

6. Mishra A. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease / Mishra A, Singh S, Shukla S. // J Exp Neurosci. - 2018. Vol. 12. – P. 1-8.

7. Ha CM. Calcyon forms a novel ternary complex with dopamine D1 receptor through PSD-95 protein and plays a role in dopamine receptor internalization / Ha CM, Park D, Han JK, Jang JI, Park JY, Hwang EM, Seok H, Chang S. // J Biol Chem. - 2012. Vol. 287(38). – P. 31813-31822

8. Stone RA. Pharmacology of myopia and potential role for intrinsic retinal circadian rhythms / Stone RA, Pardue MT, Iuvone PM, Khurana TS // Exp Eye Res. – 2013. – P. 35-47.

9. Undieh AS. Pharmacology of signaling induced by dopamine D[1]-like receptor activation / Undieh A.S. // Pharmacol Ther. – 2010.- P.37-60.

УДК 615.038

**Малинкина М.А., Деркач А.Ю., Барац М.Е., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
ИНГИБИТОРЫ НЕПРИЛИЗИНА В ФАРМАКОТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Malinkina M.A., Derkach A.Y., Barats M.E., Bakhtin. V.M., Izmozherova N.V.
NEPRILYSIN INHIBITORS IN PHARMACOTHERAPY OF VARIOUS
DISEASES**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: malinkina_2000@mail.ru

Аннотация. Современные исследования иллюстрируют роль непрализина в качестве возможной точки приложения в терапии ряда заболеваний, среди которых сердечная недостаточность, сахарный диабет и болезнь Альцгеймера. В статье приведено описание этих исследований с указанием роли непрализина в патогенезе обозначенных заболеваний.

Annotation. Current research illustrates the role of neprilysin as a possible point of application in the treatment of a number of diseases, including heart failure, diabetes mellitus and Alzheimer's disease. The article describes these studies with an emphasis on the role of neprilysin in these diseases pathogenesis.

Ключевые слова: непрализин, сакубитрил/валсартан, сердечная недостаточность, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера.

Key words: neprilysin, sacubitril/valsartan, heart failure, diabetes mellitus, Alzheimer's disease.

Введение

Неприлизин (neprilysin, NEP) – это цинк-зависимая эндопептидаза, представленная в организме в двух формах: трансмембранной и циркулирующей (circulating, cNEP). Трансмембранный NEP обнаружен в высоких концентрациях в почках, в желудочно-кишечном тракте, печени, мужских половых органах, легких и жировой ткани, а также в головном мозге и сердце, и экспрессируется на множестве клеток, включая эпителиоциты, эндотелиоциты, нейтрофилы, фибробласты, адипоциты, гладкомышечные клетки и кардиомиоциты. cNEP был найден в плазме крови, моче, ликворе и синовиальной жидкости [1, 3].

NEP специфически расщепляет многие пептиды, такие как предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide, ANP), натрийуретические пептиды С-типа (C-type natriuretic peptide, CNP) и В-типа (brain natriuretic peptide, BNP), нейропептиды (вещество Р и энкефалины), гастрин, гастрин-высвобождающий пептид (gastrin-releasing peptide, GRP), брадикинин, интерлейкин-1 β , эндотелин-1, окситоцин, формилметионин-лейцин-фенилаланин (formylmethionyl-leucyl-phenylalanine, fMLP), ангиотензин I и II [6].

Ввиду столь широкого спектра субстратов и локализаций NEP получил множество названий: мембранная металлоэндопептидаза ЕС 3.4.24.11, нейтральная эндопептидаза 24.11, эндопротеаза 24.11, энкефалиназа, общий антиген острого лимфобластного лейкоза (common acute lymphoblastic leukemia antigen, CALLA), CD 10 (cluster of differentiation 10) [4].

Цель исследования – рассмотреть механизмы действия и клиническое применение препаратов, влияющих на функции неприлизина.

Применение ингибиторов неприлизина в кардиологии

Первые попытки использования ингибиторов неприлизина (кандоксатрил, рацекадотрил) были предприняты в 1990-х годах [1]. Основными эффектами ингибирования NEP являются увеличение циркулирующих натрийуретических пептидов (natriuretic peptide, NP), что приводит к стимуляции их рецепторов.

Рецепторы NP локализованы в головном мозге, почках и надпочечниках, сосудистой эндотелии, эндокарде, гладкомышечных клетках, жировой ткани. Существует три подтипа рецепторов NP: А, В и С. Стимуляция рецепторов подтипов А и В, связанных с гуанилатциклазой, приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), в результате чего возникают вазодилатация и натрийурез [6]. Рецепторы подтипа С (рецепторы клиренса) связаны с G-белком. Молекула NP связывается с рецептором, подвергается эндоцитозу и расщеплению лизосомальными ферментами, после чего рецептор возвращается на поверхность клеточной мембраны [2].

