

Часть 1

Препарат Деринат® – иммуномодулирующее средство, стимулятор гемопоэза, регенерант, репарат

Препарат Деринат® (натриевая соль дезоксирибонуклеиновой кислоты) представляет собой полидезоксинуклеотид (PDRN) эукариотического происхождения с молекулярной массой до 500 кДа, полученный из молок лосося. Учитывая, что масса одного нуклеотида составляет около 345 Дальтон, количество нуклеотидов в молекуле исходного вещества оценивается как 1500, то есть молекула Деринат® состоит в среднем из 750 пар оснований. В доступной литературе предполагается, что механизм воздействия препарата Деринат® на иммунокомпетентные клетки может быть опосредован Толл-подобными рецепторами TLR 9. Деринат® преимущественно включает в себя короткую и среднюю цепь ДНК, оканчивающуюся в среднем, по меньшей мере, в 50% нуклеотидными мотивами CpG.

В Научно-исследовательском институте экспериментальной биологии и медицины Воронежского медицинского университета им. Бурденко определили нуклеотидный состав фрагментов ДНК, составляющих Деринат®, с помощью метода электрофореза в блоке агарозного геля с использованием буфера трис-ацетат-ЭДТА (ТАЕ). При оценке основного лекарственного вещества Деринат® было обнаружено три типа фрагментов ДНК: длинные - 40%, средние - 40% и короткие до -20%. Количественные отношения между различными типами нуклеотидов во фрагментах в целом соответствовали распределению, описанному правилом Чаргаффа. Изучение нуклеотидного состава концевых участков фрагментов ДНК, входящих в состав препарата «Деринат®», показало, что короткие фрагменты в 25% случаев оканчиваются неметилированными динуклеотидными мотивами CpG. Средние фрагменты в 15-20% случаев заканчиваются неметилированными динуклеотидными мотивами CpG, тогда как длинные фрагменты имеют на конце неметилированный мотив CpG в 5% случаев [1].

Неметилированные мотивы ДНК CpG являются лигандами для TLR9 (TLR9, CD289) - мембранных белков, относящихся к группе Толл-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунного ответа. Неметилированные мотивы CpG распространены в бактериальной и вирусной ДНК. Именно их распознавание обеспечивается рецепторами TLR 9 в системе врожденного иммунного ответа. [1] Такие мотивы CpG в ДНК эукариот скрыты внутри ее структуры и в основном содержатся в так называемых CpG-островках. Размер этих CpG-островков составляет от 0,5 до 5 тысяч пар нуклеотидов. Их встречаемость составляет 1 на 100 тысяч пар нуклеотидов. Все гены домашнего хозяйства и 40% тканеспецифичных генов содержат CpG-островки.

Характеристика CpG-островков:

- Размеры от 0,5 до 5 тысяч пар нуклеотидов
- Распространенность 1 на 100 тысяч пар нуклеотидов
- Обычное содержание мотива CpG (1:16)
- Отсутствие метилирования цитозина

В процессе производства препарата «Деринат» с помощью ультразвуковой обработки происходит фрагментация молекул ДНК, содержащихся в гомогенатах спермы лосося, неметилированные CpG-мотивы экспонируются и становятся доступными для воздействия на клетки TLR 9, экспрессирующие этот рецептор. Очевидно, что метилирование CpG-мотивов ODN не может происходить вне живого организма, поэтому неметилированные CpG-мотивы эукариотического происхождения доступны для фармацевтического

использования. Метилирование ДНК - это динамический процесс, который меняется с развитием дифференцировки тканей и старением. Гипометилирование обнаружено в старых тканях лосося (Salmon), мышей, крыс, коров и людей. Он особенно хорошо представлен в клетках мозга, печени, слизистой оболочке тонкой кишки, сердца и селезенки, а также в тканях Т-лимфоцитов. [1]

