

Современные подходы к лечению нефрогенной анемии

Dr. Valeriy Shilo

B. Braun Avitum Russland

**Department of Nephrology Moscow State
University for Medicine and Dentistry**

2015 September 15 St. Petersburg



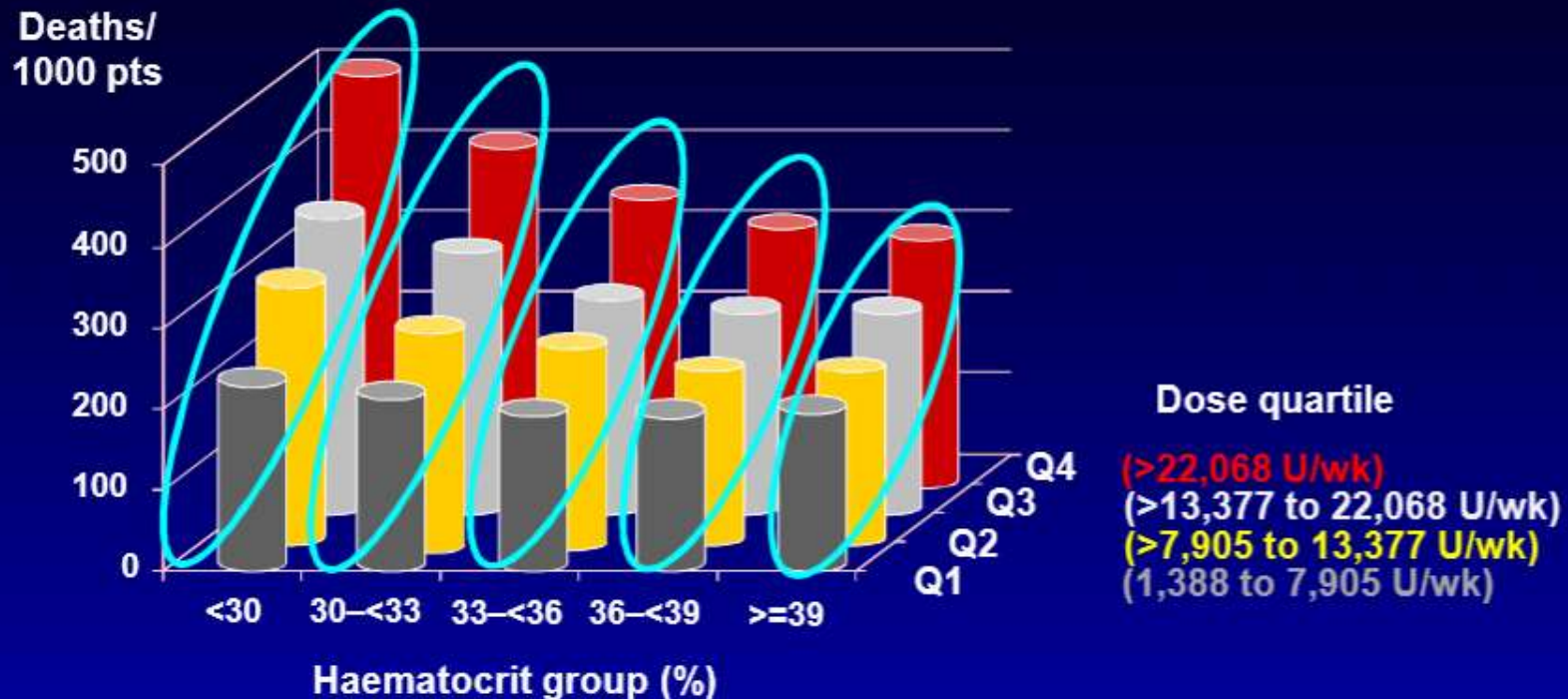
B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Что в фокусе в 2015?

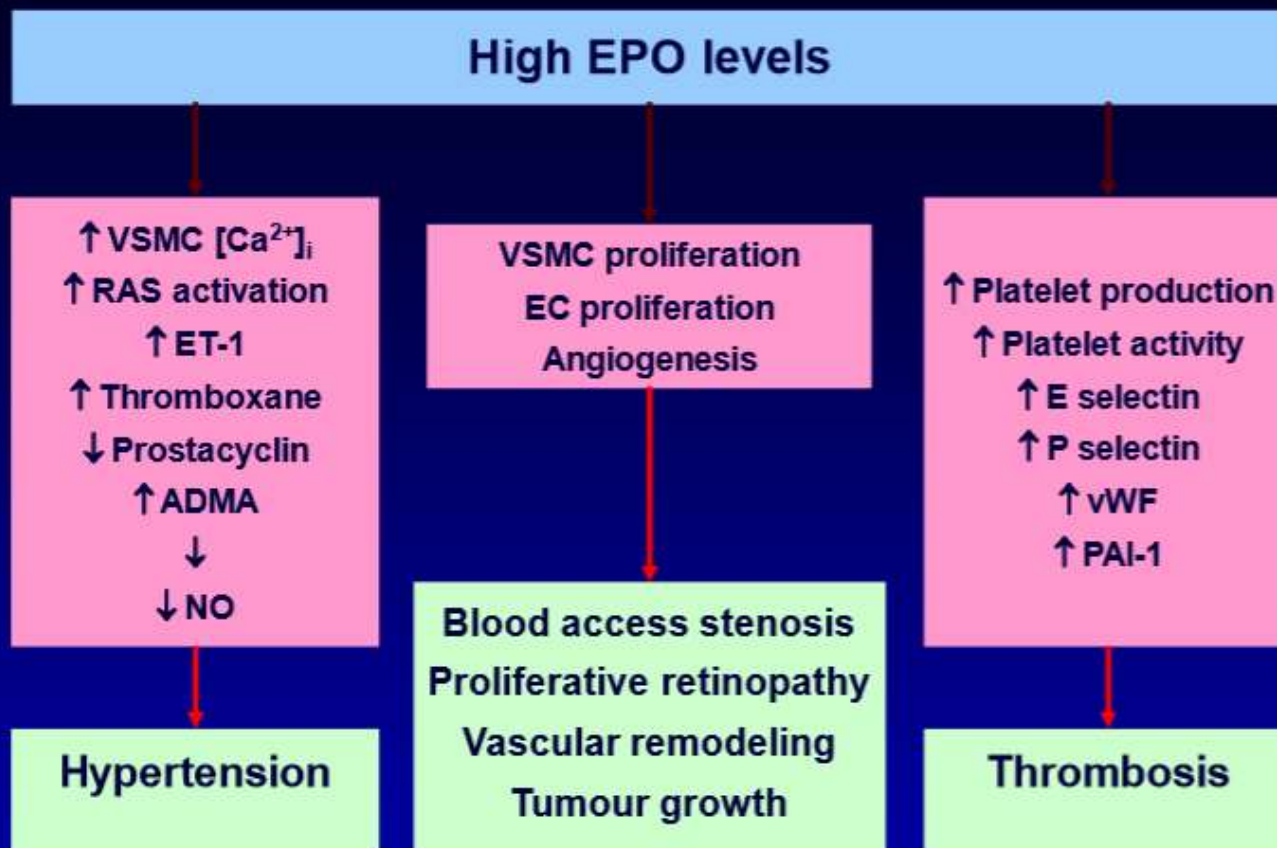
- Целевой уровень гемоглобина и возможности его индивидуализации
- Возможности оптимизации диализной программы и связанных с диализом факторов в коррекции анемии
- Снижение дозы ЭПО, прекращение эскалации дозы ЭПО свыше 100% от первоначальной
- Увеличение использования в/в железа. Новые способы доставки железа
- Расширение практики применения продленных стимуляторов эритропоэза
- Ингибиторы пролил гидралазы HIF

Высокие дозы ЭПО увеличивают риски

Unadjusted 1-year mortality rates by haematocrit according to epoetin dose quartile



ЗПО воздействует не только на эритропоэз



Vaziri ND & Zhou X. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1082–1088.

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY



kidney

INTERNATIONAL
supplements

KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease



KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

KDIGO 2012

Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease



- При необходимости лечения анемии сначала Fe, затем ЭСП
 - Баланс эффект/риски
 - Ферритин ≤ 500 ; TSAT $\leq 30\%$
- ЭСП с осторожностью при новообразованиях и ОНМК
- Целевой Hb
 - Избегать < 90 г/л и > 130 г/л
 - Поддерживать 90-115 г/л
- Индивидуализация (КЖ)
- Избегать быстрого наращивания доз ЭСП

Выбор ЭСП
Эффективность
Безопасность
Удобство применения
Стоимость

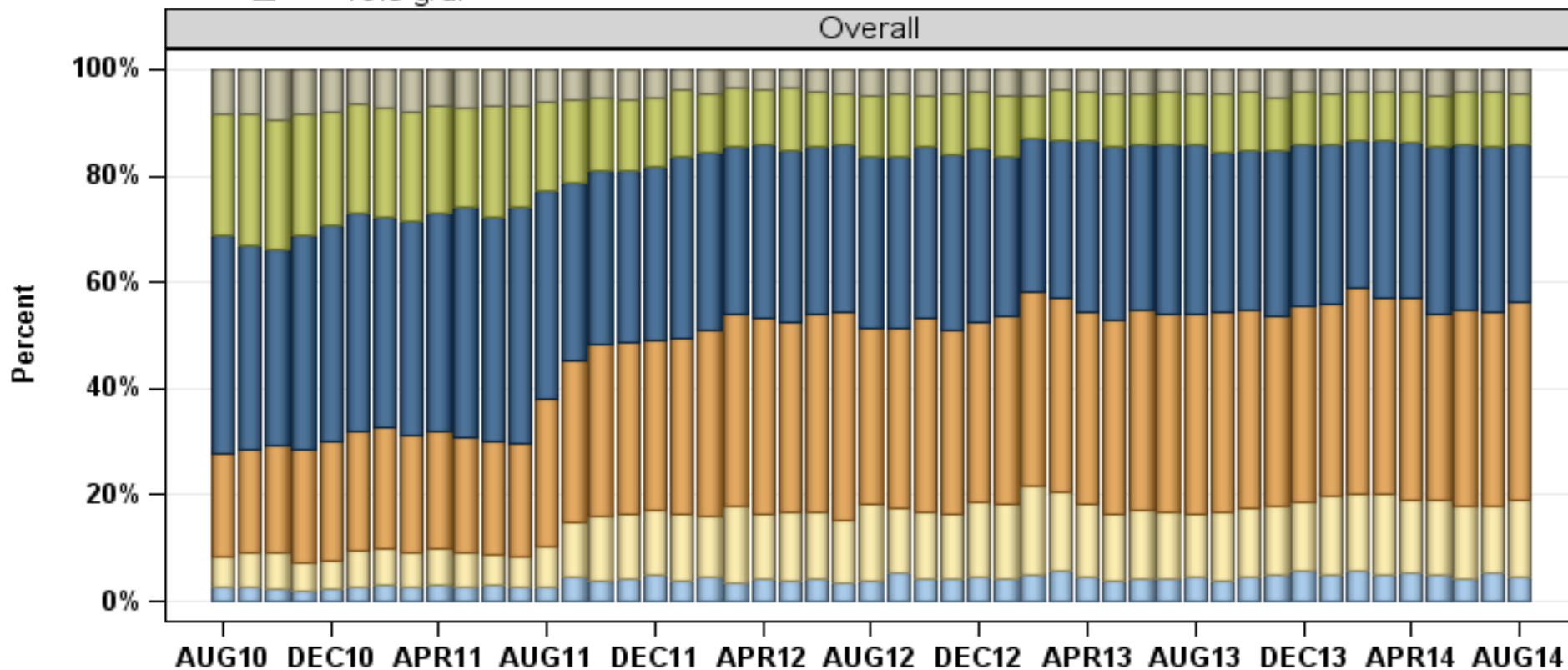
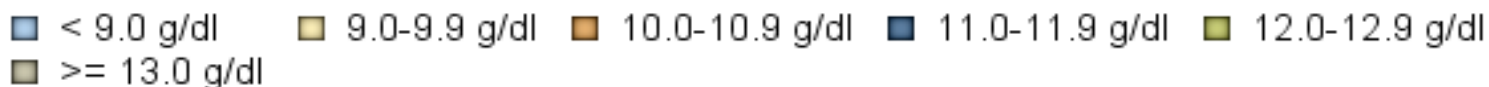
Российские национальные рекомендации (проект) : целевой уровень гемоглобина

• **Рекомендации:**

- *С учетом состава и характеристики больных в РФ, целевой уровень гемоглобина для всех пациентов с ХБП рекомендован в диапазоне 10-12 г/дл.*
- *Приближаться к верхней границе рекомендовано:*
 - *у пациентов низкого риска (молодых, относительно сохранных),*
 - *пациентов со стенокардией и другими проявлениями ИБС, у которых снижение уровня гемоглобина приводит к усилению симптомов ишемии, а также*
 - *пациентов, демонстрирующих улучшение качества жизни при более высоких значениях гемоглобина.*
- *У пациентов высокого риска, особенно больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, неишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, применять ССЭ следует осторожностью. У таких больных уровень гемоглобина должен приближаться к нижней границе целевого диапазона.*
- *У всех взрослых пациентов не рекомендовано применять ССЭ для умышленного повышения уровня гемоглобина >13 г/дл*

Hemoglobin (most recent), categories

National sample



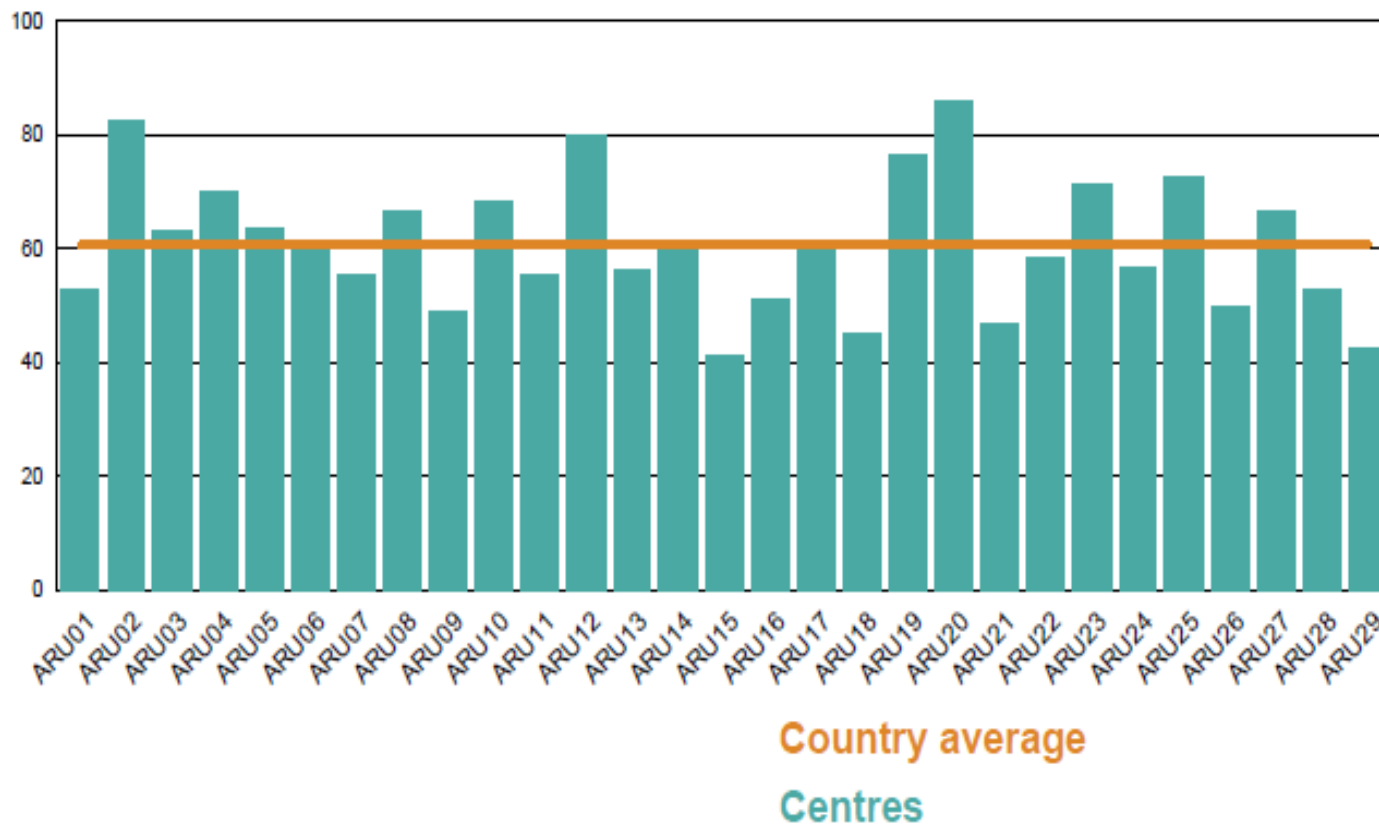
Most recent (single) monthly value

Facility sample transitioned from DOPPS 4 to 5 in Jan-Apr 2012 (see "Study Sample and Methods").

