

Недостаток: входящий в состав сахар оказывает неблагоприятное действие на эмаль зубов.

### **Выводы**

Для лечения детей до 5 лет появились шипучие и жевательные таблетки, диспергируемые таблетки в полости рта, однако проблема отсутствия детских лекарственных форм остается актуальной.

С целью совершенствования детских лекарственных форм необходимо расширять научно-исследовательскую работу по созданию новых лекарственных средств для детей, увеличивать ассортимент высокоэффективных вспомогательных веществ, разрабатывать специальные виды упаковок для детских лекарственных форм.

Необходимо направлять усилия научных и производственных учреждений на создание лекарств, удобных в использовании, минимально травмирующих психику ребенка, имеющих органолептические свойства и одновременно обеспечивающих максимальный терапевтический эффект с минимумом побочных действий. Необходимы твердые ЛФ для детей в нескольких дозировках с нанесением разделяющих черточек, обтекаемой формой, покрытые скользкими оболочками.

### **Список литературы:**

1. Егорова С.Н. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации / С.Н. Егорова, С.Э. Кондаков, В.В. Гордеев, С.О. Белецкий, А.Р. Хаятов, Е.С. Ихалайнен // - 2019. - Т. 18. - № 4. С. 220-228.
2. Лозинский Е.Ю. Особенности клинической фармакологии детского возраста / Е.Ю. Лозинский, Е.В. Елисеева, И.И. Шмыкова, Ю.Д. Галанова // Тихоокеанский медицинский журнал - 2005. - №3. - С.14-18
3. Синева Т. Д. Детские лекарственные формы : международные требования по разработке и качеству : учебное пособие / Синева Т. Д. , Наркевич И. А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 144 с.
4. Тельнова Е.А. Об особенностях и проблемах с лекарственными средствами для детей / Е.А. Тельнова, А.В. Плесовских, А.А. Загоруйченко // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко - 2020. - №3. - С. 28-35.
5. Технология лекарств: учебное пособие для студ. фармацевтических вузов и факультетов / под ред. А.И. Тихонова. -Издательство НФАУ; Золотые страницы, 2002. - 704 с.
6. Peter Moor. Children are not small adults // The Lancet. - 1998. - № 9128 (352). - P -630.

УДК 577.175.53

**Мочалина Е.А., Стёпина Д.А., Хамхоева К.М., Бахтин В.М.,  
Изможерова Н. В.**

## **СИНТЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЛЬДОСТЕРОНА**

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

**Mochalina E.A., Stepina D.A., Khamkhoeva K.M., Bakhtin V.M.,  
Izmozherova N. V.**

## **ALDOSTERONE SYNTHESIS AND MECHANISM OF ACTION**

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

E-mail: kater.mochalina@yandex.ru

**Аннотация.** В статье изложены современные представления о роли альдостерона в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Описаны структура, регуляция синтеза, физиологические эффекты, виды рецепторов, а также механизмы действия альдостерона.

**Annotation.** The article presents modern ideas about the role of aldosterone in renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). This review focuses on aldosterone structure, regulation of the synthesis, physiological effects, types of receptors and mechanisms of action.

**Ключевые слова:** альдостерон, регуляция, ядерный минералокортикоидный рецептор (МКР), мембранный минералокортикоидный рецептор (мМКР), кальциевые каналы, калиевые каналы.

**Key words:** aldosterone, regulation, nuclear mineralocorticoid receptor (MR), Membrane mineralocorticoid receptor (mMR), calcium channels, potassium channels.

### **Введение**

Альдостерон является одним из минералокортикоидов, синтезируемых и секретируемых надпочечниками, он играет ключевую роль в регулировании объема внеклеточной жидкости и артериального давления.

Физиологические и патогенетические эффекты альдостерона реализуются через цепь биохимических реакций при воздействии на различные ткани и органы-мишени (почки, сердце, кровеносные сосуды). Ключевым этапом функциональной реализации является связывание альдостерона с минералокортикоидным рецептором (МКР).

