

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ЭРИТРОПОЭТИНОМ В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Осиков М.В.¹, Симонян Е.В.¹, Бойко М.С.¹, Галеева И.Р.¹, Бивалькевич В.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: bivalkevichva@gmail.com

Язвенный колит является серьезной проблемой в гастроэнтерологии. На сегодняшний день существует базисная терапия, направленная на подавление иммунной системы с помощью применения препаратов как местного, так и системного действия. Зачастую использование базисной терапии при язвенном колите не приносит должного положительного результата. В таких случаях применяются гормональные препараты и цитостатики, обладающие множеством недостатков и побочных проявлений. Невысокая эффективность терапии при язвенном колите может быть связана с недостаточно изученным патогенезом заболевания. Проведён критический анализ литературных источников в рецензируемых источниках Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2010-2018 гг. о перспективных средствах, обладающих иммунокорригирующим и иммуномоделирующим действием, с возможным применением при язвенном колите. В ходе анализа учитывались такие параметры, как токсикогенность, мутагенность, онкогенность, наличие положительных иммуностропных эффектов, фармакокинетическая и фармакодинамическая характеристики. Перспективным на этапе доклинических исследований при язвенном колите был выбран эндогенный регулятор гомеостаза – эритропоэтин, который обладает широким спектром плеiotропных эффектов, обусловленных экспрессией рецепторов к эритропоэтину у большинства клеток, в том числе негемопоэтических. Среди них можно выделить такие, как иммуностропный, противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптогенный и ПОЛ-ограничивающий эффекты.

Ключевые слова: язвенный колит, эритропоэтин, суппозитории, фармзамещение.

PERSPECTIVES OF APPLICATION OF NEW MEDICINAL FORMS WITH ERYTHROPOETHIN IN THERAPY OF ULCEROUS KOLITA

Osikov M.V.¹, Simonyan E.V.¹, Boyko M.S.¹, Galeeva I.R.¹, Bivalkevich V.A.¹

¹FSBEI HE "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: bivalkevichva@gmail.com

Ulcerative colitis is a serious problem in gastroenterology. To date, there is a basic therapy aimed at suppressing the immune system through the use of drugs of both local and systemic action. Often, the use of basic therapy for ulcerative colitis does not bring a proper positive result. In such cases, hormonal drugs and cytostatics, which have many shortcomings and side effects, are used. The low effectiveness of therapy for ulcerative colitis can be associated with the pathogenesis of inflammation, which remains not fully understood. A critical analysis of the literature sources in the peer-reviewed Pubmed sources and the Russian Scientific Citation Index for the period 2010-2018 has been carried out, and preparations having immunocorrecting and immunomodulating effects have been performed. The analysis took into account such parameters as toxicity, mutagenicity, oncogenicity, the presence of positive immunotropic effects, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. The most promising was the endogenous homeostasis regulator, erythropoietin, which has a wide range of pleiotropic effects due to the expression of erythropoietin receptors in most cells, including nonhematopoietic ones. Among them, we can distinguish such as immunotropic, anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptogenic and POL-limiting effects.

Keywords: ulcerative colitis, erythropoietin, suppositories, pharmacosubstitution.

Одной из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии является язвенный колит (ЯК), который преобладает преимущественно в урбанизированных странах. По разным источникам, заболеваемость составляет 3–62 инцидентов на 100 000 взрослого населения в год [1; 2]. По тяжести течения, частоте осложнений и уровню летальности он занимает одну из ведущих позиций в структуре болезней пищеварительной системы. Чаще

всего им страдают лица от 20 до 40 лет. Отсутствие эффективной терапии приводит к развитию осложнений, инвалидизации лиц трудоспособного возраста и летальному исходу, частота которого в России составляет 17 случаев на 1 млн населения. ЯК, в силу вышеперечисленных причин, имеет не только медицинское, но и большое социальное значение [1].