Source: US-DOPPS Practice Monitor, February 2015; <http://www.dopps.org/DPM>

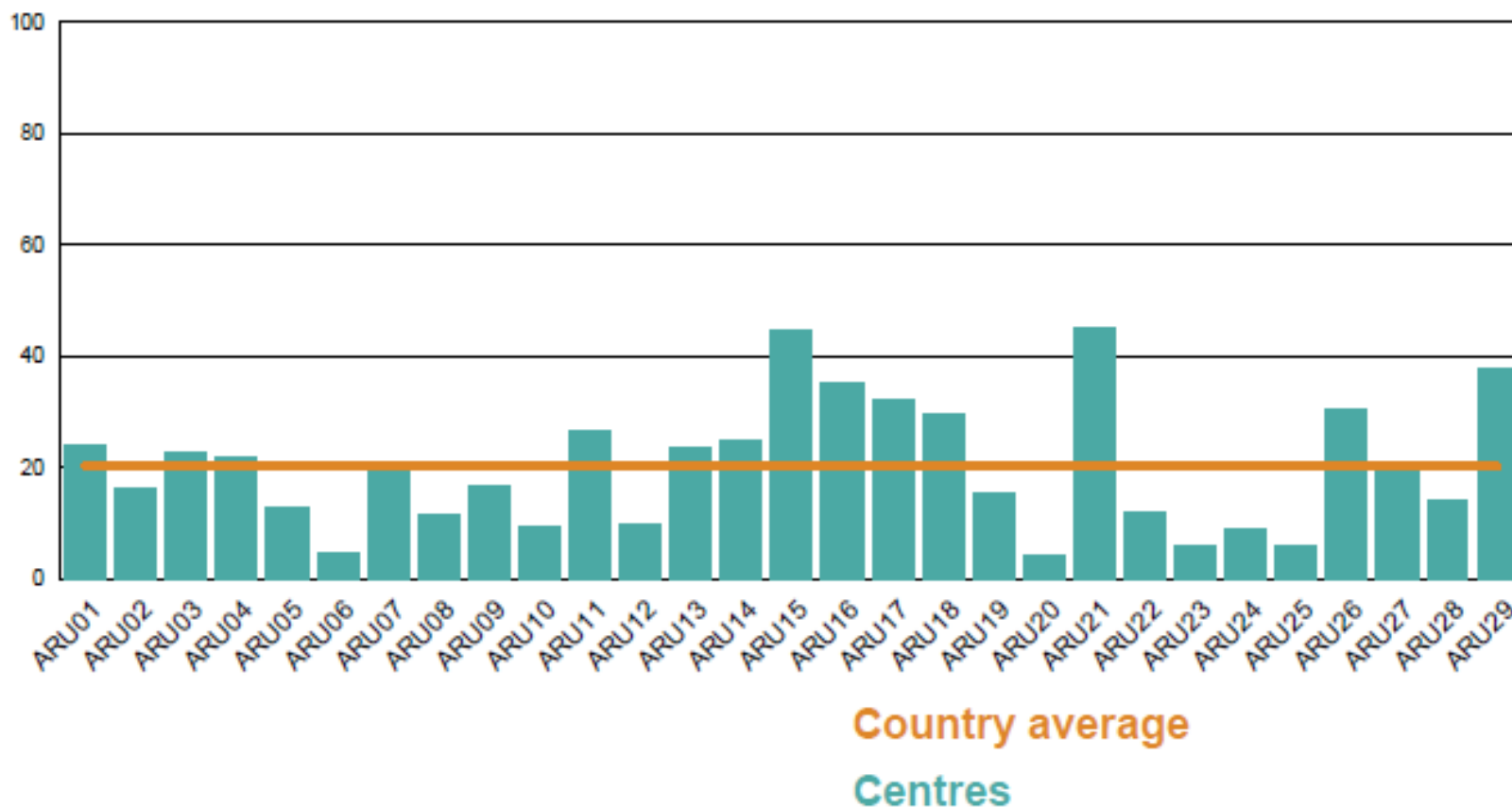
Hemoglobin

$\geq 10 \leq 12$ g/dl ($\geq 6.2 \leq 7.4$ mmol/l)



Hemoglobin

< 10 g/dl (< 6.2 mmol/l)



Доза ЭПО и факторы диализа: правда и мифы

Факторы, увеличивающие эффективность ЕРО

- ПД по сравнению с ГД
- Адекватная доза диализа (Kt/V)
- Конвективная терапия (ГДФ)
- Подкожный путь введения ЕРО α/β
- Ультрачистый диализат
- Ежедневный ГД/ГДФ
- Снижение кровопотери
- Терапия антиоксидантами
- Протокол лечения анемии

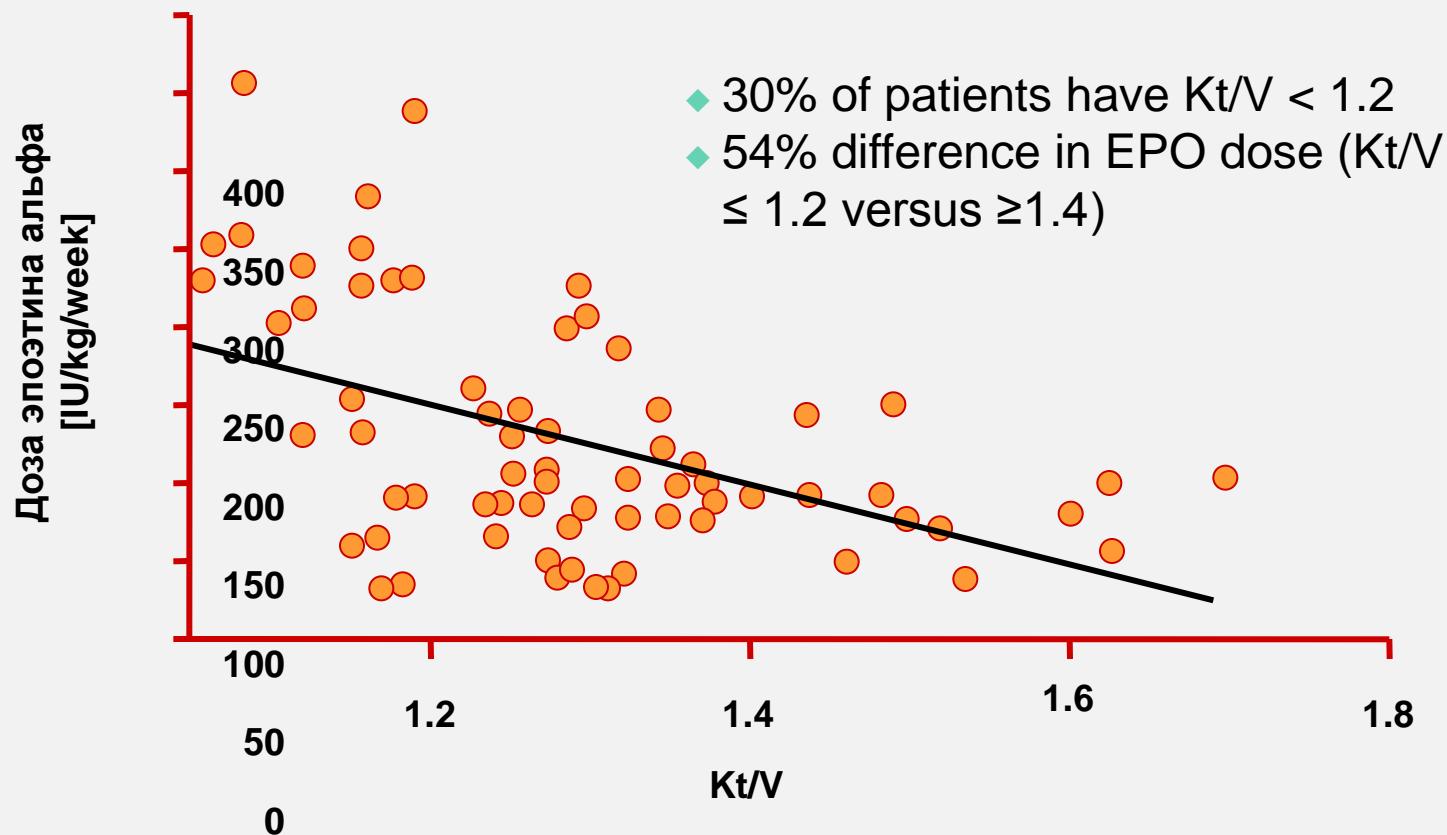
Факторы, снижающие эффективность ЕРО

- Уремические токсины, неадекватный диализ
- Дефицит железа
- Лечение иАПФ и БРА
- Оксидативный стресс
- Воспаление, ПТГ, нарушение питания...

Факторы, не влияющие на эффективность ЕРО

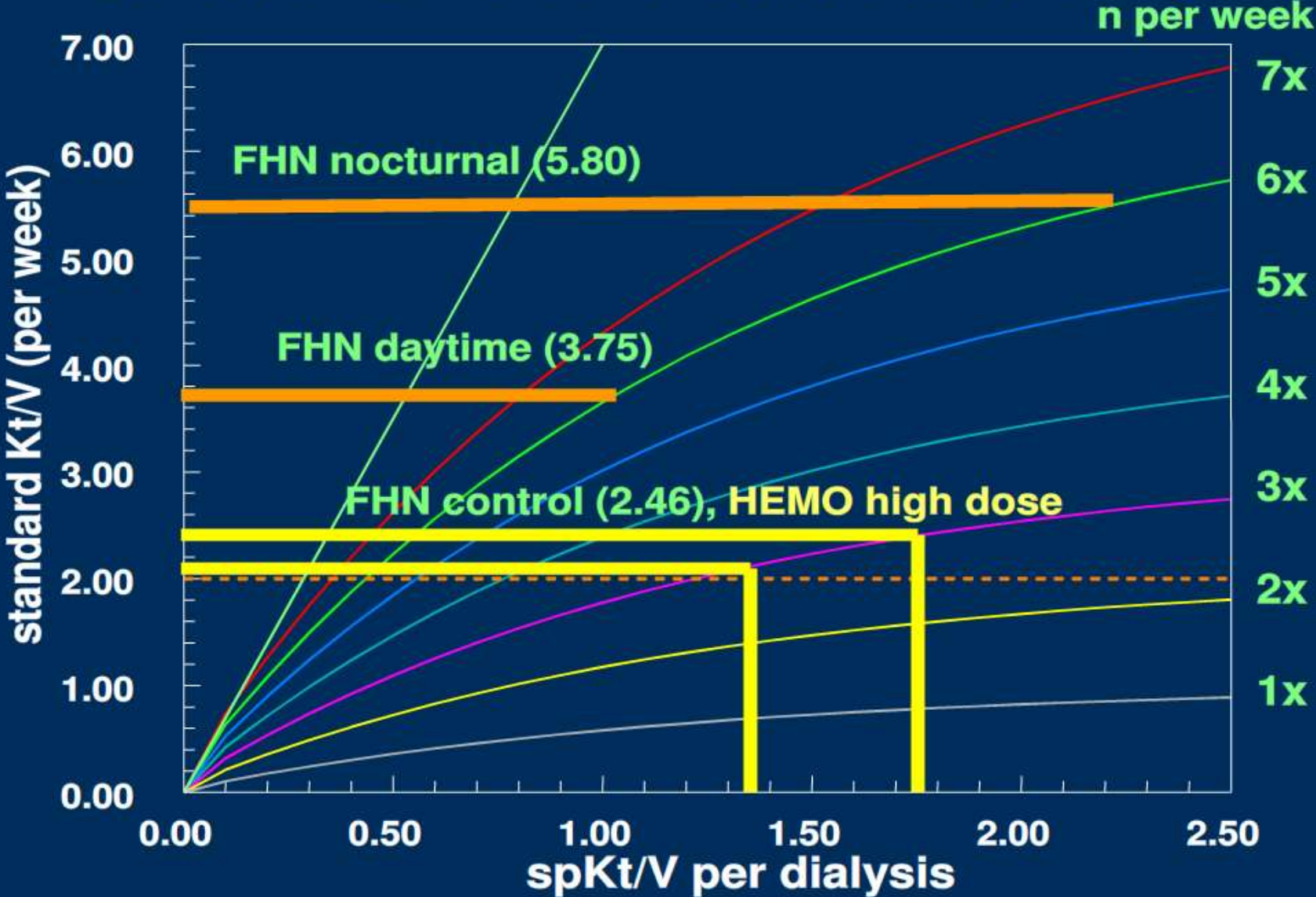
- Высоко/низкопоточные мембраны
- Биосовместимость мембраны

Адекватная доза диализа связана со снижением дозы ЭПО



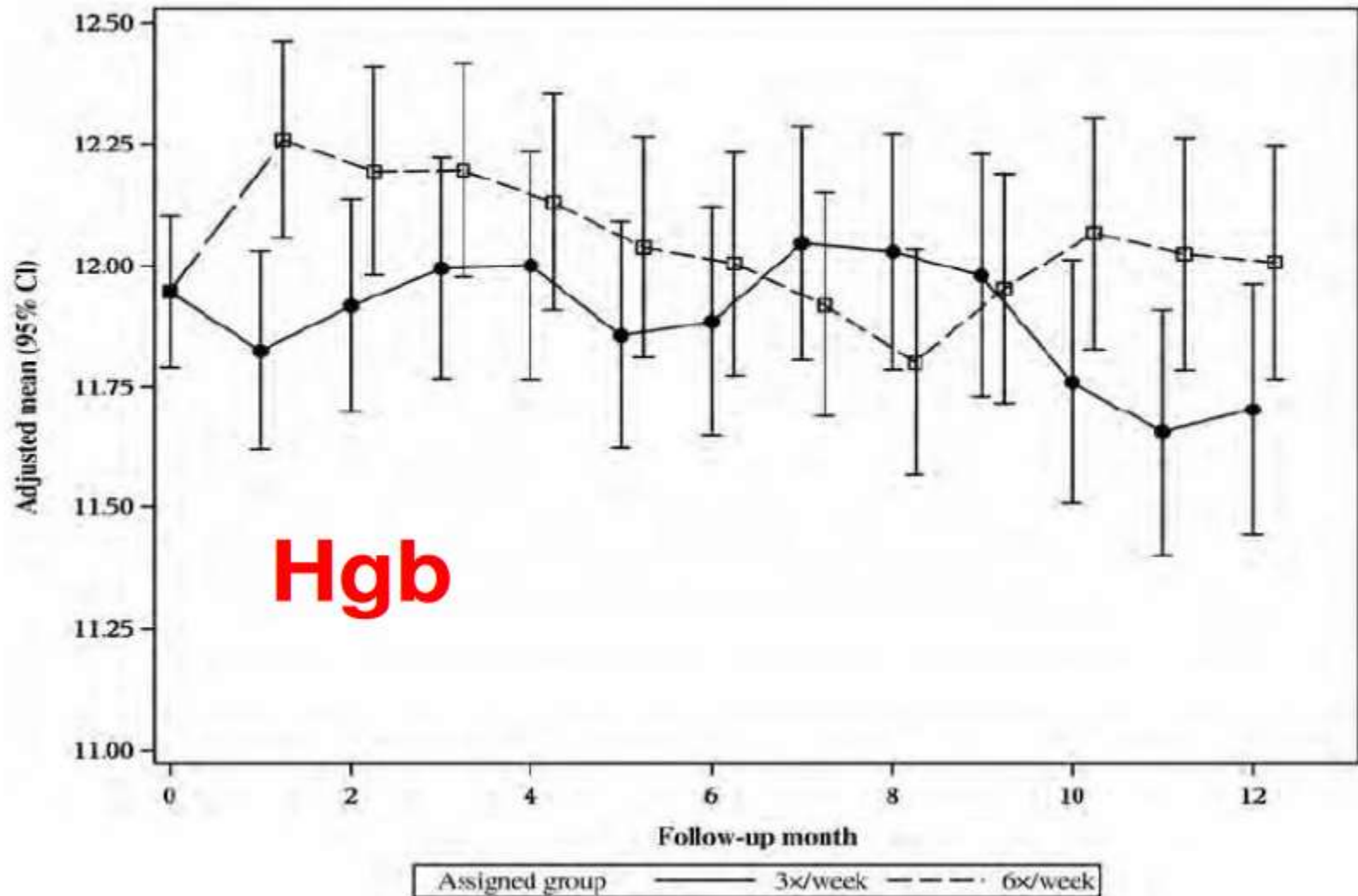
Hecking E, NDT 2004;19:100–107.
Richardson D, NDT 2002;17 Suppl 1:53–59.