Широко распространенный в организме рецепторный TLR9 и NF- κ B и MyD88 - зависимый способ передачи стимулирующего сигнала к иммунокомпетентным клеткам определяет широкий спектр терапевтических возможностей препарата. Как показано в работах японских исследователей Маами Нода и других, Деринат® снижает внутриклеточный синтез активных форм кислорода, экспрессию ЦОГ-2 в клетках. Деринат блокирует классические потенциал зависимые кальциевые каналы класса «С», «канонические» \ (TRPCs), что было показано визуализацией потока кальция [7]. Лечение Деринатом оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие на ишемически-реперфузионные (IR) повреждения кожи у мышей с моделями пролежней (PU). Повреждение и отек кожи на спине у мышей с легкой формой пролежневых язвенных поражений было уменьшено при обработке Деринатом. Иммуногистохимические и биохимические анализы показали, что Деринат подавляет вызванное IR окислительное повреждение, то есть накопление 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) и связанных воспалительных факторов, таких как циклооксигеназа 2 (COX-2) и рецептор IL-6 (IL-6R) в коже спины мышей с моделью PU. Мы также подтвердили, что соотношение фосфолированной / нефосфолированной киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (Erk), и митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK) увеличивалось после IR, которое ослаблялось Деринатом. Затем мы сравнили действие Дерината® с действием ДНК лосося и других терапевтических агентов на развитие пролежневых язвенных поражений , простагландина E1 (PGE1) и основного фактора роста фибробластов (bFGF), используя мышей с тяжелой моделью пролежневых язвенных поражений. Эффекты Дерината® и ДНК лосося были сопоставимы с эффектами PGE1 и bFGF [8]

Барьерный противовирусный эффект Дерината связан со стимуляцией плазматических дендритных клеток TLR9. Стимуляция TLR 9 в дендритных клетках, имеющих лимфоидного предшественника, приводит к их дифференцировке (под влиянием IL-10, TNF β , простагландина E2) в дендритные клетки. Дендритные клетки секретируют много IFN-1 типа (α и β) и способствуют дифференцировке Th 0 в Th 2. Под влиянием Th 2 происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматических клетках, секретирующих Ig G2, IgG4, IgM. [3,5]

В настоящее время наиболее перспективным является использование Дерината® в качестве агониста TLR9 для уменьшения проявлений токсичности противоопухолевой терапии, такой как химиотерапия и лучевая терапия. Снижение гематологической токсичности при применении Дерината® наблюдается во всех ключевых областях кроветворения: миелопоэзе (гранулоцитопоэз, эритропоэз и тромбоцитопоэз) и лимфопоэзе. Активация гранулоцитопоэза осуществляется путем синтеза гранулоцит-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) макрофагами, стимулируемыми посредством TLR9 Деринат®.

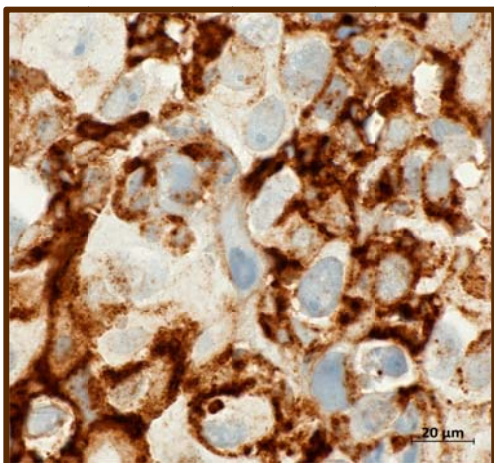
В 2017 году наша компания ФЗ «Иммунолекс» начала клиническое исследование: «Стратегия преодоления радиорезистентности плоскоклеточного рака шейки матки IIВ-IVА стадий с помощью агониста Толл-подобных рецепторов 9 Деринат®, с целью показать

снижение радиорезистентности опухоли и возможность его использования в лучевой терапии рака шейки матки.

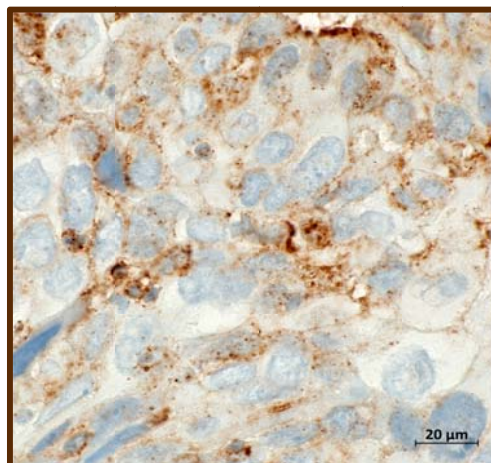
Первые результаты, продемонстрированные методом иммуногистохимического исследования биопсий опухоли, свидетельствуют о значительном снижении уровня синтеза PD L-1 опухолевой тканью как под влиянием системного введения Дерината, так и его местного применения в процессе лучевой терапии. Токсичность такой терапии крайне низкая, что связано со специфической фармакодинамикой препарата.

Несколько исследований показали, что лучевая терапия в сочетании с агонистом TLR 9 (дезоксирибонуклеат натрия) CpG-ODN способна снижать радиорезистентность опухоли. Это увеличивает количество клеток в наиболее чувствительной фазе клеточного цикла G2 \ M и подавляет экспрессию лиганда рецептора гибели клеток PD-L1, ингибируя его синтез через сигнальный путь NF-кВ. Мы предположили, что агонист TLR9 (дезоксирибонуклеат натрия) в сочетании с лучевой терапией может иметь лучшую противоопухолевую активность и модулировать экспрессию PD-L1 опухолевыми клетками.