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя применение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и назначение диеты. Для консервативного лечения ЯК на сегодняшний день применяют системные ингибиторы воспаления, топические ингибиторы воспаления (5-аминосалицилаты) и иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин, такролимус, метотрексат, адалимумаб и инфликсимаб) [3]. Несмотря на то что эти группы препаратов приносят относительно неплохие результаты в лечении ЯК, эффективность медикаментозной терапии остаётся недостаточно высокой, а риск развития колоректального рака весьма велик. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, степенью и объёмом поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью течения, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии и, кроме этого, риском развития осложнений ЯК. Целью терапии является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии, подразумевающей прекращение приема глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 12 недель после начала терапии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, а также развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колопроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный пациент должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии, которая включает назначение суппозиторий или ректальной пены с месалазином (1-2 г/сут). Оценка терапевтического ответа производится спустя 2 недели. При наличии эффекта лечение в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель, при отсутствии эффекта следует рекомендовать ректальные формы ГКС (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, суппозитории с преднизолоном 10 мг 1-2 раза в сутки) при оценке эффективности лечения через 2 недели. Совместно с базисной терапией на сегодняшний день возможно применение различных растительных препаратов и биологически активных веществ (БАВ), которые обладают противовоспалительными, регенеративными и антиэкссудативными свойствами. К ним относятся вяз желтый, куркума длинная, алоэ вера, босвеллия серрата, андрографис метельчатый, лакрица, пажитник сенной, лапчатка прямостоячая и др. [2].

Незначительная степень эффективности базисной терапии ЯК связана с тем, что

патогенез данного заболевания остаётся не до конца изученным. Однако имеются многочисленные данные о том, что ключевое место в патогенезе ЯК занимают иммунные реакции, повреждающие стенку толстой кишки. Так, активированные фагоциты усиленно продуцируют активные формы кислорода в результате реакций респираторного взрыва, что в свою очередь способствует развитию перекисного окисления липидов. Данные процессы потенцируют воспаление и негативно влияют на зону повреждения. Исходя из этого, целесообразным является поиск препаратов и новых подходов к их применению при ЯК, оказывающих местное иммунокорригирующее и иммуномоделирующее действие. В течение последних десятилетий внимание ученых сосредоточено на исследовании эндогенных регуляторов гомеостаза, среди которых значительный интерес представляет эритропоэтин (ЭПО).

Цель работы – провести критический анализ научной литературы в базах данных, индексированных в рецензируемых источниках Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2010-2018 гг., об иммунокорректирующих, иммуномоделирующих и других эффектах эритропоэтина, наличие которых может служить обоснованием для применения эритропоэтина при язвенном колите и при выборе пути его введения.

ЭПО относят одновременно к гормонам, факторам роста и цитокинам. По химическим свойствам он представляет сиалогликопротеин, который состоит из 165 аминокислот. Ген его расположен в 7 хромосоме. Он занимает всего 5,4 кб геномной ДНК. [4]. Молекулярная масса ЭПО составляет 30-34 кДа, из которой на белковую часть приходится примерно 18 кДа. Почти 40% молекулы состоит из углеводной части, и именно она играет важную роль в биологической активности ЭПО [5]. Рекомбинантный человеческий ЭПО (rhЭПО) получают методом генной инженерии в культуре эпителиоподобных клеток. Их берут из яичника китайского хомячка, с помощью экспрессии плазмиды. Именно в ней содержится ген, кодирующий пептидную структуру ЭПО человека [6]. Вместе с этим известны и другие технологии, например получение ЭПО с помощью линии клеток из почки хомячка и с помощью опухолевых клеток фибросаркомы человека [7]. Выделенные виды ЭПО отличаются друг от друга по характеру углеводной цепи, и на сегодняшний день выделено 9 видов ЭПО: α , β , γ , σ , δ , κ , ω , θ и ζ .

Предметом пристального изучения является широкий спектр плейотропных эффектов ЭПО. Это объясняется экспрессией рецепторов к ЭПО во многих клетках человеческого организма. Кроме этого, ЭПО обладает множеством положительных функций на молекулярно-клеточном уровне, которые позволяют предположить о целесообразности применения данного вещества при ЯК.

При исследовании влияния ЭПО на костную ткань обнаружено, что ЭПО на

начальной стадии способствует усилению восстановления костной ткани и активации ангиогенеза в области экспериментального перелома большеберцовой кости у крыс [11; 12].