Standard Kt/V: a continuous clearance equivalent



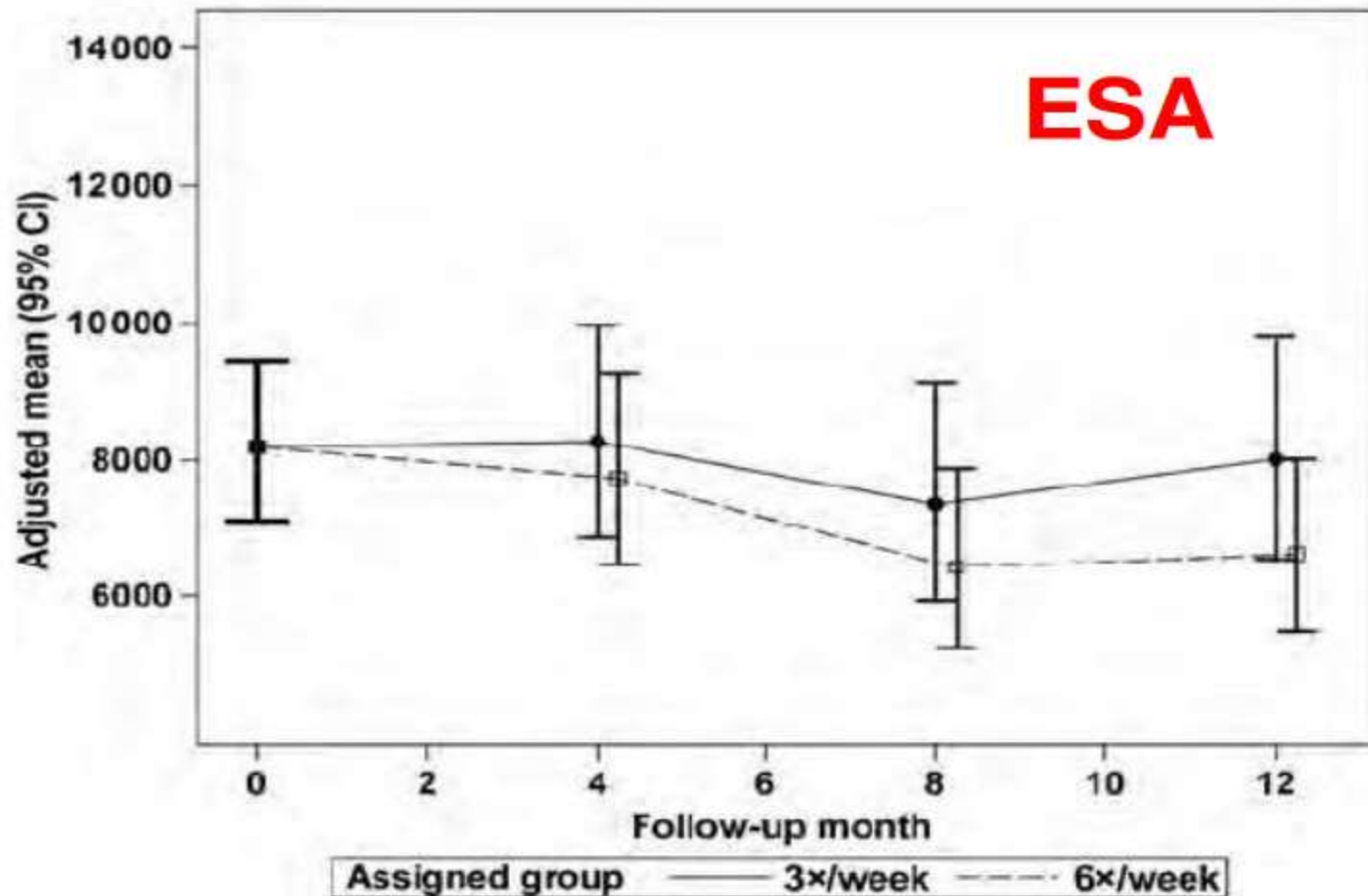
FHN daily trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



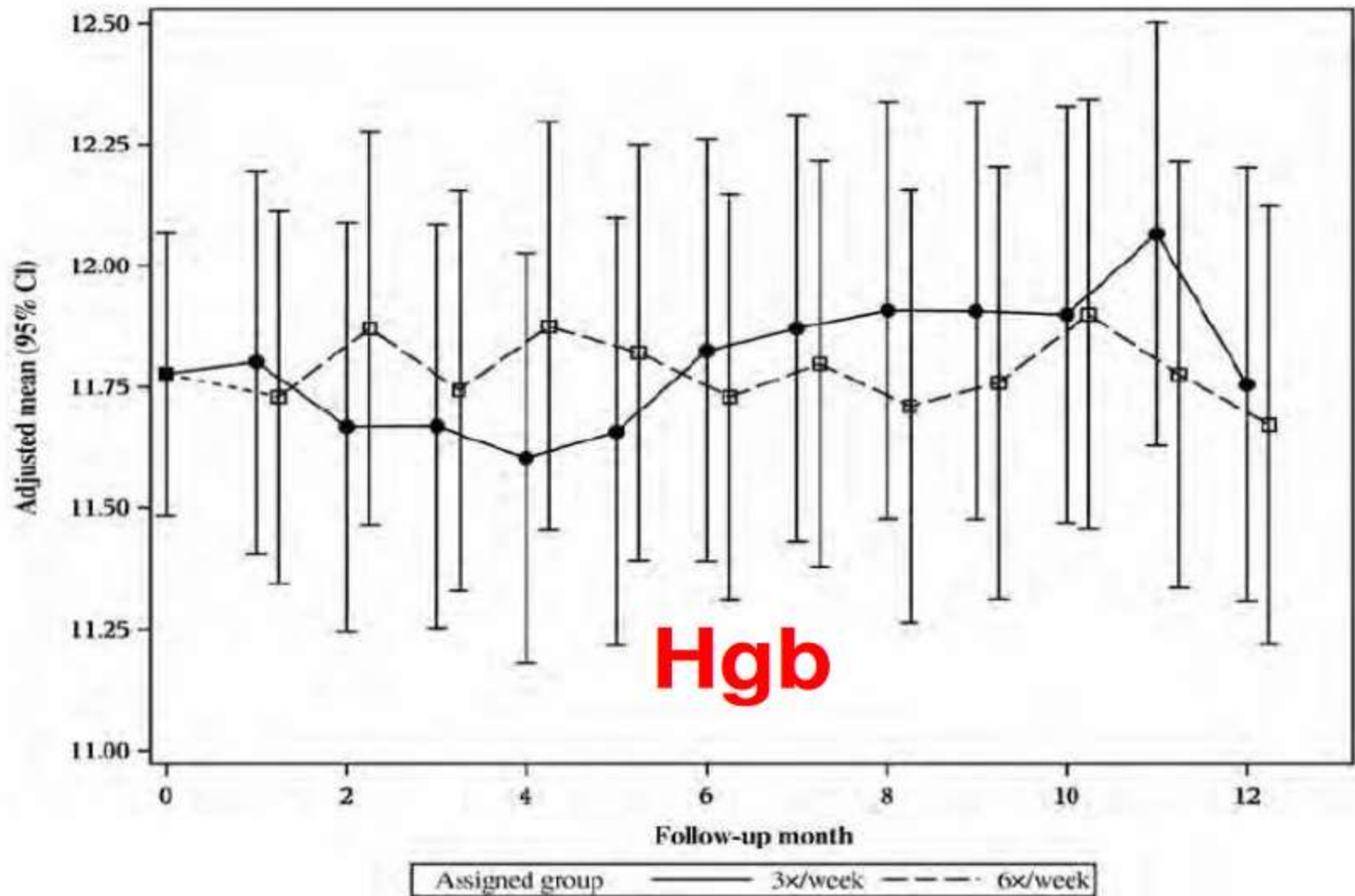
FHN daily trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



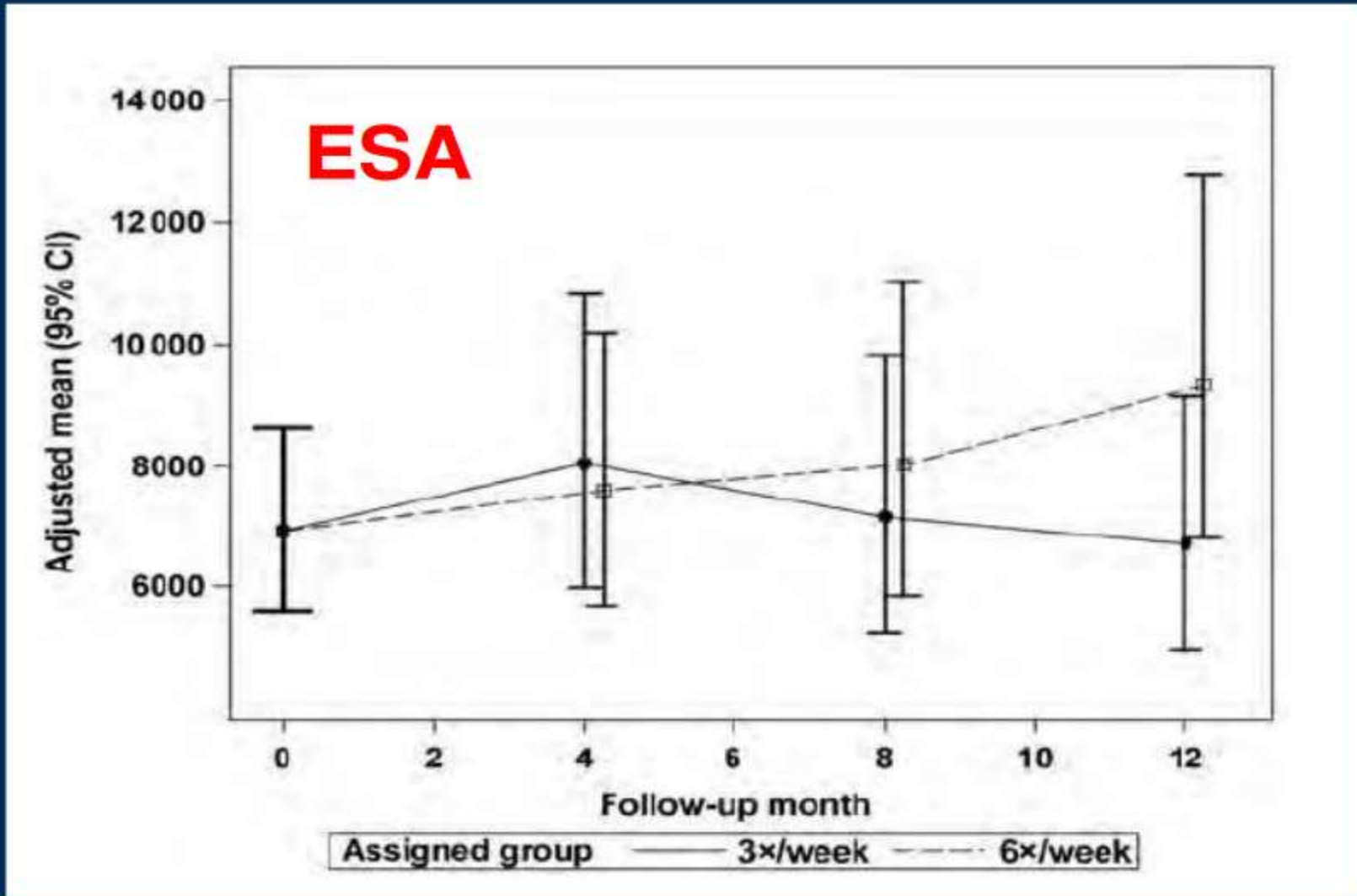
FHN nocturnal trial results: anemia

Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



FHN nocturnal trial results: anemia

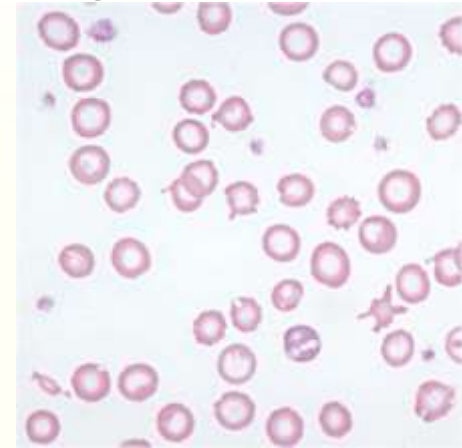
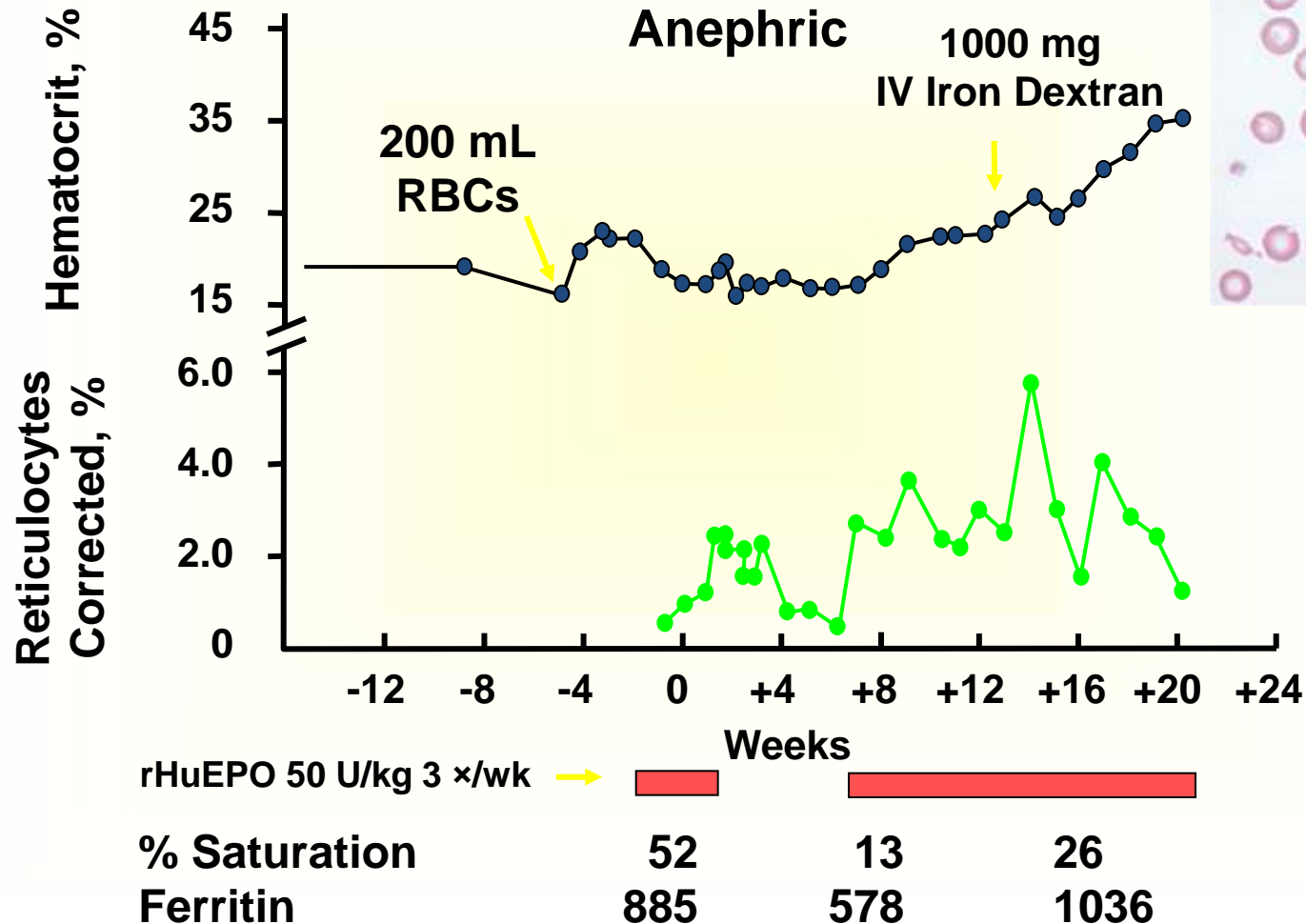
Ornt et al. NDT 2013; 28:1888-1898



