

1. Беленичев И.Ф. Морфофункциональные характеристики кардиомиоцитов при моделировании алкогольной кардиомиопатии у крыс: кардиопротективные эффекты метаболических препаратов/ И.Ф.Беленичев, В.С.Стеблюк// Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. - №4. – С.56-59.
2. Иващенко Д.В. Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики/ Д.В.Иващенко, Е.В.Иванова// Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – №26.- С.70-75.
3. Молдобаева М.Т. Хронофармакологические аспекты общих анестетиков и опиоидов (обзор литературы)/ Н.Т.Молдобаева, О.В.Волкович// Здравоохранение Кыргызстана. – 2012. – С.66-68.
4. Нашкенова А.М. Актуальные вопросы активной противоалкогольной фармакотерапии/ А.М.Нашкенова, О.Малярова// ВестникКазНМУ. – 2015. - №2. – С.196-200.
5. Потупчик Т. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма/ Т.Потупчик, Т.Лопаткина, В.Лопатин// Врач. – 2018. - №11. – С.21-27.
6. Филиппова Е.В. Сравнительная оценка чувствительности ЦНС организма экспериментальных животных к воздействию некоторых психотропных препаратов на фоне хронической алкогольной интоксикации в хронофармакологическом эксперименте/ Е.В. Филиппова, Н.В. Изможерова, Л.П. Ларионов, О.В. Коломиец// International Journal of Humanities and Natural Sciences. – 2019. – том 12-1. – С. 59-62.
7. Юсупова А.О. Алкоголь и нарушения сердечного ритма/ А.О. Юсупова, А.С. Лишута// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. - №11. – С.317-325.
8. Nagayma H. Influences of Biological Rhythms on the Effects of Psychotropic Drugs// Psychosomatic Medicine. – 1999. - № 61. – С.618-629.

УДК 615.038

Штанова А.А., Сафьяник Е.А.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

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

Shtanova A.A., Safyanik E.A.

NEW DIRECTIONS IN THE THERAPY OF CYSTIC FIBROSIS

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: alekshtanova@gmail.com

Аннотация. В данной статье рассмотрено современный метод лечения муковисцидоза при помощи CFTR-модуляторов (CFTR белок трансмембранного регулятора проводимости). Представлены механизмы мутаций CFTR, рассмотрены новые таргетные методы лечения.

Annonatation. This article discusses a modern method of treating cystic fibrosis using CFTR modulators. The mechanisms of CFTR mutations are presented, new targeted treatment methods are considered.

Ключевые слова: CFTR-модулятор, муковисцидоз, таргетные методы лечения.

Key words: CFTR modulator, cystic fibrosis, targeted therapies.

Введение

Около 70 000 человек во всем мире болеют муковисцидозом, распространенность которого варьируется в зависимости от местоположения и этнического происхождения. До недавнего времени медикаментозное лечение было направлено исключительно на органоспецифические последствия основного заболевания. Для повышения мукоцилиарного клиренса дыхательных путей использовали гипертонический физиологический раствор, маннитол, для уменьшения воспаления - пероральные макролидные антибиотики и высокие дозы ибупрофена. В течение последнего десятилетия передовые технологии позволили разработать биодоступные маломолекулярные соединения, способные воздействовать на основной дефект данного заболевания[1].

Цель исследования - изучение одобренных в настоящее время лекарственных средств и изучение будущих клинических разработок терапии муковисцидоза, а также возможных ограничений в их применении.

Материалы и методы исследования

Обширный поиск литературы с использованием отдельных и комбинированных ключевых слов, связанных с терапией муковисцидоза. Анализ методов лечения, нацеленных на CFTR. Акцент был сделан на лекарствах, которые доступны в настоящее время или находятся на поздней стадии клинического развития.

Результаты и обсуждение

Муковисцидоз - это полиорганное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Мутации в гене, кодирующем белок трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) муковисцидоза, приводят к клиническим проявлениям заболевания. CFTR - это регулируемый цАМФ анионный канал, экспрессируемый на апикальной поверхности эпителиальных клеток, выстилающих дыхательные пути, протоки поджелудочной железы и другие ткани. Когда он отсутствует или его активность снижена, транспорт хлоридов и

бикарбонатов снижается, что предрасполагает к инспирированным выделениям, обструкции и возможному повреждению конечных органов[1,2].

CFTR является членом семейства транспортных белков ATP binding cassette (ABC), который состоит из двух мембранных доменов, образующими пору канала, и двумя нуклеотидными доменами, связывающими и гидролизующими АТФ. В отличие от других транспортеров ABC, CFTR имеет дополнительный регуляторный домен, регулирующий открытие и закрытие канала. Фосфорилирование регуляторного домена протеинкиназой с последующим связыванием АТФ и его гидролизом приводит к димеризации нуклеотидных связывающих доменов и структурной перестройке мембранных охватывающих доменов, что позволяет открыть пору канала CFTR[3].