Некоторые авторы описывают эффекты ЭПО при патологии нервной системы. Его действие в данном случае направлено на снижение выработки оксида азота и TNF- α , что приводит к ингибированию транскрипции ядерного фактора – NF- κ B. При введении ЭПО сохраняется целостность нейрональной ядерной ДНК за счёт стабилизации мембранного потенциала митохондрий. Значительно увеличивается активность внутриклеточного фермента из семейства протеинкиназ – Akt1, фосфорилирование проапоптозного протеина – Bad. Прямое нейропротекторное действие реализуется за счет изменения метаболизма нейронов, стимуляции неоангиогенеза в нервной ткани, ограничения образования активных форм кислорода и активации кальциевых каналов на мембране нейроцитов [6; 9]. Помимо ранее открытых эффектов, антиапоптозного, пролиферативного и нейропротекторного, некоторыми исследователями обнаружено иммуномодулирующее действие [8].

Учёные отмечают, что эритропоэтин обладает кардиотропным действием и стимулирует неоангиогенез. ЭПО участвует в образовании сосудов при физиологических условиях – во время эмбриогенеза. В условиях гипоксии или травмы рецепторы к ЭПО экспрессируются на эндотелиальных клетках сосудов мелкого и среднего калибра. Экспрессия рецепторов к ЭПО на различных эндотелиальных клетках сосудов связана с тем, что ЭПО способствует миграции и пролиферации эндотелиоцитов в различных экспериментах *in vitro*. ЭПО имеет тесную связь с VEGF, который играет ключевую роль в неоангиогенезе. Тесная связь между концентрацией ЭПО и VEGF-ассоциированной регуляцией неоангиогенеза была продемонстрирована на модели наложения лигатуры на бедренную артерию с использованием нокаутированных мышей, имеющих генетическую мутацию гена, кодирующего рецептор к ЭПО. Кардиотропному действию ЭПО посвящено большое количество печатных работ. Многие исследователи установили сохранение функциональных параметров миокарда при ишемическом повреждении в условиях системного применения ЭПО. Данное явление объясняется тем, что при ишемии ЭПО активирует фосфорилирование гликоген синтазо-киназного комплекса (GSK3 β) и внеклеточной сигнально-регуляторной киназы (ERK) миокардиоцитов, препятствующее гибели клеток [5].

В основе прогрессирования почечной недостаточности, в том числе, лежит дисфункция фагоцитов, обусловленная азотемией, нарушением фосфорно-кальциевого обмена, нарушением обмена железа и витамина D. Кроме этого, происходит накопление субпопуляций фагоцитов с высоким потенциалом генерации провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, а также разобщение Th1- и Th2-зависимого звена иммунного

ответа. Применение ЭПО на фоне почечной недостаточности приводит к восстановлению количества и функциональной активности фагоцитов в крови, стабилизирует показатели, отражающие интенсивность Th1- и Th2-зависимого звеньев иммунного ответа [6; 7]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается благоприятное воздействие ЭПО на психофизиологические характеристики и функциональное состояние вегетативного отдела нервной системы. В результате проведённых исследований установлено, что эффект ЭПО заключается в нефропротекторном действии, которое реализуется за счет снижения концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови, уменьшения отложения коллагена в почечной ткани и экспрессии мРНК, кодирующей информацию об аминокислотном составе коллагена Ia типа [9].

ЭПО также экспрессируется остеосаркомой и, как предполагалось, может способствовать усилению прогрессии опухолевого процесса по аутокринному типу. Однако результаты проведённого исследования по данной проблеме опровергли эту гипотезу: системное введение ЭПО привело к снижению экспрессии опухоли HIF-1 α и торможению роста сосудов, ассоциированных с опухолью [10].

Также различные исследования позволили изучить местное и системное действие ЭПО на повреждения кожи при диабете [13; 14]. ЭПО усиливает фосфорилирование GSK-3 β , препятствует гибели клеток и способствует ангиогенезу в области раневого повреждения, что приводит к быстрой регенерации раны [15; 16]. ЭПО, ингибируя лейкоцитарную и моноцитарно-макрофагальную инфильтрацию в очаге повреждения, препятствует высвобождению провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , TNF- α . В эксперименте при легочной аспирации у новорожденных был представлен аналогичный механизм противовоспалительной активности, который также ингибирует лейкоцитарную и моноцитарно-макрофагальную инфильтрацию лёгочной ткани [17; 18].

