

Академик РАН и РАМН Е.И. Чазов

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России», Москва

## Защитные системы организма как основа поиска и разработки новых оригинальных лекарственных средств

«Наука движется толчками в зависимости от успехов, делаемых методикой», — говорил И.П. Павлов. Именно использование новых методов исследований позволяет нам в Кардиокомплексе искать новые пути лечения больных. Это касается различных защитных систем, и я хотел бы представить результаты некоторых наших экспериментов.

Данные, которые были получены нами по итогам фундаментальных исследований защитных систем организма, позволили начать разработку новых оригинальных лекарственных средств. Разработки находятся на разных стадиях испытаний. Министерство промышленности на сегодняшний день уже подписало контракт на создание пяти оригинальных средств. Возможность использования субстанций защитных систем организма показательна на примере антисвертывающей системы. Ее теоретическая разработка совместно с биохимической лабораторией МГУ профессора Б.А. Кудряшова в конечном итоге позволила нам открыть в 1961 г. новую эру в лечении инфаркта миокарда и тромбозов других сосудистых областей.

Речь идет о тромболитической терапии.

Известно, что в организме функционирует два каскада ферментативных реакций, обеспечивающих состояние свертывания крови. Один из них отвечает за формирование тромба при угрозе или возникновении кровотечения, другой ответственен за предупреждение тромбоза, растворяя выпадающие нити фибрина или формирующийся тромб. В принципе, это две защитные системы организма, нарушение функции которых может привести к тяжелым патологическим последствиям. Работы Кардиокомплекса показали, что при выраженном атеросклеротическом процессе возможности противосвертывающей реакции уменьшаются.

Данные фундаментальной науки расширяют наши представления о функционировании этих процессов на молекулярно-клеточном уровне и позволяют не только раскрывать суть процесса, но и выделять и воспроизводить субстанции, участвующие в его организации. Тромболитическая терапия имитирует защитную естественную противосвертывающую реакцию организма и, естественно, мы углубляемся в выяснение эффекта и механизмов активности различных ее звеньев.

Методы лечения тромбоза, которые мы создавали и применяем сегодня, основаны на системном увеличении концентрации двух естественных активаторов пламиногена — тканевого или урокиназного типа. Они непосредственно не способны лизировать тромб, и их эффект связан с активацией эндогенного пламиногена. Наш последний препарат, про-

урокиназа, был создан генно-инженерным методом и под торговым названием Пулолаза широко используется в нашей стране.

Однако существенный недостаток всех этих средств — зависимость от концентрации пламиногена в крови больного в области формирования тромба, что проявляется, когда тромб протяженный, а доставка пламиногена из кровотока нарушена.

Таким образом, эффективность современных тромболитиков определяется размером тромба и временем его возникновения. Сегодня в тромболитической терапии существует две проблемы: вероятность развития дефицита пламиногена при введении активаторов пламиногена и недостаточность его притока.

Проблемы могут быть устранены применением прямого тромболитика. Именно эту задачу мы и решаем, создавая тромболитик прямого действия. Таким образом, появляется возможность прямого введения такого вещества в противосвертывающей системе как плазмин непосредственно внутрь тромба. Локальное введение плазмينا значительно увеличит эффективность тромболитической терапии и уменьшит степень ее зависимости от времени возникновения тромба.

В настоящее время в Кардиокомплексе генно-инженерным способом создан лекарственный препарат плазмин, получен его бактериальный штамм-продуцент, на доклинической стадии показана его эффективность и безопасность. В апреле 2011 г. принято решение о выдаче патента. С целью применения препарата прямым методом разрабатывают пути его введения посредством катетеризации тромбированных сосудов. Совместно с Институтом патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина в Новосибирске, к примеру, разработан метод катетеризации легочного ствола, который был выполнен с использованием современных тромболитиков 40 больным с тромбозом с растворением тромба в 30 случаях.

Обсуждая значимость нарушения нормальной функции защитных и регулирующих систем организма в формировании патологических процессов, следует указать на ценность данных фундаментальных исследований о роли оксида азота в жизнедеятельности организма и его способность нарушать функционирование ряда систем организма. Оксид азота — как двуликий бог Янус: с одной стороны, его наличие — важнейшее условие нормальной работы ряда систем и органов человека, с другой — он служит источником образования в организме токсичного вещества пероксинитрита, которое, превращаясь в пероксинитритную кислоту, создает угрозу появления во внутриклеточной среде сильных окисли-

телей, способных оказывать повреждающее действие на клетки и ткани. Для предотвращения этой реакции в организме функционируют динитрозольные комплексы железа, которые образуются в естественных условиях в клетках, способны депонировать избыток оксид азота и высвобождать его после распада.

Совместно с известным химиком, исследователем роли оксида азота в жизнедеятельности организма животных и человека А.Ф. Ваниным из Института химической физики РАН мы в течение 8 лет изучаем возможности регуляции динитрозольными комплексами железа содержания оксида азота. Они образуются в организме человека путем взаимодействия продуцируемого из L-аргинина монооксида азота с железом и тиолсодержащими лигандами — глутатионом или цистеином.