Однако использование исключительно ингибиторов неприлизина (neprilysin inhibitor, NEPi) было неэффективным. Это объясняется тем, что ингибируется деградация ангиотензина II, ещё одного субстрата NEP, что

усиливает такие нежелательные эффекты, как кардиосклероз. Кроме того, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к задержке жидкости в организме вследствие реабсорбции натрия, что нивелирует натрийурез. Следовательно, комбинирование NEPi либо с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), либо с блокаторами рецепторов ангиотензина 1 типа (БРА) позволило бы избежать подобных осложнений и повысить эффективность препарата [1].

OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events; Рандомизированное исследование эффективности омапатрилата и эналаприла в уменьшении числа случаев сердечной недостаточности) стало первым исследованием, доказавшим, что ингибирование неприлизина и АПФ эффективно при сердечной недостаточности [1]. В данном исследовании использовали экспериментальный антигипертензивный препарат омапатрилат, который применяли для лечения гипертонической болезни, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Его механизм действия заключался в ингибировании NEP и АПФ. Несмотря на имеющиеся положительные результаты, исследование пришлось прекратить, так как частым побочным эффектом этого препарата был ангионевротический отек [3, 4]. Повышенный риск этого осложнения, вероятно, произошел из-за избытка брадикинина. Известно, что неприлизин и АПФ способны к расщеплению брадикинина, соответственно при ингибировании обоих ферментов его концентрация резко возрастала [1, 6].

Во время исследования PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNi with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial; Проспективное сравнение ARNi (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибитор) с ингибиторами АПФ для определения влияния на общую смертность и заболеваемость в исследовании сердечной недостаточности) была разработана комбинация сакубитрила и валсартана, доказавшая, что ингибирование неприлизина и блокирование рецепторов ангиотензина эффективно при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСН-снФ) [3, 4]. Сакубитрил ингибирует неприлизин, а валсартан блокирует рецепторы ангиотензина II 1 типа (AT₁R). Такая смена точки приложения препарата позволила снизить частоту возникновения ангионевротического отека, поскольку АПФ, расщепляющий брадикинин, остаётся активным.

У здоровых людей введение сакубитрила и валсартана приводило к дозозависимому увеличению ANP, цГМФ, концентрации и активности ренина, а также ангиотензина II (AT II). Повышение уровня ренина и AT II также наблюдалось у пациентов с ХСН-снФ вскоре после начала терапии. Действие AT II на AT₁R в достаточной степени блокируется компонентом БРА. Ввиду того, что AT₁R заблокированы валсартаном, AT II в высоких концентрациях начинает стимулировать рецепторы ангиотензина II 2 типа (AT₂R), через которые реализуются такие дополнительные эффекты, как вазодилатация, натрийурез и

снижение артериального давления, апоптоз, противовоспалительное действие и торможение кардиосклероза [7].

Ингибирование NEP при ХСН-снФ приводит к повышению уровней циркулирующих субстратов NEP, таких как ANP, глюкагоноподобный пептид 1, вещество P и брадикинин. Использование ARNi приводит к долгосрочному улучшению эхокардиографических параметров, может улучшить функциональную митральную регургитацию, оказывает нефропротективное действие и улучшает гликемический контроль [4]. Комбинация Варсалтан+Сакубитрил зарегистрирована в России под торговым наименованием «Юперо» [1].

Ингибиторы неприлизина для лечения сахарного диабета

Существуют данные, свидетельствующие о том, что неприлизин гидролизует пептиды, которые играют важную роль в метаболизме глюкозы. В недавних исследованиях ARNi улучшал гликемический контроль и чувствительность к инсулину у людей с диабетом 2 типа и ожирением [8]. Более того, доклинические исследования также показали, что ингибирование неприлизина, отдельно или в комбинации с блокаторами РААС, оказывает положительное влияние на гомеостаз глюкозы [5].

Одним из механизмов неприлизина, влияющих на метаболизм глюкозы, является гидролиз некоторых субстратов, таких как инкретин-глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [6]. Доказано, что ингибирование островкового неприлизина усиливает опосредованную глюкозой и ГПП-1 секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы с восстановлением толерантности к глюкозе и повышением чувствительности клеток к инсулину. Во время исследования также обнаружилось снижение активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), что указывает на то, что неприлизин может ее регулировать [5].

Уровни в плазме брадикинина, разрушаемого неприлизином, повышаются за счет ингибирования NEP. Брадикинин модулирует метаболизм глюкозы в периферических тканях за счет повышения чувствительности к инсулину, и исследования показали, что предотвращение распада брадикинина усиливает эффекты инсулина [5].

Натрийуретические пептиды, важный субстрат NEP, обладают метаболическим действием в дополнение к их роли в сердечно-сосудистой системе. ANP способствует мобилизации липидов из жировой ткани, усиливает их окисление, индуцирует высвобождение адипонектина. BNP имеет аналогичные эффекты, при этом было показано, что его введение увеличивает чувствительность к инсулину и снижает уровень глюкозы в крови. Таким образом, повышение уровня циркулирующих натрийуретических пептидов с помощью ингибиторов неприлизина может предотвратить увеличения веса, частично за счет улучшения мобилизации и окисления липидов [5].