Целый ряд эффектов был описан при изучении применения ЭПО на фоне экспериментальной термической травмы. Авторы показали кардиотропный, нейротропный, нефропротекторный эффекты. Кроме этого, ЭПО способен ограничивать интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), что реализуется путём уменьшения концентрации малонового альдегида в плазме. Антиоксидантный эффект ЭПО может реализовываться за счёт активации каталазы плазмы крови посредством усиления экспрессии генов, кодирующих антиоксидантный транскрипционный ядерный фактор-2 и, как следствие, изменения активности НАД(Ф)Н-оксидоредуктазы, глутатион-S-трансферазы α -1 и гемоксигеназы-1 [2].

Таким образом, ЭПО обладает иммуностропным, противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптогенным и ПОЛ-ограничивающим действием, что позволяет

предположить наличие у данного препарата потенциальных свойств, которые могут быть направлены на ключевые звенья патогенеза ЯК.

В последние годы основные исследования направлены на разработку новых и совершенствование многих существующих лекарственных средств с целью создания эффективных инновационных лекарственных препаратов. Разработка новых лекарственных средств требует проведения комплексных экспериментальных исследований: технологических, биофармацевтических, биологических, фармакологических, направленных на научное обоснование их состава в определенной лекарственной форме с целью обеспечения качества, эффективности и безопасности при серийном производстве [19]. На фармакологическую активность лекарственного препарата оказывает влияние ряд факторов, в том числе лекарственная форма и путь введения препарата [20]. С этой точки зрения оптимальными биофармацевтическими параметрами обладают суппозитории, которые по скорости наступления эффекта могут успешно конкурировать в той или иной степени с препаратами для парентерального введения [21].

Однако анализ современного отечественного рынка показал, что ассортимент лекарственных средств в форме суппозиторий составляет не более 16%. Суппозитории для системного действия начали появляться в конце 90-х годов, определив новые направления в медикаментозном лечении. В настоящее время проводятся доклинические и клинические исследования ректальных форм с веществами иммуностропного действия, с протеолитической активностью, суппозиторий с витаминами и т.д. В настоящее время в суппозиториях назначают различные гормональные препараты (стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы), антибиотики, алкалоиды, производные фенотиазина, пиразолона и др. Проводятся обширные исследования по использованию ректальных лекарственных форм с веществами-антиоксидантами для профилактики и лечения многих патологий, в частности при ожогах различного генеза. Ректальные суппозитории как средства быстрой доставки лекарственных веществ особенно актуальны в случаях, угрожающих жизни (для купирования гипертонических кризов, спазма, быстрого восстановления сердечного ритма и расстройства дыхания).

Согласно стратегии «Развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» и «Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 года», актуальным является вопрос о создании отечественных лекарственных средств, отличающихся эффективностью и безопасностью. Причем разработка новых лекарственных форм известных ЛС – основное стратегическое направление развития фармотрасли. Поэтому целесообразно проведение комплексных исследований по созданию ректальной лекарственной формы с ЭПО с целью изучения их

эффективности в терапии ЯК.

Выводы

1. Одним из эффективных лекарственных средств в комплексной терапии больных ЯК могут являться препараты ЭПО, обладающие широким спектром плейотропных эффектов, а именно, иммуностропных, противовоспалительных, антиоксидантных, антиапоптогенных, ПОЛ-ограничивающих и других эффектов, которые с определённой вероятностью способны оказывать положительное влияние на ключевые звенья патогенеза язвенного колита.

2. В связи с тем, что воспаление при ЯК является локализованным процессом, местное применение ЭПО является обоснованным. Кроме этого, при местном применении препарата отсутствуют системные эффекты.

3. В качестве способа доставки ЭПО могут быть выбраны ректальные суппозитории, которые характеризуются оптимальными биофармацевтическими параметрами.