Основная роль белка CFTR заключается в транспортировке анионов хлоридов и бикарбонатов через апикальную мембрану эпителиальных клеток, создавая тем самым осмотический градиент для секреции жидкости. CFTR играет абсорбирующую роль в потовых железах. Отсутствие или дисфункция CFTR приводит к обезвоживанию, выделению секрета, который закупоривает выстланные эпителием протоки (дыхательные пути, желчные и панкреатические протоки), что приводит к повреждению тканей.

Мутации белка CFTR можно разделить на шесть категорий на основе механизмов, которые вызывают отклонения в синтезе белка или функцию. Мутации класса I приводят к синтезу нестабильной усеченной РНК и отсутствию синтеза белка CFTR. Мутации класса II вызывают дефекты обработки CFTR из-за неправильного свертывания CFTR и деградации протеасомой. Мутации класса III вызывают снижение открытия канала CFTR из-за дефектной регуляции канала. Мутации класса IV вызывают снижение проводимости ионов хлорида из-за дефектов в канале CFTR. Мутации класса V приводят к снижению синтеза CFTR из-за дефектов сплайсинга. Мутации класса VI приводят к снижению стабильности CFTR на клеточной поверхности и, следовательно, к увеличению оборота CFTR[4].

Агенты считывания CFTR способствуют рибосомному считыванию нонсенс-мутаций. Первыми препаратами, изученными при муковисцидозе, были аминогликозидные антибиотики, которые обычно используются при муковисцидозе для борьбы с грамотрицательными бактериями, такими как синегнойная палочка. Аминогликозидные антибиотики, такие как гентамицин, способны ингибировать рибосомную «корректуру» путем связывания с декодирующим участком рРНК. Тем самым снижается точность спаривания кодон-антикодон и допускает ошибочное добавление аминокислоты к полипептидной цепи в месте мутации, позволяя трансляции продолжаться до конца гена. Были предприняты усилия по изменению химической структуры аминогликозида, чтобы обеспечить более высокую считывающую активность при меньшей токсичности. Например, NB124 - это новое производное аминогликозида, которое было рационально разработано для обеспечения в 2,5

раза большей считывающей активности, чем гентамицин, восстанавливая функцию CFTR[4,5].

Аталурен - это низкомолекулярный препарат, предназначенный для того, чтобы сделать рибосомы менее чувствительными к мутациям, что позволяет считывать и производить функциональный белок CFTR.

Модуляторы CFTR предназначены для лечения основной причины муковисцидоза - дефект белка CFTR. Модуляторы направлены на коррекцию структурных и функциональных нарушений белка CFTR. Таргетный метод лечения включает в себя потенциаторы CFTR, корректоры и агенты трансляционного считывания.

Потенциаторы CFTR увеличивают поток ионов через поверхностные каналы CFTR. Данный механизм необходим пациентам с мутациями класса III, так как они имеют нормальное количество белка CFTR на поверхности клеток, но имеют первичные дефекты строения канала CFTR.

В доклинических исследованиях Ивафактор был обозначен как перспективный CFTR-потенциатор, он увеличил время открытия канала CFTR на столько, чтобы увеличить активность CFTR с 5% до 50%, что было установлено электрофизиологическими измерениями; также удвоил транспорт хлорида[5]. Применение данного препарата ограничено из-за низкой встречаемости мутации и дорогостоящего лечения.

Корректоры CFTR способствуют правильному созреванию и доставке белка к плазматической мембране. Они взаимодействуют непосредственно с белком, чтобы облегчить его правильное сворачивание. Пациенты с мутациями II класса необходимы корректоры CFTR, так как неправильно свернутый белок удерживается в эндоплазматическом ретикулуме и преждевременно деградирует. В качестве корректора используется люмакафтор, который стабилизирует целый белок CFTR и ускоряет его перемещение на поверхность клеточной мембраны, а также способен частично восстанавливать функцию белка, стабилизируя N-концевой домен белка CFTR.

Действие люмакафтора вызывает высвобождение CFTR, который является единичным и недостаточным для достижения клинического эффекта. Поэтому вместе с корректором необходимо принимать потенциатор, усиливающий открытие единичных ионных каналов CFTR и повышающих таким образом транспорт ионов. Исходя из выше сказанного, очевидным было предположить, что ивакафтор и люмакафтор в комбинации будут существенно улучшать эффекты друг друга.