**Цель исследования** – определение механизмов действия альдостерона посредством ядерных рецепторов, а также его синтеза и регуляции действия.

### **Синтез альдостерона**

Синтез альдостерона происходит в надпочечниках, расположенных на верхних полюсах двух почек. Надпочечник состоит из мозгового вещества и коры. Мозговое вещество функционально связано с симпатической нервной

системой: секретирует гормоны адреналин и норадреналин. Кора надпочечников выделяет другую группу гормонов – кортикостероиды. Она имеет три различных слоя: клубочковая, пучковая и сетчатая зоны. В первой из них под действием альдостерон-синтазы секретируется альдостерон. Этот процесс контролируется в основном концентрацией ангиотензина II (АТ II) и калия во внеклеточной жидкости.

Основным субстратом для синтеза альдостерона является холестерин. Хотя клетки коры надпочечников могут синтезировать *de novo* небольшое его количество из ацетата, 80% холестерина доставляется липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) в циркулирующей плазме. ЛПНП, наполненные холестерином, диффундируют из плазмы в интерстициальную жидкость и прикрепляются к специфическим рецепторам, содержащимся в клатриновых ямках (анг. coated pits) на мембранах клеток надпочечников. Эти рецепторы затем усваиваются посредством эндоцитоза, образуя пузырьки, которые сливаются с клеточными лизосомами и высвобождают холестерин. Далее холестерин доставляется в митохондрии, где расщепляется холестерин-десмолазой с образованием прегненолона [1]. Далее вещество проходит ряд преобразований, переходя последовательно в дезоксикортикостерон, кортикостерон, и принимает окончательную форму альдостерона.

### **Механизм действия**

В почке альдостерон выполняет свою основную физиологическую роль через минералокортикоидные рецепторы (МКР), которые находятся в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках нефрона. Альдостерон липофилен и гидрофобен, поэтому он самостоятельно проникает через мембрану клеток. Выделяют ядерные (геномные) МКР и мембранные (неядерные) МКР.

Ядерные (геномные) МКР являются основными рецепторами альдостерона, однако они обладают низкой селективностью, поэтому могут связываться и с ГКС. Но в альдостерон-чувствительных тканях вместе с МКР экспрессируется 11-βГСД2 (11-бета-гидрооксикортикостероиддегидрогеназа 2 типа), которая метаболизирует кортизол в кортизон и защищает МКР от связывания кортизолом в пользу минералокортикоидов.

Ядерный минералокортикоидный рецептор состоит из трех доменов: N-терминального домена трансактивации (NTD), ДНК-связывающего домена (DBD) расположенного в центральной части рецептора, лиганд-связывающего домена (LBD) в терминальной части рецептора. В условиях покоя рецептор образует комплекс с белками теплового шока (HSP70, HSP90), которые обеспечивают высокий аффинитет рецепторов к минералокортикоидам. Связывание лиганда с LBD рецептора вызывает диссоциацию HSP в цитоплазме, изменение конформации рецептора, что приводит к активации МКР (минералокортикоидного рецептора). Затем комплекс минералокортикоид-рецептор смещается в ядро клетки. В ядре происходит связывание ДНК связывающего домена (DBD) альдостерона с минералокортикоид-

чувствительным регуляторным элементом гена ДНК. В ходе транскрипции по матрице ДНК образуется иРНК, которая связывается с рибосомами. Инициация процессов трансляции приводит к синтезу ферментов и альдостерон-индуцированных белков. Белки становятся компонентами натриевых каналов, увеличивается их количество, и тем самым повышается реабсорбция натрия. Конечные эффекты – увеличение реабсорбции  $\text{Na}^+$  и задержка в клетке, увеличение экскреции калия и ионов водорода [2].

Периферическое действие альдостерона осуществляется за счет связывания с мембранным (негеномным) МКР и активации сопряженного с ним Gq белка. В результате это приводит к сужению кровеносных сосудов и повышению давления.