Факторы резистентности к терапии анемии у больных с ХБП и их преодолимость

Легко преодолимые	Потенциально преодолимые	Непреодолимые
<p><u>Абсолютный дефицит железа</u> Дефицит вит В12 и/или фолиевой кислоты Применение БАПФ и БРА Некомплаентность</p>	<p><u>Инфекция/воспаление</u> <u>Неадекватный диализ</u> Гемолиз Кровопотери Гиперпаратиреоз Высокие уровни ЩФ Злокачественное новообразование PRCA Нарушение питания Наличие ЦВК (В.Ю.)</p>	<p>Гемоглобинопатии Костномозговые нарушения</p>

Лимитированный Fe²⁺ эритропоэз



Целевые значения параметров железа

Рекомендации

Параметр	Оптимально	Допустимо
◆ Ферритин [мкг/л]	200–500	100–800
◆ Насыщение трансферрина [%]	30	20–50
◆ Число гипохромных эритроцитов [%]	< 2.5	< 10

Iron Deficiency is Common in CKD 3, 4, and 5. Iron Parameters in Anemic CKD Stage 4-5 pts naïve to IV Iron and ESA

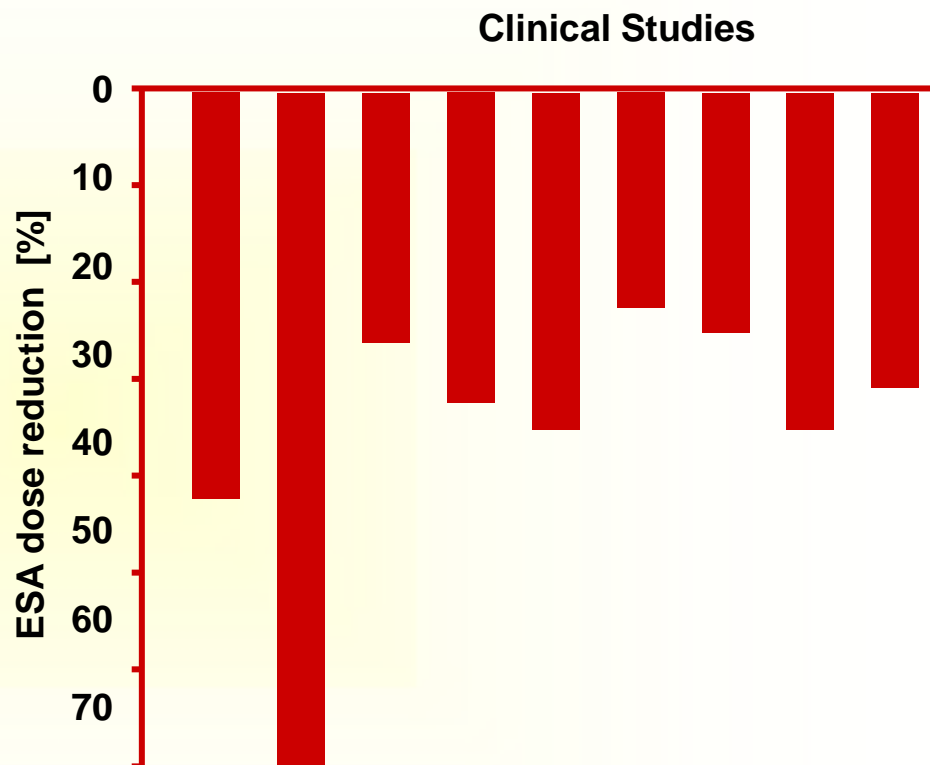
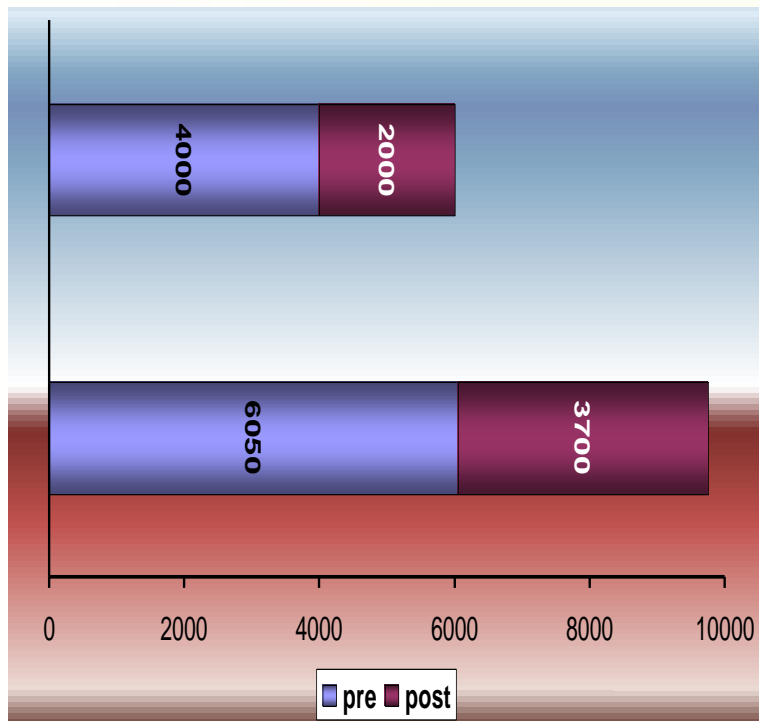
Baseline Data N=100	Median	Interquartile Range (IQR)
Ferritin (ng/ml)	176	79 – 300 ng/ml
TSAT (%)	23%	13 – 30 %

48% of patients had no stainable Iron in their Bone Marrow

IV iron response seen in 63% of iron-deplete and 30% of iron-replete pts.
No Ferritin or TSAT cut-off could predicted the response to IV iron.

**A lot of CKD patients become iron deficient, likely
due to chronically elevated Hepcidin levels**

Внутривенное железо уменьшает потребность в ЭПО на диализе и при ХБП 3-4



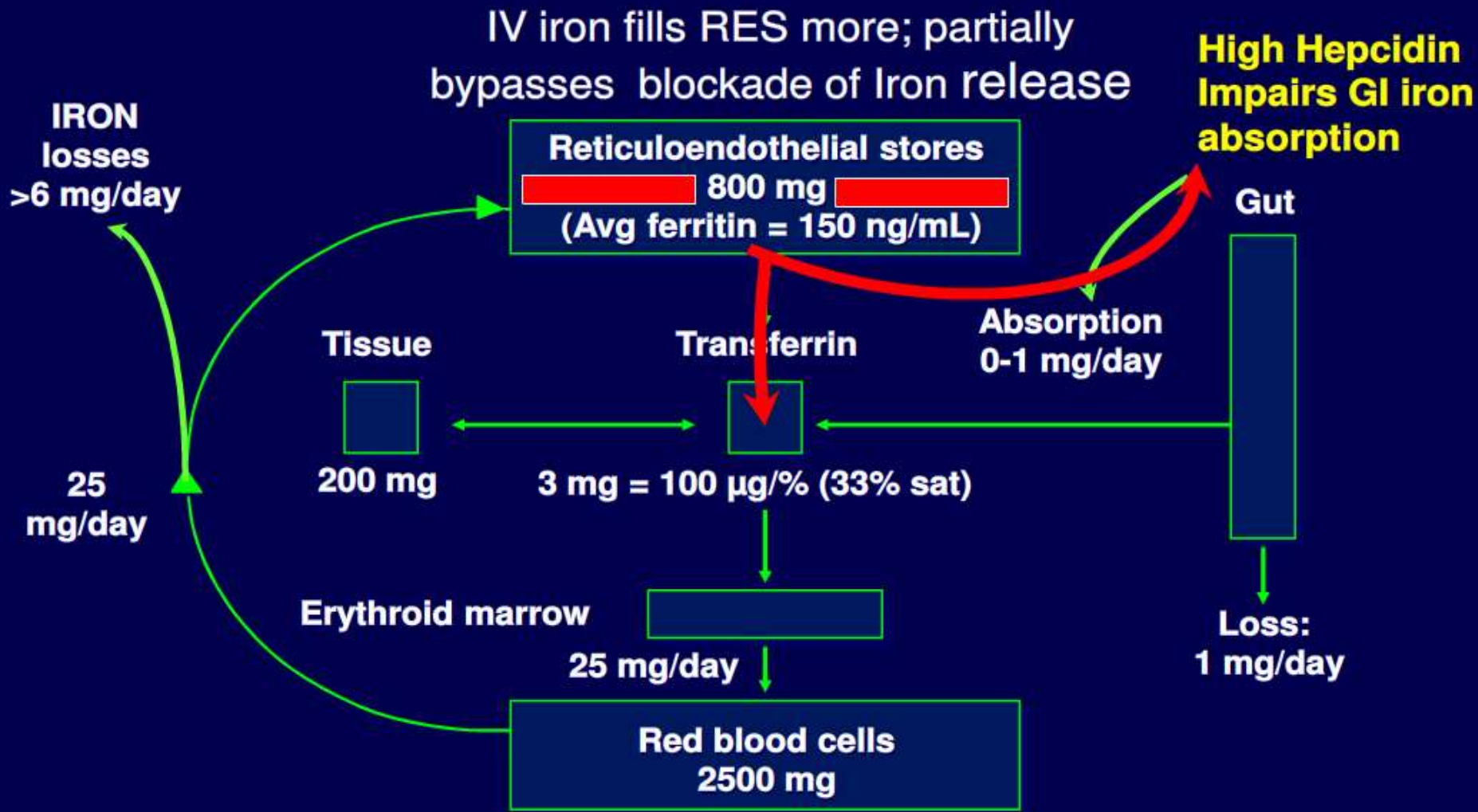
Bhandari et al J Clinical Pharm and Therap 1998
Bhandari et al Haematology 1998

Sunder-Plassmann, Hörl, Clin Nephrol 1997
Biesenbach et al., Nieren und Hochdruckkrankheiten 2002
Chang et al., Clin Nephrol 2002
Mitsuika et al., Clin Exp Nephrol 2001
Kato et al., Nephron 2001

Препараты внутривенного железа

Препараты железа	Конц. Железа (мг/мл)	Сод. ампулы (Мл)	Макс. доза (мг)	Время введения макс. дозы	Тестовая доза
Железа сахарат: <i>венофер*</i>	20	5	500	4	–
<i>ликфер*</i> <i>аргефер*</i>	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
Железа III гидроксид полимальтозного комплекса <i>(феринжект)*</i>	50	2-10	1000 (15 мг/кг)	0,25 (15 мин)	–
Низкомолекулярный декстран железа <i>(космофер)*</i>	50	2	>1000/до 3г (20мг/кг)	4-6	+
Наночастицы оксида железа, Покрытые полусинт. углеводом <i>(ферумокситол)</i>	30	1	510 (7 мг/кг)	~ 20 сек	–
Комплекс железо-изомальтозид <i>(монофер)*</i>	100	1-10	>1000 (20мг/кг)	1	–

Как работает в/в железо на ГД?



Высокие дозы железа повышают риски

Infection Risk

High (>200 mg/mo.) vs. low dose iron (reference)

	Hospitalized for Infection	Infection-Related Death	Infection-Related Hospitalization or Death
Unadjusted HR	1.37 (1.33 to 1.40)	1.43 (1.32 to 1.55)	1.37 (1.34 to 1.40)
Adjusted HR	1.05 (1.02 to 1.07)	1.08 (0.99 to 1.19)	1.05 (1.02 to 1.08)
Adjusted RD/1000 person-yr	12.1 (5.7 to 18.8)	1.2 (-0.74 to 2.8)	13.0 (6.2 to 19.5)

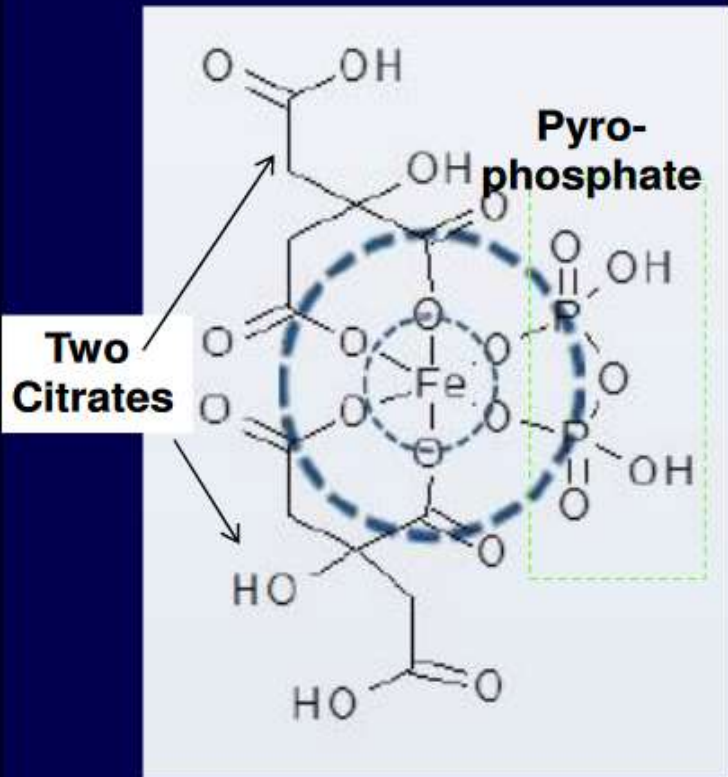
Высокие дозы железа повышают риски

Cardiovascular Risk

Bolus vs. maintenance iron (reference) –
cardiovascular outcomes (same cohort as before)

	Myocardial Infarction (n=6,078)	Stroke (n=8,618)	CV Death (n=12,584)	Composite (n=25,350)
Unadjusted HR	1.14 (1.06, 1.23)	1.27 (1.19, 1.35)	1.37 (1.30, 1.44)	1.30 (1.25, 1.34)
Adjusted HR	0.98 (0.90, 1.06)	1.05 (0.98, 1.12)	1.02 (0.96, 1.07)	1.03 (0.99, 1.07)
Adjusted RD/1000 person-yr	-0.82 (-3.9, 2.2)	2.5 (-1.6, 6.2)	0.90 (-3.2, 4.7)	3.7 (-2.4, 9.9)