Комбинированный препарат Оркамби включает ивакафтор и люмакафтор. Он действует двухступенчатым методом. Люмакафтор помогает переместить дефектный белок в правильное место, а ивакафтор выпрямляет и усиливает его активность, в конечном итоге увеличивая проводимость ионов и жидкости. К сожалению, несмотря на свою эффективность, препарат необходимо принимать дважды в день пожизненно, и он имеет большой список побочных эффектов. Кроме того, Оркамби эффективен только в случае одной мутации p.F508del,

находящейся в гомозиготном состоянии, при сочетании мутации p.F508del с другой мутацией в гене *CFTR* препарат неэффективен.

Еще одним вариантом лечения муковисцидоза является генная заместительная терапия. Клонирование гена *CFTR* привело к надежде, что генная заместительная терапия может быть использована для лечения этого моногенного заболевания. К сожалению, раннему прогрессу мешали трудности в поиске подходящего вектора переноса генов, способного преодолеть мощные физические и иммунологические защитные механизмы дыхательных путей. Дыхательные пути людей с муковисцидозом особенно невосприимчивы к аэрозольной доставке генотерапевтических векторов из-за утолщенных выделений и обструкции воздушного потока. Даже если вектор проникает через эти барьеры, он должен затем трансдуцировать апикальную поверхность эпителия дыхательных путей и транспортироваться к ядру для транскрипции.

Для преодоления суровой физиологической среды дыхательных путей при муковисцидозе изучаются также системы доставки генов на основе 81 синтетической наночастицы. Недостатком катионных (положительно заряженных) липосомальных носителей является то, что они могут взаимодействовать с отрицательно заряженными компонентами слизи, тем самым уменьшая проникновение. Биоразлагаемые полимеры, состоящие из β -аминоэфиров, стабильны в физиологических жидкостях и могут проникать через высокоадгезивный слой геля слизи человека, чтобы достичь эпителия.

Другой ветвью данной терапии является редактирование РНК. Это коррекция генетических дефектов *in situ*, а не посредством трансгенной комплементации, является новой терапевтической стратегией при муковисцидозе. Редактирование ДНК включает в себя вставку, замену или удаление ДНК из генома с помощью “молекулярных ножниц”, таких как нуклеазы. Использование искусственно сконструированных нуклеаз, которые вводят точные разрывы в ДНК для удаления мутировавших сегментов генов с последующей гомологичной рекомбинацией с геном дикого типа, представляет собой потенциальную терапевтическую стратегию при муковисцидозе[1]. CRISPR (кластеризованные регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы), является одной из наиболее перспективных нуклеаз для редактирования генома. Системы CRISPR-Cas9 используют РНК-проводник с областью, комплементарной ДНК-мишени, что обеспечивает сайт-специфическое расщепление и точную дискриминацию мутантных аллелей от нормальных аллелей. Эта технология была использована *in vitro* для восстановления локуса *CFTR* в стволовых клетках кишечника человека и надежного восстановления функции *CFTR*.

Выводы:

1. Генная терапия, таргетирование клеточных взаимодействий и новые препараты для симптоматического улучшения являются перспективным подходом для лечения муковисцидоза.

2. Наличие ограничивающих факторов, такие как класс мутаций, генетический профиль, лекарственные взаимодействия, побочные действия и стоимость сужают область применения CFTR-модуляторов.

3. Необходим поиск новых подходов передачи генов, моделирования заболевания, альтернативных целей.

Список литературы:

1. Bradley S Q. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis / Bradley S Q., Steven M R. - 2016. –352 p.

2. Rafeeq M.M. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches / Rafeeq M.M., Murad H.A.S. // Journal of Translational Medicine. - 2017.

3. Broaddus V.C. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed Elsevier/ Broaddus V.C., Mason R.J., Ernst J.D. -2015.

4. Antunovic S.S. Longitudinal cystic fibrosis care. Clin Pharmacol Ther. / Antunovic S.S., Lukac M., Vujovic D. -2013. – P. 86–97.

5. Van Goor F. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. Proc Natl Acad Sci USA/ Van Goor F, Hadida S., Grootenhuis P.D. - 2009. - 30 p.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 615.47:[616.5-089.844+616-089.87]

Гришечкин В.Ю.¹, Бондаренко С.В.², Азёма Е.Н.³

ТРЕНАЖЁР ДЛЯ ОТРАБОТКИ НАВЫКОВ РЕЗЕКЦИИ И КОЖНОЙ ПЛАСТИКИ THE NEEDLE RESECTION

Лаборатория практического обучения

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельская городская клиническая больница №3

³Гомельская городская центральная поликлиника, филиал №2

Гомель, Республика Беларусь

Grishechkin V.Yu.¹, Bondarenko S.V.², Azema N.N.³

TRAINER FOR RESECTION AND SKILLS OF SKIN GRAFTING THE NEEDLE RESECTION

Practical training laboratory

¹Gomel state medical university

²Gomel city clinical hospital №3

³Gomel city central polyclinic, subsidiary №2

Gomel, Republic of Belarus

E-mail: slava.kefir.grishechkin@gmail.com