Список литературы

1. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 17–22.
2. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е. и др. Экспериментальное моделирование и перспективные направления коррекции гемостаза при воспалительных заболеваниях кишечника // Аспирантский вестник Поволжья. - 2018. - №1-2. - С. 153-160.
3. Фаттал А. Экспериментальное обоснование использования таблеток экстракта коры осины при язвенных заболеваниях кишечника: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харьков, 2016. – С. 13–33.
4. Jozsef L. A rekombináns humán erythropoietin- α fokozza a human laphamrak sugar er zekeny seget preklinikai model ben / L. Jozsef, K. Istvan, R. Erzsebet [et al.] // Hungarian Oncology. – 2007. – Vol. 51. – P. 53–61.
5. Ramos A.S. Biological evaluation of recombinant human erythropoietin in pharmaceutical products / A.S. Ramos, C.A. Schmidt, S.S. Andrade [et al.] // Brazilian j. of medical and biological research. – 2003. – Vol. 36, № 11. – P. 1561–1569.
6. Danigo A. Neuroprotective Effect of Erythropoietin against Pressure Ulcer in a Mouse Model of Small Fiber Neuropathy / A. Danigo, L. Magy, L. Richard [et al.] // PloS one. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e113454.
7. Mausberg A.K. Erythropoietin ameliorates rat experimental autoimmune neuritis by inducing transforming growth factor- β in macrophages / A.K. Mausberg, G.M. ZuHorste,

T. Dehmel [et al.] // PloS one. – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. e26280.

8. Genc S. Erythropoietin and the nervous system / S. Genc, T.F. Koroglu, K. Genc // Brain research. – 2004. – Vol. 1000, № 1. – P. 19–31.

9. Осиков М.В. Патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестн. ЮУрГУ. – 2010. – № 19. – С. 110–111.

10. Meyer F.R.L. Expression of platelet-derived growth factor BB, erythropoietin and erythropoietin receptor in canine and feline osteosarcoma / F.R.L. Meyer, R. Steinborn, H. Grausgruber [et al.] // The Veterinary J. – 2015. – Vol. 206, № 1. – P. 67–74.

11. Molloy R.G. The humoral immune response after thermal injury: an experimental model / R.G. Molloy, M. Nestor, K.H. Collins [et al.] // Surgery–Saint Louis. – 1994. – Vol. 115. – P. 341–348.

12. Rolwing J.H.D. The effect of erythropoietin on bone // Acta Orthopaedica. – 2014. – Vol. 85, № 353. – P. 1–29.

13. Hong J.P. The combined effect of recombinant human epidermal growth factor and erythropoietin on full-thickness wound healing in diabetic rat model / J.P. Hong, S.W. Park // Int. Wound J. – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 373–378.

14. Niu H.S. Erythropoietin ameliorates hyperglycemia in type 1-like diabetic rats / H.S. Niu, C.H. Chang, C.S. Niu [et al.] // Drug Des Devel Ther. – 2016. – Vol. 3, № 10. – P. 1877–1884.

15. Hamed S. Erythropoietin, a novel repurposed drug: an innovative treatment for wound healing in patients with diabetes mellitus / S. Hamed, C.L. Bennett, C. Demiot [et al.] // Wound Repair and Regeneration. – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 23–33.

16. Maiese K. Erythropoietin and diabetes mellitus // World journal of diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 14. – P. 1259–1273.

17. Ji M.H. Erythropoietin pretreatment attenuates seawater aspiration-induced acute lung injury in rats / M.H. Ji, J.H. Tong, Y.H. Tan [et al.] // Inflammation. – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 447–456.

18. Turhan A.H. Erythropoietin may attenuate lung inflammation in a rat model of meconium aspiration syndrome / A.H. Turhan, A. Atici, N. Muşlu [et al.] // Experimental lung research. – 2016. – Vol. 42, № 4. – P. 199–204.

19. Орлова Т.В. Выбор суппозиторных основ в технологии суппозиторий / Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева // Фармация. – 2014. – № 1. – С. 34–38.

20. Демина Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С. 8–13.

21. Панкрушева Т.А. Лекарственные средства для ректального введения / Т.А. Панкрушева, О.О. Курилова // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения: сб. науч. тр. НИИ Фармации. – М., 2000. – Т. 39, Ч. 1. – С. 260-266.
22. Плейотропные эффекты эритропоэтина при хронической почечной недостаточности [Электронный ресурс] / М.В. Осиков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–1. – С. 218–224.