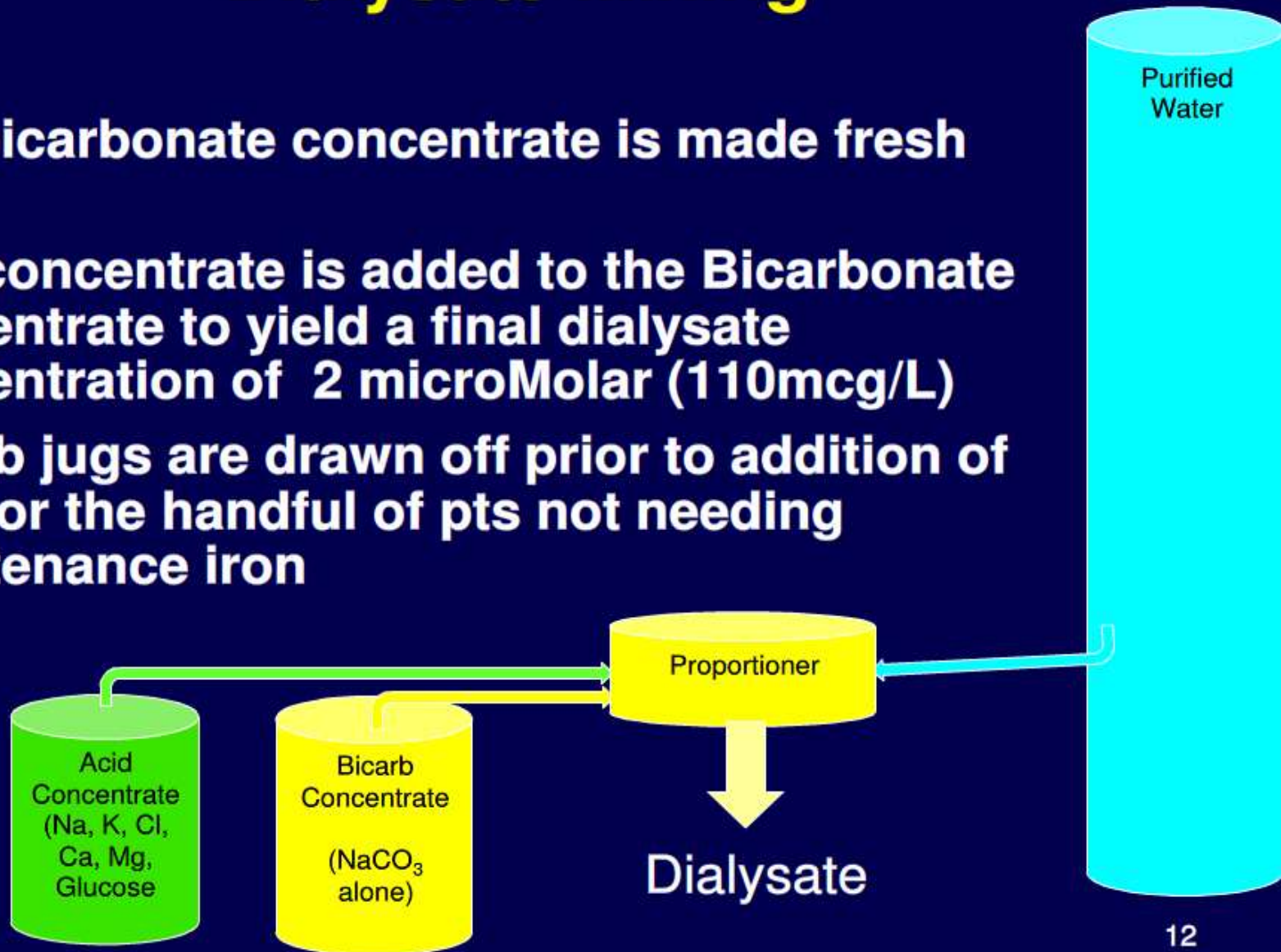
Soluble Ferric Pyrophosphate (SFP) $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$



- An Iron Salt; MW ~1300, does not contain carbohydrate moieties
- Very soluble in water, bicarbonate concentrate, and dialysate.
- SFP iron is very tightly complexed, and therefore unlikely to release free iron
- *In vitro* and *in vivo* studies iron from SFP is rapidly transferred to human apo-transferrin
- Pyrophosphate may be beneficial; it is an inhibitor of vascular calcification

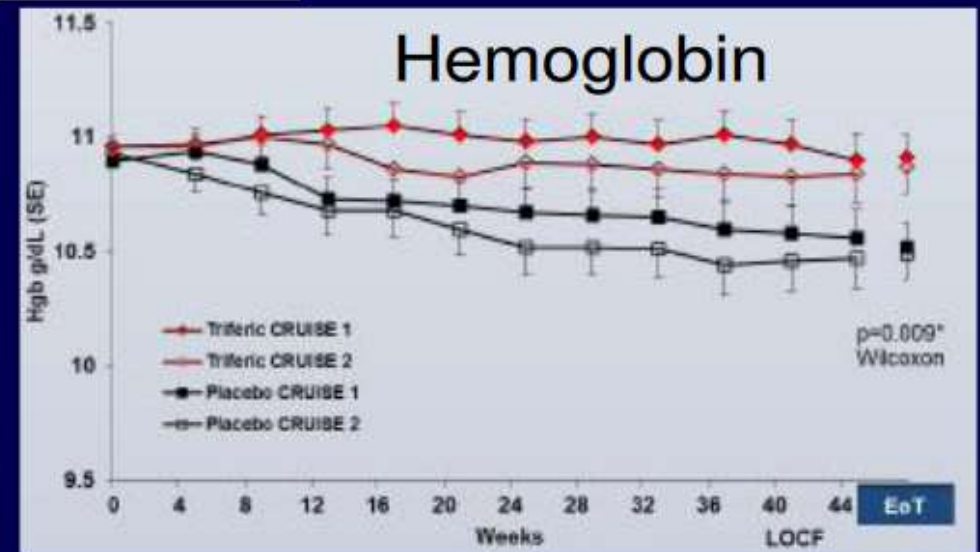
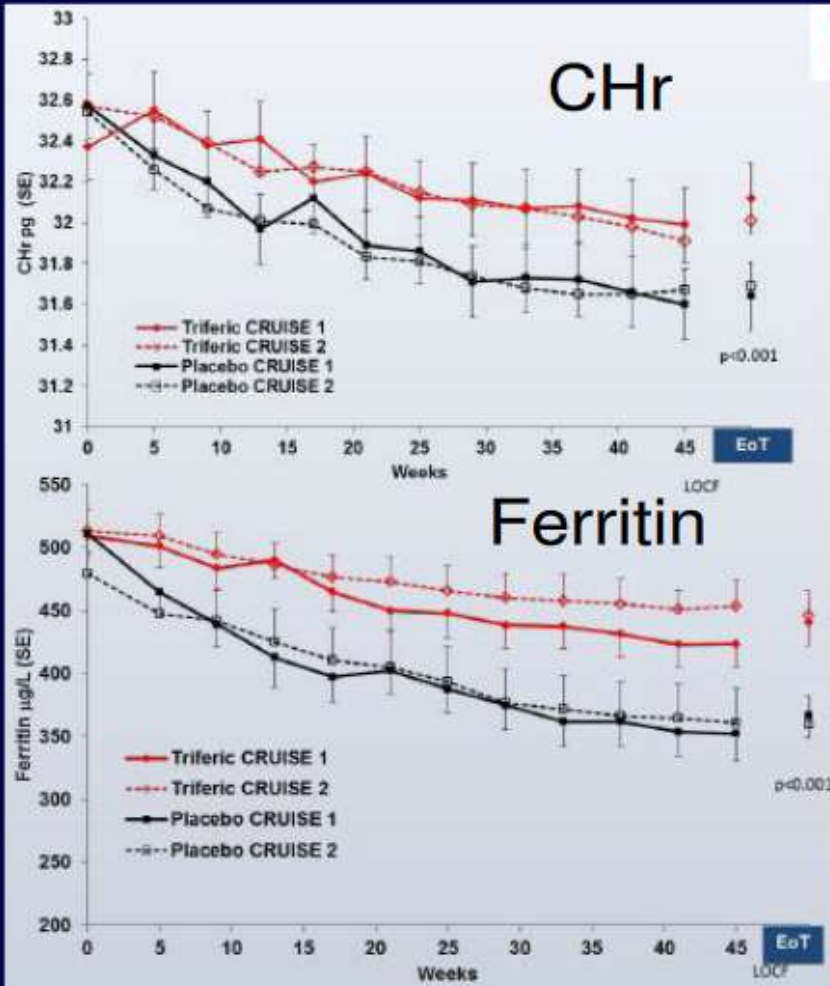
Dialysate Mixing

1. The bicarbonate concentrate is made fresh daily
2. FPP concentrate is added to the Bicarbonate concentrate to yield a final dialysate concentration of 2 microMolar (110mcg/L)
3. Bicarb jugs are drawn off prior to addition of FPP for the handful of pts not needing maintenance iron



CRUISE 1 and 2 Trials were Identical Ph3 trials each randomizing ~300 patients to FFP or placebo

FFP in RED



Фосфат-биндеры на основе солей железа

Iron-based Phosphate Binders

SucroFerric Oxyhydroxide (Velphoro)

Ferric Citrate (Zerenex)

Дефицит В12?

Nephrology 19 (2014) 164–171

Original Article

Hydroxocobalamin supplementation and erythropoiesis stimulating agent hyporesponsiveness in haemodialysis patients

JOHN P KILLEN¹ and VANESSA L BRENNINGER²

¹Department of Renal Medicine, Cairns Hospital, North Cairns, Queensland, and ²Department of Nutrition, Royal North Shore Hospital, St Leonards, New South Wales, Australia

SUMMARY AT A GLANCE

The contribution of vitamin B12 (cobalamin) deficiency towards the anaemia of dialysis patients is an under recognized problem. This study examines the effect of administration of hydroxocobalamin over 2 years to those on haemodialysis with B12 < 300 pmol/L, and reported a reduction in erythropoietin-stimulating agent requirements.

biochemical or clinical parameters.

Results: The erythropoietin dose reduced from $11\,000 \pm 7000$ (10 000) IU to 5000 ± 6000 (3000) IU per week ($P < 0.001$) with no change in Hb 116 ± 16 (117) g/L before and after 114 ± 15 (113) g/L ($P = 0.488$) hydroxocobalamin supplementation. Serum albumin rose from 35 ± 4 (35) g/L to 36 ± 4 (36) g/L ($P = 0.03$). A significant rise in red cell folate (RCF) and serum vitamin B12 levels was observed. Serum ferritin rose despite a reduction in intravenous iron usage and no significant change in c-reactive protein or transferrin saturation.

Conclusions: In HD patients with B12 < 300 pmol/L, following treatment with hydroxocobalamin there was reduced erythropoietin requirements, maintained Hb and a small but significant rise in the serum albumin. RCF may be low in haemodialysis patients with metabolic cobalamin deficiency and rises significantly after supplementation. Hydroxocobalamin supplementation may have the potential to reduce the cost of anaemia management.

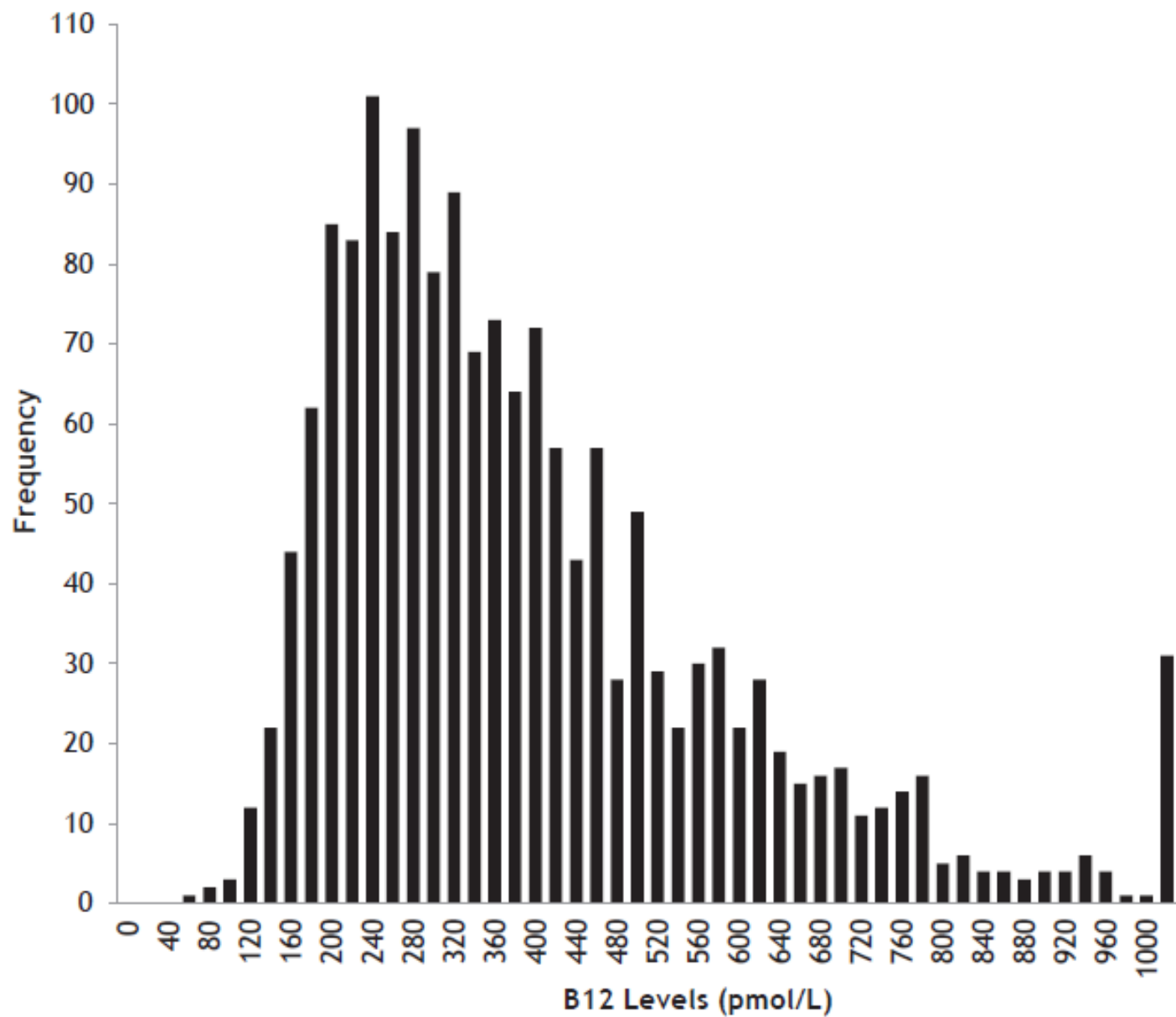


Fig. 1 Frequency of vitamin B12 levels in 1632 Australian HD patients in 2008 from the RAM database.

Результаты

Vitamin B12 supplementation

(Killen and Benninger, Nephrology 19:164-171, 2014)

Weekly 1000 mcg IM injections of hydroxycobalamin x 3; repeated if B12 levels remained below 300 pmol/L. Target Hgb was 11 – 12 g/dL.