Неприлизин в неврологии

Одним из значимых эффектов неприлизина является профилактика неврологических расстройств, таких как болезнь Альцгеймера (БА). Множество доказательств подчеркивают присутствие амилоидных бляшек в форме β -амилоидного (A β) пептида в головном мозге у пациентов с этим заболеванием. Неприлизин является одним из основных ферментов, расщепляющих пептид A β . Было документально подтверждено, что у пациентов, страдающих БА, снижены экспрессия NEP в головном мозге и концентрация cNEP в ликворе, что позволяет обозначить новое направление в использовании неприлизина: профилактика и лечение болезни Альцгеймера [6]. Однако не стоит забывать о том, что неселективная активация неприлизина может иметь пагубные последствия для сердечно-сосудистой системы. Возможна и обратная связь: лечение ингибиторами неприлизина может привести к потенцированию развития когнитивной дисфункции [1]. На данный момент не существует препаратов неприлизина, используемых в терапии болезни Альцгеймера, однако исследования ведутся.

Выводы:

1. В кардиологии применяется комбинация ингибиторов неприлизина и блокаторов рецепторов ангиотензина II 1 типа (сакубитрил/валсартан) в терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.
2. Существуют данные, указывающие на то, что ингибиторы неприлизина могут применяться для лечения сахарного диабета 2 типа за счет влияния на метаболизм глюкозы.
3. На данный момент разрабатываются варианты использования неприлизина в терапии болезни Альцгеймера.

Список литературы:

1. Козлов И.А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение / И.А. Козлов, И.Е. Харламова // Общая реаниматология. – 2009. – Т. V. – №1. – С. 89-97.
2. Фейгина Е.Э. Нейтральная эндопептидаза (неприлизин) в терапии и диагностике: «инь и янь» / Е.Э. Фейгина, А.Г. Катруха, А.Г. Семенов // Биохимия. – 2019. – Т.84. – №11. – С. 1668-1682.
3. Chen, Horng H. Neprilysin in HFrEF: Differential Regulation of Tissue Versus Circulating Neprilysin [Электронный ресурс] / Horng H Chen, John C Burnett Jr // JACC: Basic to translational science. – 2020. – Vol. 5, №7. – P. 727-729.
4. Pavo, Noemi. Neprilysin as a Biomarker: Challenges and Opportunities [Электронный ресурс] / Noemi Pavo, Suriya Prausmüller, Philipp E Bartko, Georg Goliash, Martin Hülsmann // Cardiac failure review. – 2020. – Vol. 6, e23.
5. Esser, Nathalie. Neprilysin inhibition: a new therapeutic option for type 2 diabetes? [Электронный ресурс] / Nathalie Esser, Sakeneh Zraika // Diabetologia. – 2019. – Vol. 62, №7. – P. 1113-1122.
6. Mohammed El Tabaa, Manar. Targeting Neprilysin (NEP) pathways: A potential new hope to defeat COVID-19 ghost [Электронный ресурс] / Manar

Mohammed El Tabaa, Maram Mohammed El Tabaa // Biochemical pharmacology. – 2020. – Vol. 178.

7. Kaschina, Elena. AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases [Электронный ресурс] / Elena Kaschina, Pawel Namsolleck, Thomas Unger // Pharmacological research. – 2017. – Vol. 125. – P. 39-47.

8. Seferovic, Jelena P. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. [Электронный ресурс] / Jelena P Seferovic, Brian Claggett, Sara B Seidemann, Ellen W Seely, Milton Packer, Michael R Zile, Jean L Rouleau, Karl Swedberg, Martin Lefkowitz, Victor C Shi, Akshay S Desai, John J V McMurray, Scott D Solomon // The lancet. Diabetes & endocrinology. – 2017. – Vol. 5, №5. – P. 333-340.

УДК 614.27

**Мальцев М.Д., Грентикова Г.И.
ОЦЕНКА ТЕНДЕНЦИЙ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
ЗА ПЕРИОД 2019- 2020 ГОДЫ**

Кафедра фармации
Кемеровский государственный медицинский университет
Кемерово, Российская Федерация

**Maltsev M.D., Grentikova G.I.
ASSESSMENT OF BIOPHARMACEUTICAL MARKET TRENDS
FOR THE PERIOD 2019-2020**

Department of pharmacy
Kemerovo State Medical University
Kemerovo, Russian Federation

E-mail: mikhail-malzev21@yandex.ru

Аннотация. Биотехнологии являются важными составляющими инновационного роста в мире. Российская Федерация принимает участие в мировом биофармацевтическом рынке. Биофармацевтический рынок занимает лидирующее положение по количеству фармацевтических компаний, выходящих на IPO. При этом есть негативные факты, связанные с закрытием проектов.

Annotation. Biotechnologies are important components of innovative growth in the world. The Russian Federation participates in the global biopharmaceutical market. The biopharmaceutical market holds a leading position in terms of the number of pharmaceutical companies entering IPOs. At the same time, there are negative facts associated with the closure of projects.

Ключевые слова: биофармацевтический рынок, биотехнологии, лекарственные препараты.