

*Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет ім. МІ. Пирогова
Департамент охорони здоров'я та реабілітації Вінницької обласної
державної адміністрації
ВГО «Асоціація фармакологів України»
Українське біохімічне товариство*

Актуальні питання фармакології та медичної біохімії

**Матеріали науково-практичної конференції з
міжнародною участю, присвяченої 100-річчю з
дня народження проф. О.О. Столярчука**

15-16 жовтня 2020 року

Вінниця - 2020

*Ministry of Health of Ukraine
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
Health and Rehabilitation department of Vinnytsia regional state
administration
Association of Pharmacologists of Ukraine
Ukrainian Biochemical Society*

Current issues of pharmacology and medical biochemistry

*International scientific-practical conference, devoted to the
100 anniversary of prof. O.O. Stolyarchuk
October, 15-16, 2020*

Vinnytsia - 2020

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ – МИШЕНИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

Яковлева О.А., Гойна-Кардасевич О.Ю.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Винница, Украина
dr_yakovleva@meta.ua

Актуальность. Идеопатический легочный фиброз (ИЛФ) – возрастное тяжелое, «разрушительное» заболевание неизвестной этиологии, со смертельным прогнозом и мало успешной терапией: медианная выживаемость после диагностики не превышает 3 года. Каскад исследований молекулярных, генетических, патогенетических аспектов этого заболевания обусловил несомненный прогресс в понимании сложных взаимодействий, среди которых может быть назван ряд терапевтических мишеней воздействия. Трудности фармакотерапии базируются на нескольких составляющих: относительная редкость болезни, генетический, этнический и клинический полиморфизм, многочисленные возможные точки воздействия, которые чаще изучаются по отдельности, не создавая единого целостного впечатления и способствуя отсутствию адекватной успешной эффективности терапии, и вызывая потребность в междисциплинарной команде экспертов.

Цель работы: обобщение известных научных подходов к поиску успешной фармакологической коррекции прогноза и качества жизни больных с ИЛФ, причем научные данные представлены соответственно наиболее изученным анатомо-морфологическим структурам легочной ткани.

Результаты. *Внеклеточный матрикс легких (ECM)* – состоит из гликопротеинов, протеогликанов, коллагеновых и эластических волокон, фибронектина, фибрина, обеспечивающих механическую стабильность и «структурные подмости» для клеток, включает значительное количество фиброгенных факторов роста (TGF- β) и регуляторных сигнальных молекул. Однако его состав при данной патологии аномальный, модифицирован таким образом, что значительно нарушает биомеханические (жесткость) и молекулярные свойства окружения клеток, он не регулируется у этих больных, фиброзный матрикс увеличивается [Yanagihara T. et al., 2019]. Среди измененного состава матрикса показана роль прокиназы (ROCK), которая мощно стимулирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты, потому получен терапевтический эффект ее ингибирования у пациентов ИЛФ и на модели фиброза [Averill F. et al., 2018].

Клеточные популяции легких. Патология альвеолярного эпителия 2 типа (АЕС) порождает субклинические симптомы, при стареющих клетках у генетически восприимчивых пациентов. Мутации в белках сурфактантов (открытые с 2001 года) сопровождалась повышенным фиброгенезом, также как и сверхэкспрессия гена, кодирующего муцин MUC5 β (гликопротеин): очень сильная генетическая ассоциация при спорадической форме болезни, она способствует 20-кратному риску ИЛФ (у гомозигот) и 7-кратному – у гетерозигот, хотя и с лучшим прогнозом.