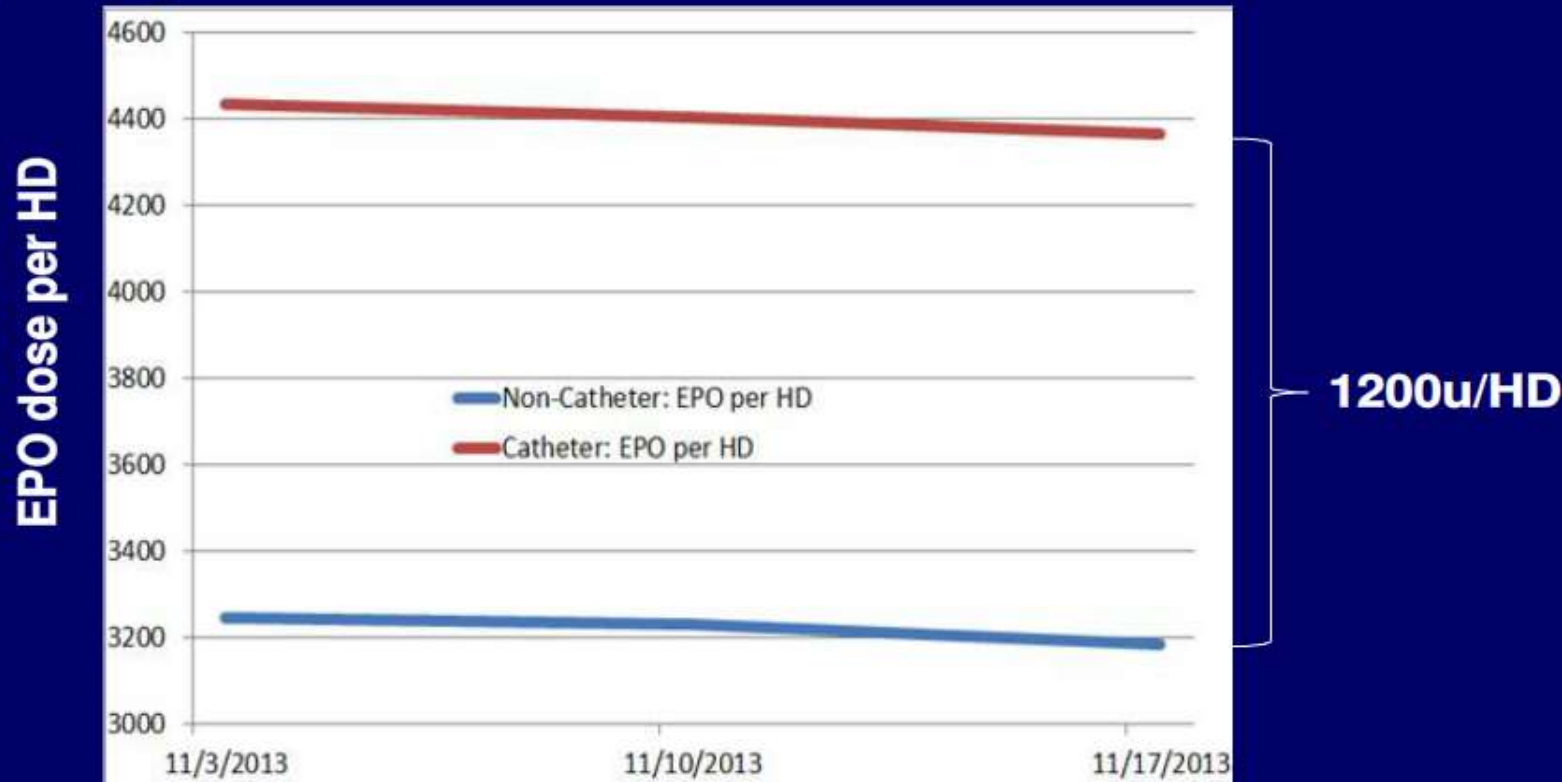
RESULTS (Median followup = 24 months):

N=61	Baseline	End of study	P value	
Serum B12 (pmol/L)	218 ± 48	594 ± 315	< 0.001	B12
Hgb (g/dL)	11.6 ± 1.6	11.4 ± 1.4	0.49	Hgb
EPO dose (mean +/- SD)	11000 ± 7000	5000 ± 600	< 0.001	ESA
RBC volume (fL)	92 ± 7	92 ± 7	0.457	
IV iron polymaltose dose (mg/month)	200 ± 160	80 ± 100	< 0.001	
RBC folate (nmol/L)	833 ± 477	1703 ± 638	< 0.001	

Влияние наличия ЦВК на дозу ЭПО

What Other factors Reduce EPO Requirements? Catheters vs Graft/Fistula

➤ Hyporesponsiveness to ESA



Что делать с ЭПО нон- и гипореспондерами?

- Убирайте катетеры, когда возможно
- Исключайте потери крови, в том числе скрытые
- Пробная терапия в/в железом при TSAT < 30%
- Лечите воспаление и инфекции
- Снижайте целевые уровни гемоглобина – чрезмерное умышленное повышение опасно!
- Лечите гиперпаратиреоз
- Компенсируйте дефицит водорастворимых витаминов при интенсивном диализе
- Вспомогательная терапия?

Адаптировано по мотивам D. Coyne 2014

RESEARCH ARTICLE

Pentoxifylline for Anemia in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Davide Bolignano^{1*}, Graziella D'Arrigo¹, Anna Pisano¹, Giuseppe Coppolino²

1 CNR- Institute of Clinical Physiology, Reggio Calabria, Italy, 2 Nephrology and Dialysis Unit, University Hospital, Catanzaro, Italy

* davide.bolignano@gmail.com

Plos One 2015

I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

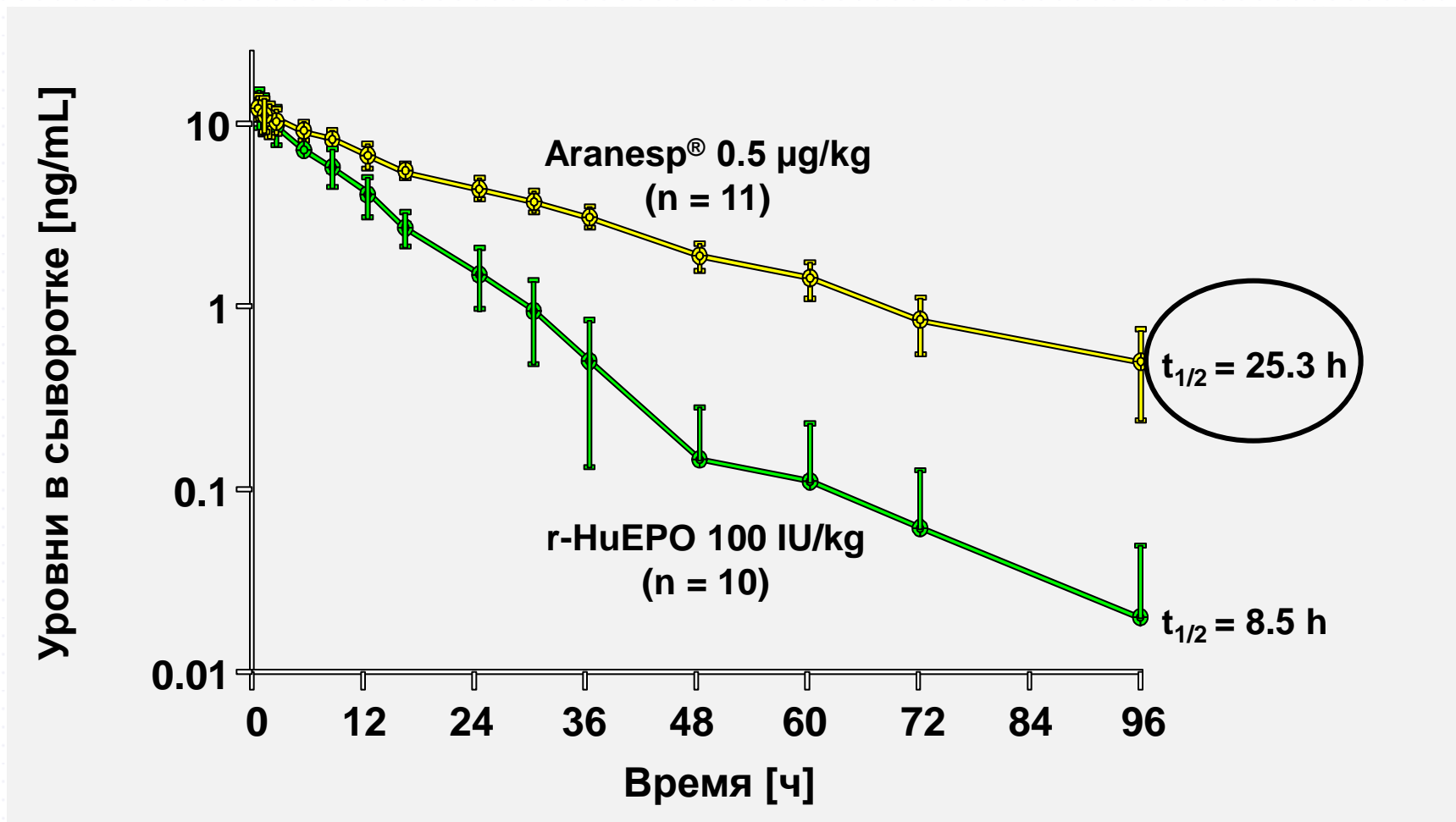
II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид (Гематид, Омонтис)

V. Ингибиторы пролилгидралазы/ стабилизаторы HIV

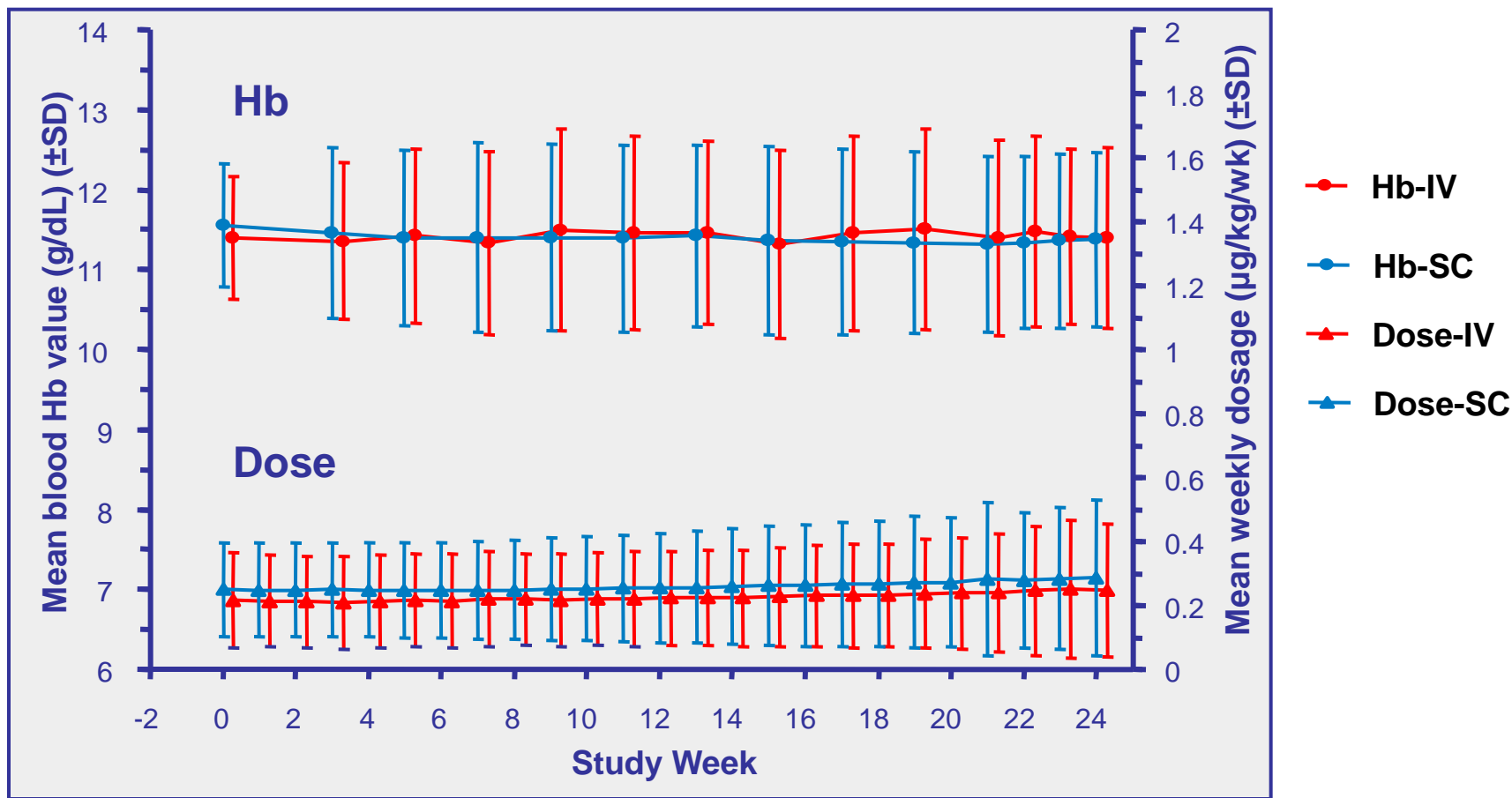
Аранесп- более длительный период полувыведения



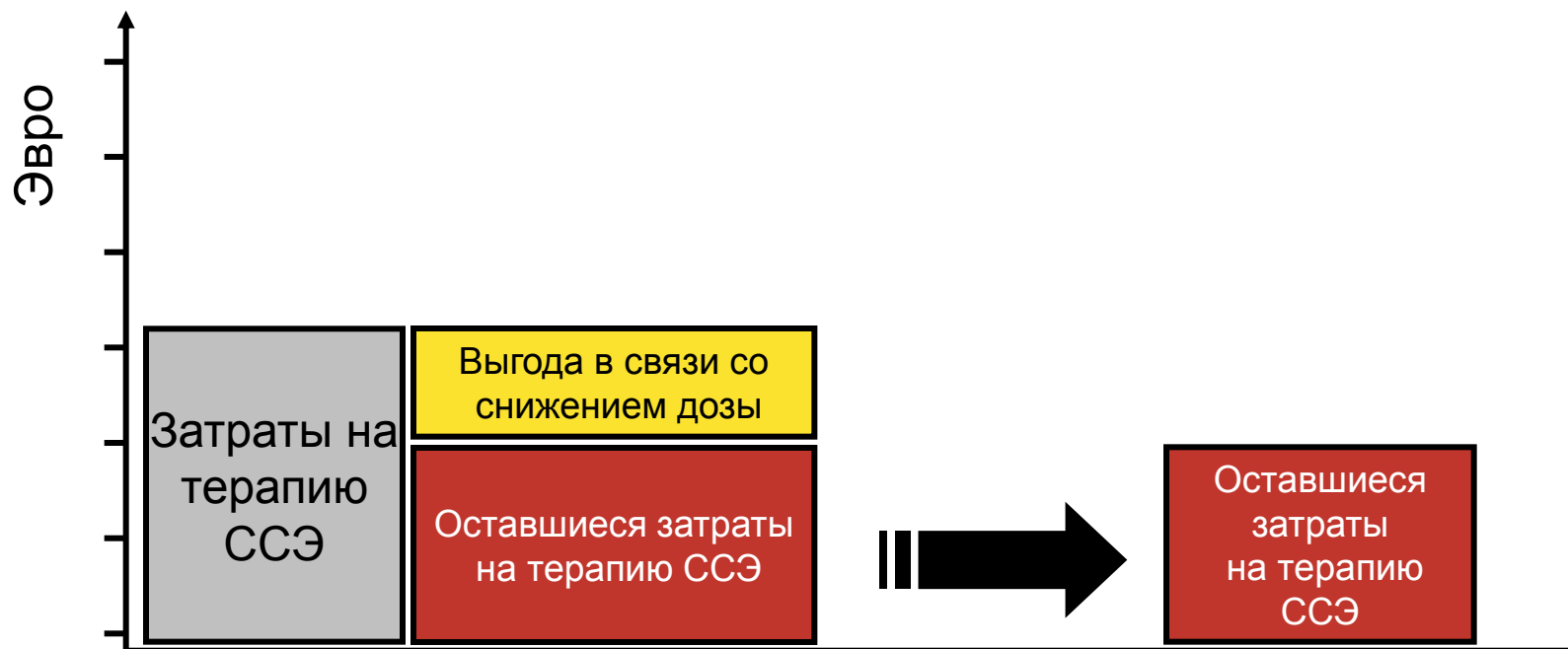
Стабильный уровень гемоглобина удается поддерживать без изменения доз

HD
Q2W

Hb values and darbepoetin alfa dosages over time by route of administration in Q2W patients



Оптимизация терапии ССЭ посредством снижения необходимой дозы



МИРЦЕРА : Длительный период полувыведения позволяет вводить 1 раз в мес

Препарат	Популяция	Средний (\pm SE) период полувыведения (часы)	
		В/в	П/к
Эпоэтин альфа	Здоровые лица ¹	6.8 \pm 0.6	19.4 \pm 2.5
Эпоэтин бета	Здоровые лица ¹	8.8 \pm 0.5	24.2 \pm 2.6
Дарбэпоэтин альфа	Диализные пациенты ²	25.3 \pm 2.2	48.8 \pm 5.2
	Пациенты с ХБП ^{3*}	-	69.6 (29.8) [†]
МИРЦЕРА	Здоровые лица ⁴	133 \pm 9.8	137 \pm 21.9
	Диализные пациенты ^{4,5}	134 \pm 19	139 \pm 20

[†] Mean (SD)