Доклинические испытания созданного в Кардио-комплексе лекарственного препарата динитрозильного комплекса железа (торговое название Оксаком), производимого в экспериментальных условиях нашей лаборатории, установили широкий диапазон эффектов при испытаниях на животных. С точки зрения кардиологии нас заинтересовали:

- высокая и быстро наступающая гипотензивная и вазодилататорная активность после введения лекарственного средства;
- подавление агрегации тромбоцитов;
- повышение эластичности эритроцитов;
- уменьшение размера некротической зоны при экспериментальном инфаркте;
- антиоксидантные свойства.

Экспериментальные работы показали, что в зоне ишемии миокарда происходит увеличение содержания оксида азота, что может угрожать образованием токсических форм монооксида азота. Естественно, введение его донатора позволит предупредить возможный окислительный стресс. Динитрозильные комплексы железа ограничивали размеры экспериментального инфаркта миокарда, что подтверждалось данными гистохимических исследований, уменьшением активности лактатдегидрогеназы и МВ-креатиназы, снижением потерь внутриклеточного общего креатинина.

Продолжая эти исследования, мы сосредоточили усилия на клинических испытаниях гипотензивных и вазодилататорных свойств вещества. Введение препарата добровольцам показало максимальное снижение уровня артериального давления на 20–30% в течение 15 мин, после чего этот уровень сохранялся еще 2 ч и далее постепенно повышался до целевой нормы 140/80 мм рт.ст. Гипотензивный эффект присутствовал до 8 ч. В настоящее время продолжается клиническое изучение возможностей лечения этим препаратом больных с артериальной гипертензией.

Одно из наших научных исследований защитных систем организма с целью выявления звеньев, определяющих сохранение физиологического состояния организма, связано с изучением роли хемотоксичных цитокинов — хемокинов, регулирующих, в первую очередь, гранулоциты, моноциты и лимфоциты, играющих важную роль в возникновении и течении ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Конечно, диапазон их действия более широк, учитывая роль в реакции воспаления. Значимость хемокинов в регуляции миграции клеточных элементов с целью защиты организма изучали на различных моделях заболеваний (от инфаркта миокарда до ран различного происхождения) и животных (от линейных крыс до обезьян).

По своему строению хемокины являются пептидами с различным характером действия. В лаборатории синтеза пептидов было создано несколько их видов, которые оказывали противоположные эффекты. Лучшее всего изучен моноцитарный хемотоксический белок 1 (MCP-1), который синтезируется в организме активированными макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. Он вызывает миграцию T-лимфоцитов, привлекает мононуклеарные клетки в зону воспаления, а моноциты — в участок повреждения сосудистой стенки, и играет ключевую роль в патогенезе хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Именно поэтому в настоящее время поиск новых противовоспалительных препаратов связан с синтезом антагонистов MCP-1. Среди группы синтезированных пептидов один из них (X) оказался антагонистом MCP-1. В экспериментальных работах были доказаны его противовоспалительные свойства. В настоящее время этот пептид (название препарата — Инграмон) проходит клинические испытания. В клинике академика Н.А. Мухина начато изучение его эффективности при заболеваниях почек. Его противовоспалительные свойства подтверждаются объективными данными — быстрой нормализацией показателей воспалительного процесса (например, C-реактивного белка). Мы продолжаем эти исследования и сейчас изучаем один из хемокинов, который в эксперименте сокращает время рубцевания ран.

Несколько слов необходимо сказать о новом направлении в создании лекарственных препаратов, которое связано с научными исследованиями генетического характера. В данный момент мы изучаем возможности ангиогенеза при помощи препаратов, созданных на этой основе.

В настоящее время начинаются клинические испытания плазмидной генетической конструкции с геном урокиназы (название лекарства — Юпикор). Его создание явилось результатом более чем 15-летнего изучения в Кардиокомплексе молекулярно-генетических механизмов ремоделирования и роста кровеносных сосудов и, в частности, роли урокиназы в этих защитных процессах организма. Было установлено, что урокиназа участвует в регуляции пролиферации и миграции клеток сосудов в процессе их формирования и роста; особенно важно, что это происходит и в процессе репарации сосудистой стенки после повреждения. Без урокиназы факторы роста, например EGF — фактор роста эндотелия сосудов, не способны эффективно стимулировать ангиогенез. На догоспитальном этапе было установлено, что Юпикор при внутримышечном введении в ишемизированную конечность животных эффективно восстанавливает нарушенный кровоток, стимулирует образование новых капилляров и коллатералей. В настоящее время начинаются клинические исследования препарата.

Можно было бы еще долго приводить примеры значимости углубленного изучения защитных систем организма на молекулярно-клеточном уровне — принципиально нового направления в создании лекарственных средств естественного происхождения. Это направление активно разрабатывают в последние годы в продуктивном сотрудничестве представители фундаментальной и клинической наук. Именно необходимость их объединения не только с целью прогресса медицинской науки в целом, но и прогресса в наших возможностях лечения хотелось подчеркнуть в этом докладе.