Укорочение теломер при старении вызвало направление исследований, с потенциальной защитой и стимулированной активностью теломераз при использовании эстрогенов или андрогенов (даназол) [Townslley DM et al., 2016]. Снижение сигнальной молекулы PINK1 в АЕС коррелировало с митохондриальной дисфункцией, их повышенным апоптозом, что позволило применить гормоны щитовидной железы, увеличить экспрессию PINK1, восстановить митохондрии и спасти клетки от апоптоза, возможно, это будет новая терапевтическая стратегия [Yu G. et al., 2018]. Апоптоз АЕС, эпителиально-мезенхимальный переход и продукция профибротических медиаторов в наибольшей мере определяются мощным TGF- β фактором, и рядом других ростовых стимуляторов (семейства PDGF, FGFR, VEGF). Потому терапевтическая изолированная коррекция этих мишеней не позволяет получить положительные результаты и требует в идеале воздействия на несколько медиаторов одновременно, они будут учитываться далее.

Фибробласты и дифференцируемые ими миофибробласты секретируют множество молекул ЕСМ, следовательно, нацеленная на них стратегия может принести новые результаты. Наиболее непонятной сохраняется роль макрофагов, в силу возможного трансформирования их фенотипов и разного происхождения: «классические активированные M1» или «альтернативно активированные M2», именно последние секретируют ряд профиброгенных медиаторов, при взаимодействии с интерлейкинами (IL-4, -13, -6, -10), они преобладают в фиброзных зонах при ИЛФ, причем они происходят не только из моноцитов, но могут не зависеть от костного мозга, и стать мишенями терапии в будущем, также как и мезенхимальные стромальные стволовые клетки [Glassberg MK et al., 2017], которые оказались безопасными при ИЛФ. В перспективе разработка дифференцированных подходов к измененному микробиому бронхов – как предиктору антибиотикотерапии [Мартинес Ф.].

Необходимо отметить, что применение преднизолона или азатиоприна в силу неэффективности строго не рекомендуется: в исследовании PANTER (преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин) эта тройная терапия у большинства пациентов старше 70 лет превысила

число смертельных исходов и исследование завершили досрочно [Antoniou K. et al., 2013].

Такие мозаичные подходы, направленные на широкий спектр биомаркеров, могут иметь решающее значение для персонализированной медицины ИЛФ.

Выводы. Модифицированная архитектура легких при идиопатическом легочном фиброзе объединяет сложные биологические этапы и закономерности, которые должны стать ключевыми при разработке комбинированных методов фармакотерапии. Они могут быть направлены как на клеточные, так и на молекулярные факторы патогенеза, в роли биомаркеров улучшения лекарственной эффективности и безопасности.

НОВІ МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ВІТАМІНУ D В СИНЕРГІЗМІ ІЗ КАЛЬБІДИНОМ

Яковлева О.О., Ніколова О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вінниця, Україна

Dr.Nikolova@ukr.net

Вступ. Роль вітаміну D в патогенезі бронхіальної обструкції при бронхіальній астмі та ХОЗЛ залишається недостатньо зрозумілою, тому що його регуляторні впливи торкаються як генетичних, так і метаболічних аспектів, спектр його впливів значно розширюється, особливо відносно імунних або запальних процесів, також залишаються вже відомі механізми регуляції кальцієвого обміну, хоча вони займають меншу частку серед його функцій. В той же час саме механізми кальцієвої регуляції вітаміном D максимально уточнюються в наукових джерелах, його роль, як посередника для метаболізму кальцію.

Мета роботи. Провести аналіз міжнародної наукової інформації щодо значення кальбідину у регуляторних функціях вітаміну D.

Матеріали і методи. Використано пошук в наукових базах даних The Cochrane Library, ResearchGate, Scopus, Web of Science, Medline, Pubmed, РИНЦ.

Результати та обговорення. Серед важливих функцій кальбідину є його участь в механізмах мембранної регуляції. Центральним гравцем у моделі полегшеної дифузії є цитоплазматичний Ca-зв'язуючий білок кальбідин D. Нейрони центральної нервової системи хребетних експресують зв'язуючий Ca²⁺ білок кальбідин D-28k (CB). Кальбідини – це невеликі білки EF-фрагменти, які можуть зв'язувати 2 (D9k)