* CKD patients not on dialysis

1. Halstenson et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:702-12

2. Macdougall et al. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2392-95

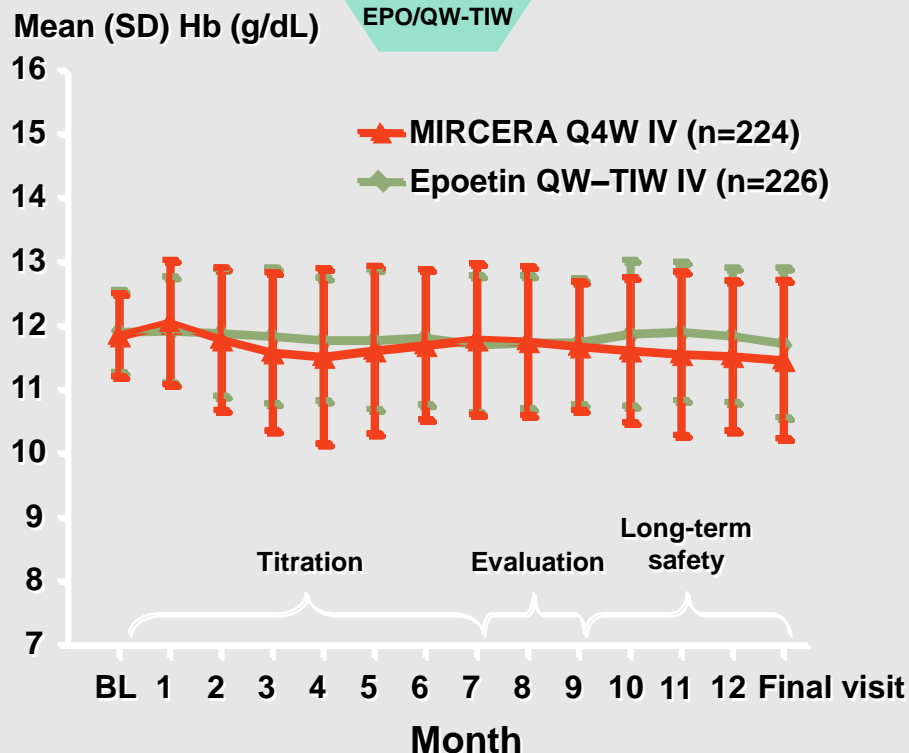
3. Padhi et al. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:503-10

4. Macdougall et al. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:A41

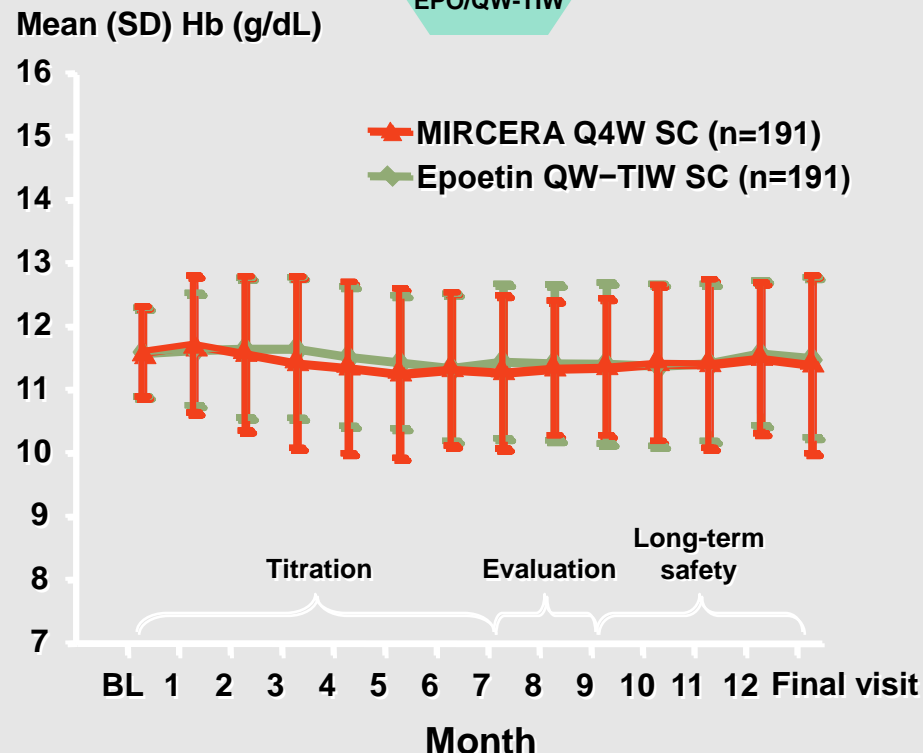
5. Macdougall et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:759A

Поддерживающая фаза: МИРЦЕРА в/в и п/к обеспечивает стабильный ответ

MAXIMA
Dialysis IV
vs
EPO/QW-TIW



PROTOS
Dialysis SC
vs
EPO/QW-TIW



ITT populations

Patients included in both studies were stable on epoetin alfa or beta at baseline

B. Braun Avitum Russland | Dr. Valeriy Shilo | Frankfurt 2011 | Page

Levin et al. *Lancet*. 2007;370:1415-21

Sulowicz et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:637-46

Исследование **Umbrella** в РФ

Поддерживающая терапия анемии
Мирцера 1 раз в месяц
у пациентов с ХБП,
получающих диализ

Результаты анализа

Динамика уровня Hb, средние показатели Медиана дозы мирцеры

Средний Hb г/дл

Доза МИРЦЕРЫ, Медиана (мкг)



Poster for the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2011

08–13 November, Philadelphia, PA, USA

C.E.R.A. ONCE-MONTHLY (QM) MAINTAINS STABLE HEMOGLOBIN (HB) VALUES IN PATIENTS (PTS) WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) ON DIALYSIS: A POOLED ANALYSIS OF NINE TRIALS CONDUCTED IN A REAL-WORLD SETTING

F. Dellanna,¹ M. Dickenmann,² R. Correa,³ C. Iatrou,⁴ V. Shilo,⁵
S. Sulkova,⁶ J. Fort,⁷ N. Duman,^{8*} F. Locatelli⁹

Target range (n)	Mean Hb level (g/dL)	Mean Hb fluctuations (g/dL)	Proportion of pts maintaining stable Hb values (%)	Mean dose of C.E.R.A. (µg)
Overall (n=1473)	11.4±1.02	0.48±0.30	77	134±86
10–12 g/dL (n=603)	11.2±0.94	0.47±0.28	82	128±92
10.5–12.5 g/dL (n=459)	11.6±1.11	0.53±0.34	74	136±91
11–13 g/dL (n=411)	11.5±0.96	0.44±0.28	75	143±62

On average there were 2.0 dose changes per pt over 24 weeks of treatment. Tolerability of C.E.R.A. QM was similar to that of prior ESA therapy.

Conclusion: Data from the pooled analysis show homogenous results with C.E.R.A. QM across all study endpoints, irrespective of the target Hb range.

Исследования 4 фазы

FP183 Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) Once Monthly Maintains Stable Hemoglobin Values in High-Risk Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: An Analysis of 10 International Trials

D. Fliser, V. Shilo

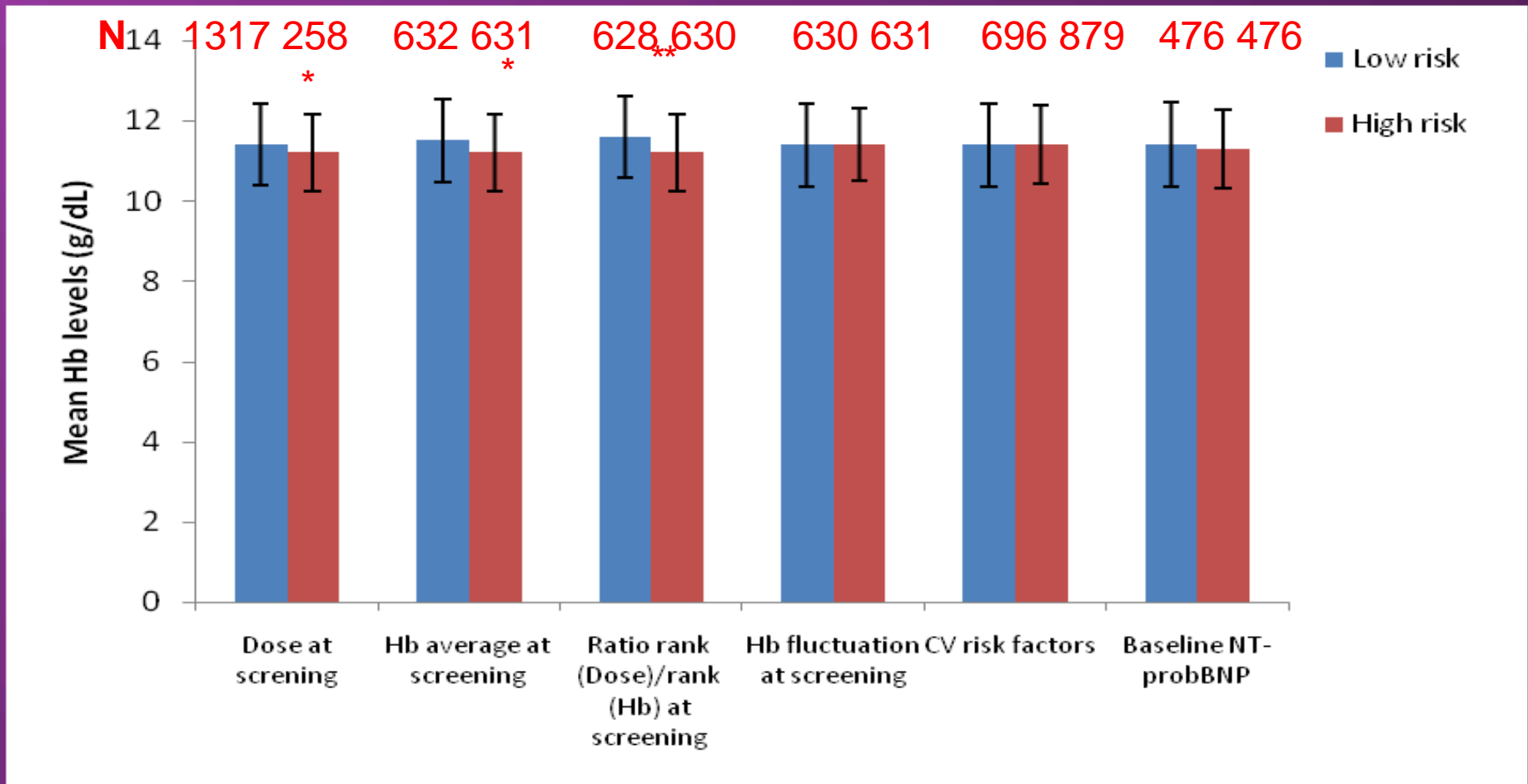
¹ Department of Internal Medicine IV, Saarland University Medical Centre, Homburg/Saar, Germany, ² Department of Nephrology for Postgraduates, Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Poster for ERA-EDTA 2012

May 24–27, 2012 Paris, France

Study	Country	Number of patients (n, % of total)	Reference Hb range (g/dL)
ML20572	Germany	344 (21.8%)	11.0–12.5
ML20826	Switzerland/Austria	64 (4.1%)	11.0–13.0
ML20881	Latin America	129 (8.2%)	10.5–12.5
ML20952	Greece	152 (9.6%)	10.5–12.5
ML20977	Russia	178 (11.3%)	10.5–12.5
ML21040	Czech Republic	155 (9.8%)	10.0–12.0
ML21060	Spain	48 (3.0%)	10.0–12.0
ML21096	Turkey	102 (6.9%)	10.0–12.0
ML20752	Hungary	107 (6.8%)	10.0–12.0
ML21438	Italy	298 (18.9%)	10.0–12.0

Средний уровень гемоглобина (Hb) среди групп низкого и высоко риска



In three of the six comparisons, higher mean Hb values were recorded in the LR subgroups, compared with their HR counterparts

Исследование Патронус

Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 4009–4017

doi: 10.1093/ndt/gfq305

Advance Access publication 3 June 2010

Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial

Fernando Carrera¹, Charmaine E. Lok², Angel de Francisco³, Francesco Locatelli⁴, Johannes F.E. Mann⁵, Bernard Canaud⁶, Peter G. Kerr⁷, Iain C. Macdougall⁸, Anatole Besarab⁹, Giuseppe Villa¹⁰, Isabelle Kazes¹¹, Bruno Van Vlem¹², Shivinder Jolly¹³, Ulrich Beyer¹⁴, Frank C. Dougherty¹⁴
and on behalf of the PATRONUS Investigators

¹Eurodial, Dialysis Unit, Leiria, Portugal, ²Toronto General Hospital, Toronto, Canada, ³Hospital Universitario Valdecilla, Santander, Spain, ⁴Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco, Italy, ⁵University of Erlangen Medical Center and KfH Kidney Center, Munchen, Germany, ⁶Lapeyronie University Hospital, CHU Montpellier, Montpellier, France, ⁷Nephrology Monash Medical Centre, Clayton, Australia, ⁸King's College Hospital, London, UK, ⁹Henry Ford Health System, Detroit, USA, ¹⁰Nephrology and Dialysis Dept., S. Maugeri Foundation IRCCS, Pavia, Italy, ¹¹Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Reims, France, ¹²Renal Unit OLV, Aalst, Belgium, ¹³Clinical Research Solutions Inc., Kitchener, Canada and ¹⁴F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland

Correspondence and offprint requests to: Fernando Carrera; E-mail: fcarrera@mail.telepac.pt

