3389/fphar.2025.1679182](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1679182)
43. Uprety N, Bhandari B, Dhungana V, Neupane S, Acharya S. Amlodipine and losartan overdose: case report. *Clin Case Rep.* 2025;13(4):e70457. doi:[10.1002/ccr3.70457](https://doi.org/10.1002/ccr3.70457).
44. Duodu P, Aiad M, Deeb M, Jan M, Khalil D, Wilson M. Angioedema after adding empagliflozin to losartan: case report. *Cureus.* 2025;17(1):e78033. doi:[10.7759/cureus.78033](https://doi.org/10.7759/cureus.78033).