Негеномные эффекты альдостерона независимы от 11-βГСД 2 и не блокируются классическим антагонистом альдостерона спиронолактоном. Биологические эффекты развиваются быстро в течение нескольких секунд или минут и проявляются в гладкомышечных клетках сосудов, в головном мозге, в гиппокампе, в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [2].

#### **Регуляция синтеза альдостерона посредством изменения активности ионных каналов**

Секреция альдостерона регулируется преимущественно ангиотензином II (АТ II), внеклеточным  $\text{K}^+$  и другими паракринными факторами. Для устойчивой секреции альдостерона необходимо поступление кальция в клетки. В настоящее время считается, что регуляция секреции альдостерона опосредована работой множеством калиевых и кальциевых каналов [3].

Мембраны клеток клубочковой зоны коры надпочечников гиперполяризованы, что исключает спонтанную активацию потенциал-зависимых кальциевых каналов. Мембранный потенциал покоя обеспечивают калиевые каналы, к которым относятся двухпоровые доменные каналы TREK1 и TASK1–3, внутренние выпрямляющие калиевые каналы 3.4 (Kir3.4), активируемые кальцием калиевые каналы с большой проводимостью (BK-channels) и калиевые каналы с малой проводимостью (SK-channels). Одни позволяют ионам калия легче проникнуть в клетку, чем из клетки (Kir3.4), вторые отвечают за «утечку» калия из клетки т.е. являются фоновыми калиевыми каналами и остаются открытыми при отрицательных мембранных потенциалах (TREK1 и TASK1–3), третьи активируются при значительном повышении внутриклеточной концентрации кальция и способствуют реполязации мембраны (каналы BK и SK) (Рисунок 1).

Особенный интерес представляют TASK3 каналы в митохондриях, где происходят ключевые реакции синтеза альдостерона. Yao et al. сообщили, что эти каналы контролируют синтез альдостерона, регулируя морфологию и потенциал внутренней мембраны митохондрий, тем самым влияя на генерацию никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) и транспорт кальция [4].

#### **Кальциевые каналы и ангиотензин II (АТ II)**

Основными каналами, которые опосредуют действие кальция, являются каналы Т- и L-типа (низко- и высокопороговые каналы). АТ II ингибирует TREK1 и TASK1–3, а также Kir3.4 каналы, что приводит к деполяризации мембраны, активации потенциалзависимых кальциевых каналов и увеличению концентрации цитозольного  $Ca^{2+}$ . Экспрессия CYP11B2, который катализирует конечную лимитирующую стадию синтеза альдостерона, стимулируется повышенными уровнями  $Ca^{2+}$  и приводит к увеличению продукции альдостерона в митохондриях [3].