Исследование Патронус

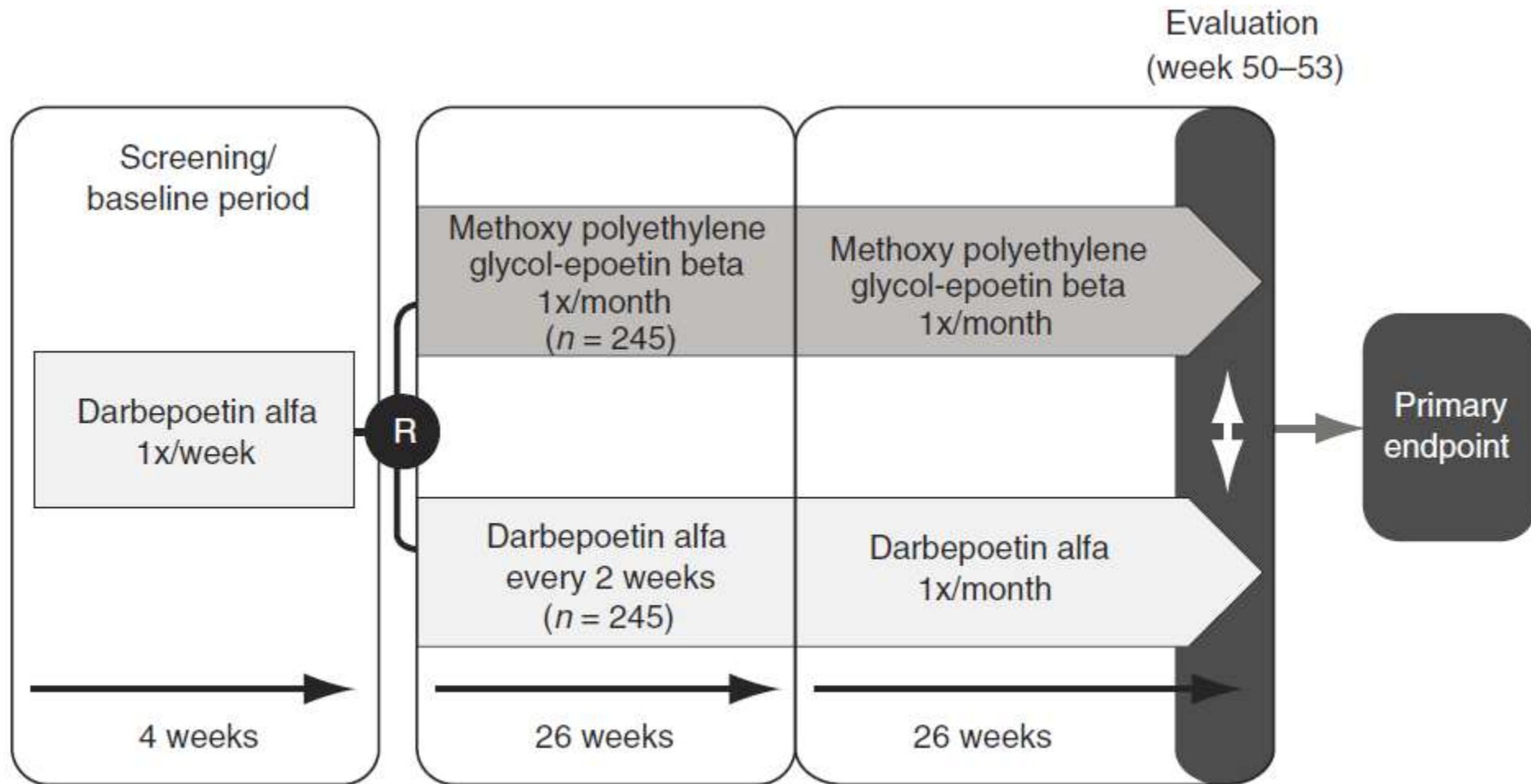
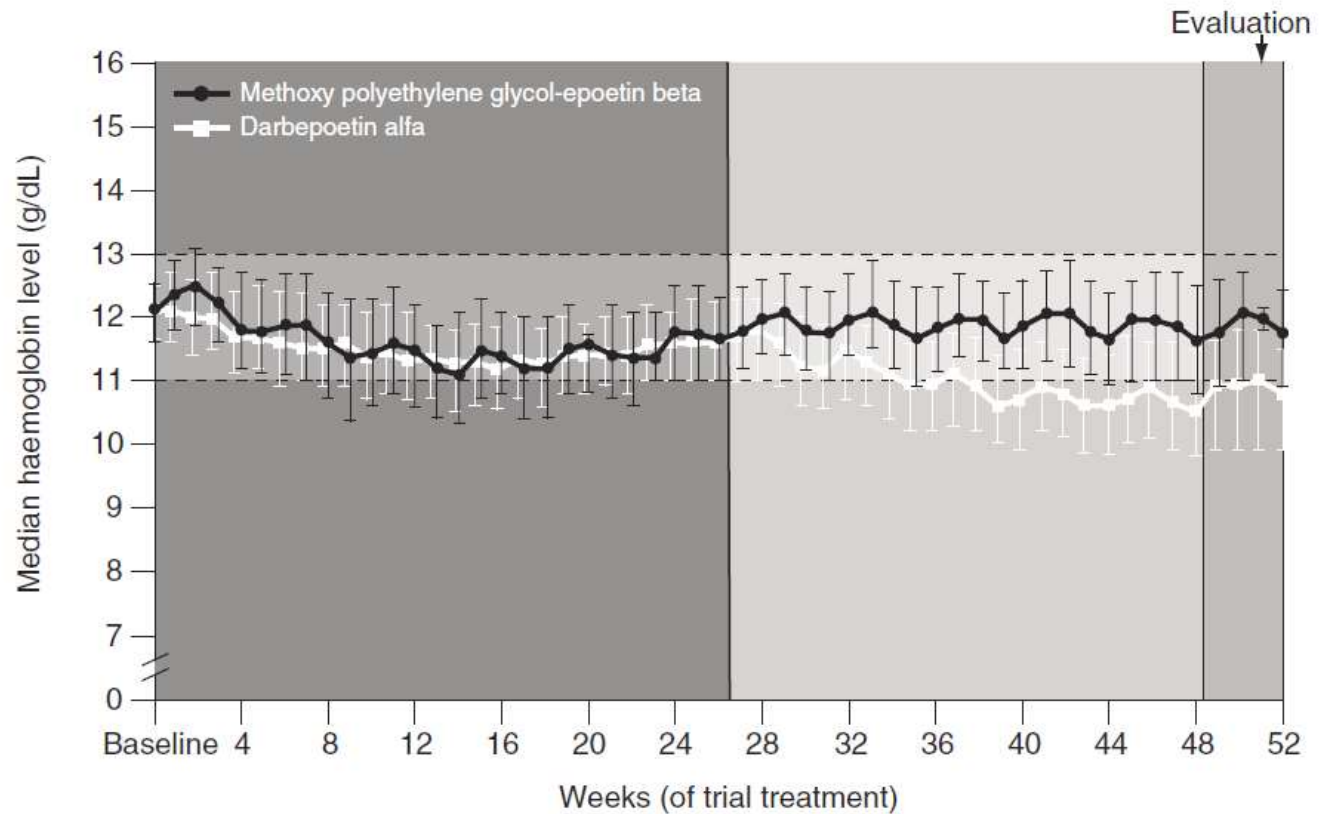


Fig. 2. Treatment protocol. R = randomization.

Исследование Патронус

4014

F. Carrera *et al.*



Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta

n = 245 238 239 231 218 216 211 214 215 212 215 215 214 216

Darbepoetin alfa

n = 245 237 239 234 232 234 218 219 220 218 217 218 218 222

Стимуляторы эритропоэза - 2015

I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

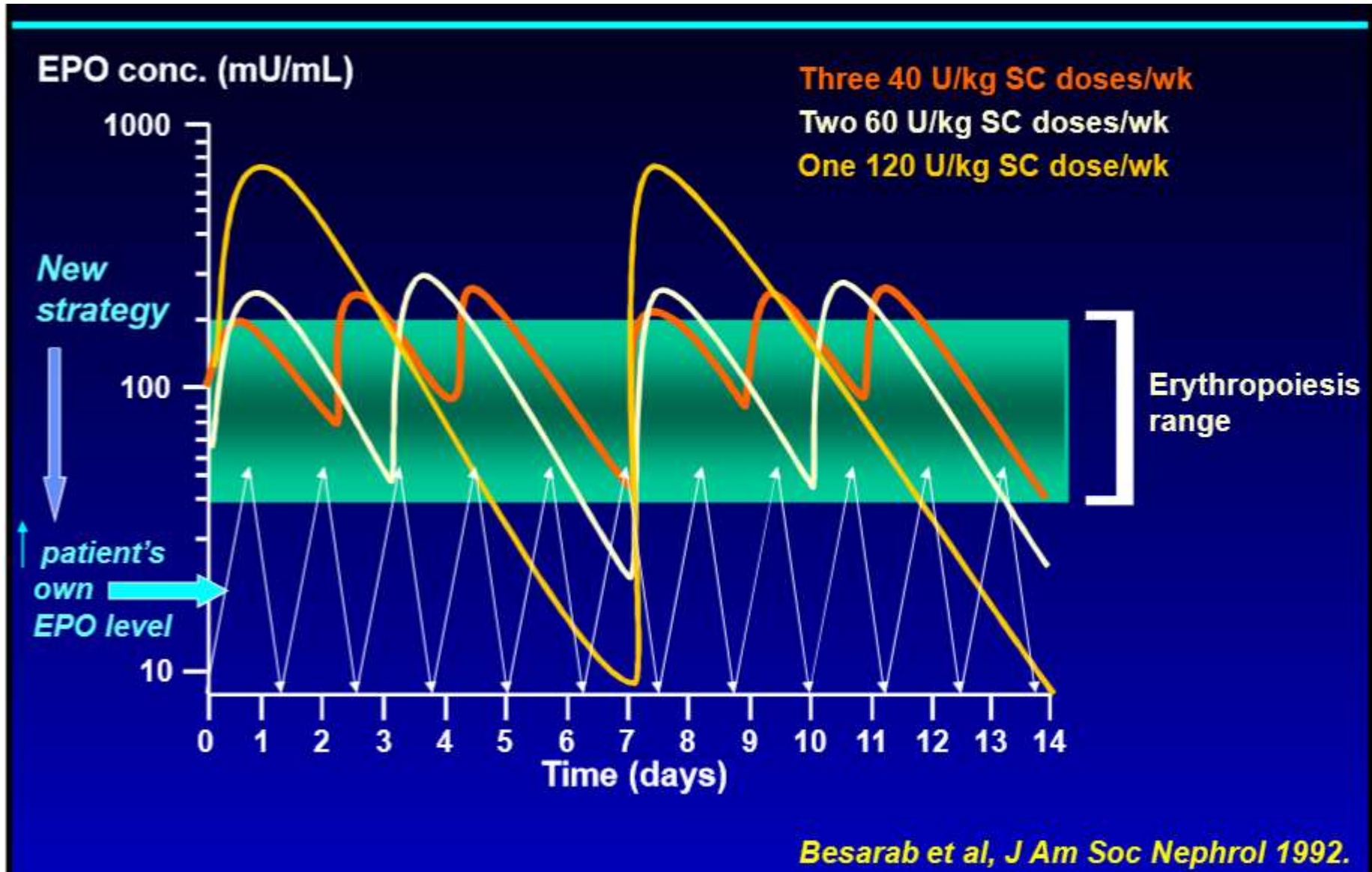
II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид (Гематид, Омонтис)

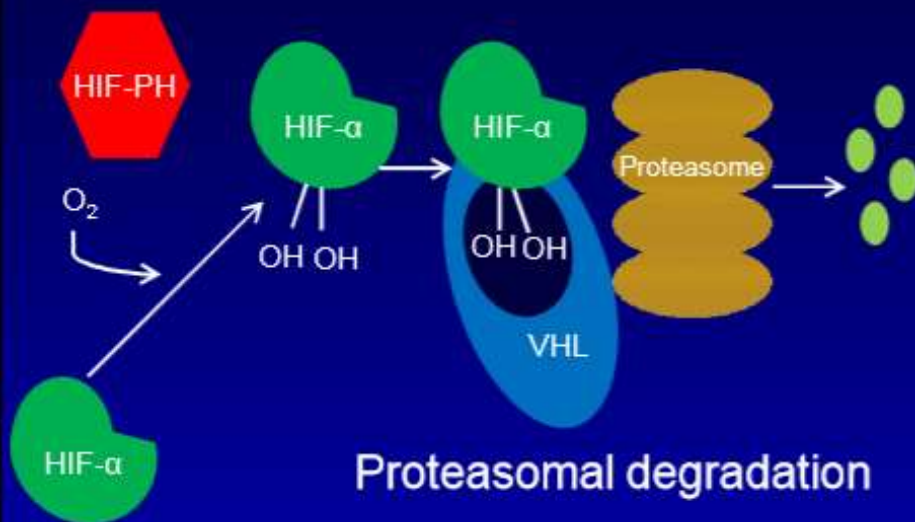
V. Ингибиторы пролилгидралазы/ стабилизаторы HIV

Профили концентраций ЭСП

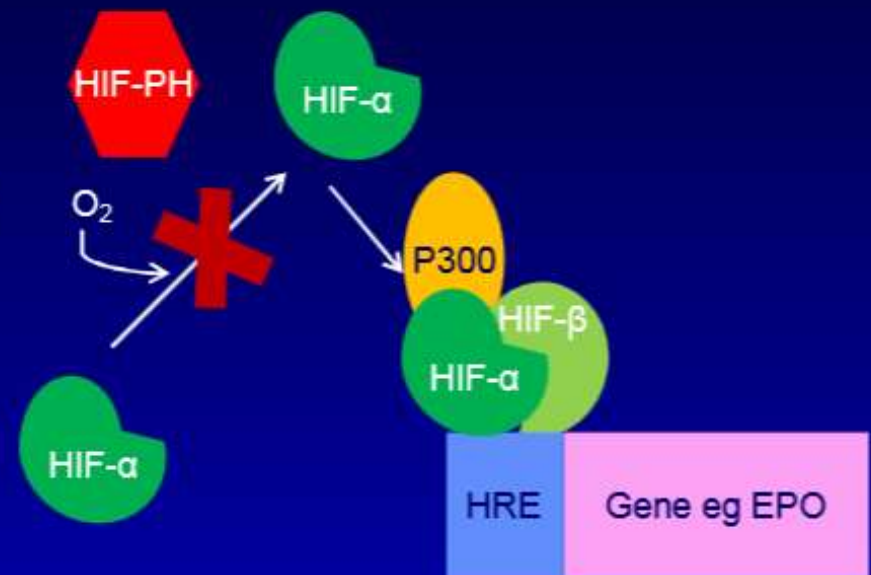


Регуляция активности HIF

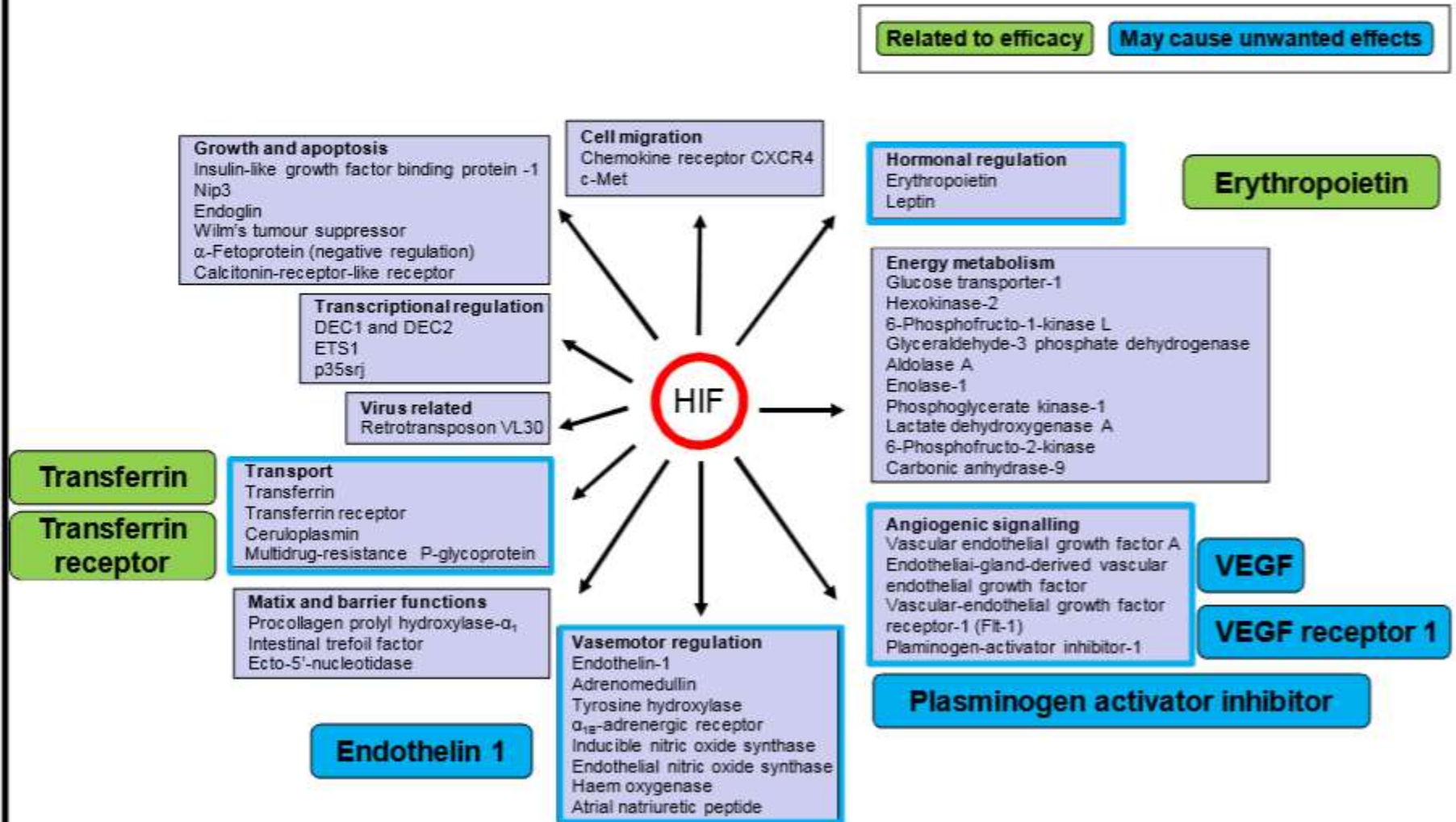
Inhibition of HIF under normoxic conditions



Activation of HIF under hypoxic conditions



Direct transcriptional targets of HIF



Ингибиторы HIF RN (Роксадустат)

- Моделирует гипоксические условия
- Прием внутрь 3-7 раз в неделю
- Активирует транспортные протеины, а том числе трансферрин, снижает уровни гепсидина
- Активирует другие чувствительные к гипоксии гены
- Требуются долговременные исследования по безопасности
- находится на 3 фазе клинических исследований