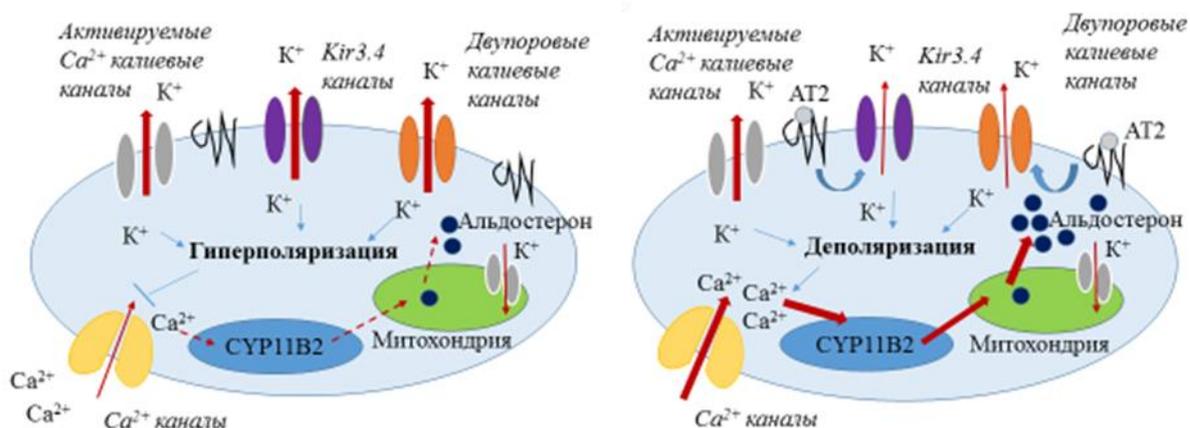


Рис. 1. Схема регуляции секреции альдостерона посредством изменения активности калиевых каналов

#### Выводы:

1. Физиологические эффекты альдостерона достигаются как посредством мембранных минералокортикоидных рецепторов, так и через ядерные (геномные) минералокортикоидные рецепторы (МКР).

2. Регуляция синтеза альдостерона происходит путём взаимосвязанной работы калиевых и кальциевых каналов при участии ангиотензина II.

#### Список литературы:

1. Tkhorenko, B.A. Aldosterone Biosynthesis: Genetic Control and Contribution to the Development of Arterial Hypertension. [Электронный ресурс] / B.A.Tkhorenko, A.V.Tsepokina, N.N.Trishkina // Russ J Genet. – 2019. – Vol.55, №7. – P.672–680.

2. Sztechman D. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. [Электронный ресурс] / D. Sztechman, K. Czarzasta, A. Cudnoch-Jedrzejewska, T. Zera J // Physiol Pharmacol. – 2018. – Vol.69, №6. – P.829–845.

3. Yang T. Regulation of aldosterone production by ion channels: From basal secretion to primary aldosteronism. [Электронный ресурс] / T. Yang, M. He, C. Hu. // Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. – 2018. – Vol. 68, №1. – P.871–881.

4. Yao J. Functional TASK-3-Like Channels in Mitochondria of Aldosterone-Producing Zona Glomerulosa Cells. [Электронный ресурс] / J. Yao, D.

McHedlishvili, WE. McIntire, NA. Guagliardo, A. Erisir, CA. Coburn, VP. Santarelli, DA. Bayliss, PQ. Barrett. // Hypertension. – 2017. – Vol.70, №2. – P.679–683.

УДК 615.281.8

**Мушкаров Д.Р., Ленков Д.Е., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.  
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ УМИФЕНОВИРА**

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

**Mushkarov D.R., Lenkov D.E., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.  
UMIFENOVIR MOLECULAR MECHANISM OF ACTION**

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

E-mail: lenckov.danila@yandex.ru

**Аннотация.** В статье подробно рассмотрены молекулярные механизмы действия отечественного противовирусного препарата Умифеновир через действие на гемагглютинин вирусов, клатрин-опосредованный эндоцитоз и стадии репродукции вирусов в клетке.

**Annotation.** The article describes in detail the molecular mechanisms of action for locally produced antiviral drug Umifenovir through its effect on viruses hemagglutinin, clathrin-dependent endocytosis and the stages of virus reproduction in the cell.

**Ключевые слова:** гемагглютинин, хост-таргетинг агент, клатрин-опосредованный эндоцитоз, клатрин-покрытый пузырек, динамин-2, репликация.

**Key words:** hemagglutinin, host-targeting agent, clathrin-dependent endocytosis, clathrin-coated vesicle, dynamin-2, replication

**Введение**

Умифеновир – противовирусный синтетический препарат широкого спектра действия, проявляющий активность против ряда оболочечных и безоболочечных вирусов, первоначально разработанный для борьбы с вирусами гриппа [9].

В настоящее время всемирно признанными препаратами для лечения гриппа являются ингибиторы вирусной нейраминидазы, а также блокаторы протонных М<sub>2</sub> каналов. Ряд штаммов вируса гриппа приобрели устойчивость к этим лекарственным препаратам из-за высокой его изменчивости. Разработка и внедрение новых препаратов является актуальной, поэтому сейчас важно