Наблюдалось статистически значимое снижение экспрессии лиганда к рецептору клеточной смерти PD-L1 в 2 раза по сравнению со значением до лечения (рис.1).



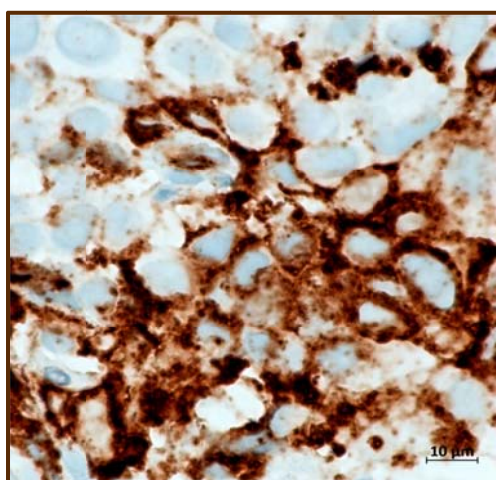
до иммунотерапии



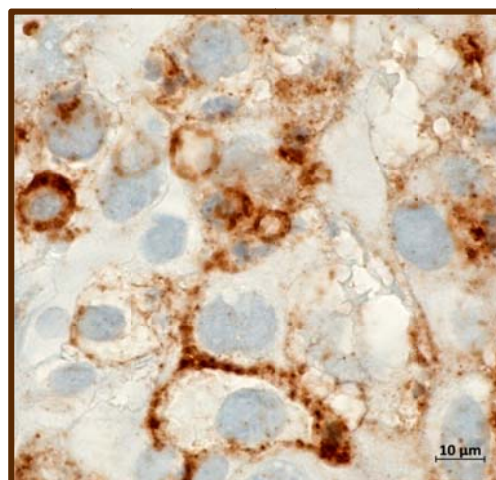
после иммунотерапии

Рисунок 1. Экспрессия лиганда PD-L1 клетками плоскоклеточного рака шейки матки

Средняя частота экспрессии лиганда рецептора гибели клеток PD-L1 в группе дезоксирибонуклеата натрия до лечения составляла 12,7%, после лечения - 6,1% (рис.2).



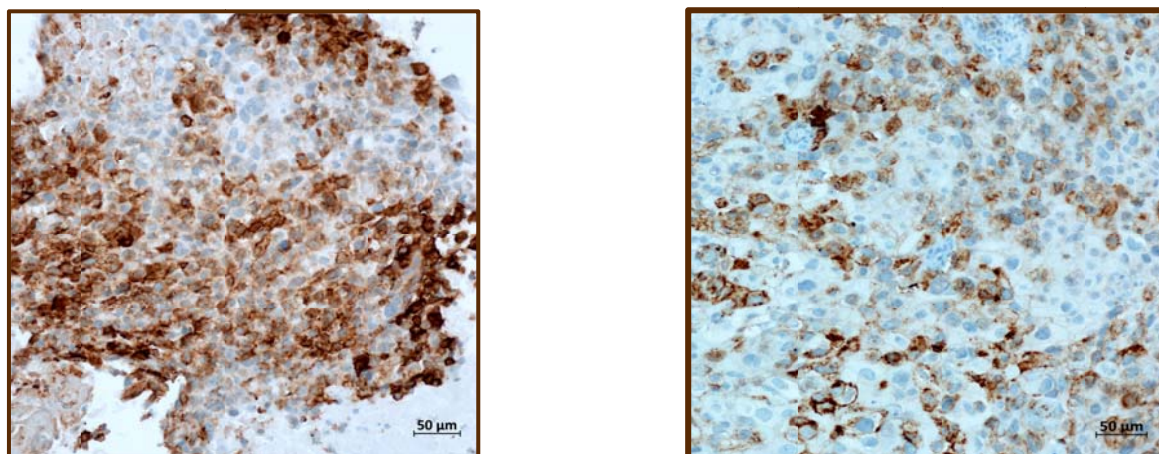
до иммунотерапии



после иммунотерапии

Рисунок 2. Экспрессия лиганда PD-L1 клетками плоскоклеточного рака шейки матки

Частота экспрессии лиганда рецептора гибели клеток PD-L1 в группе дезоксирибонуклеата натрия снизилась на первой биопсии относительно значений до начала лечения на 18%, а в группе пациентов, которым препарат не назначался, - на 5% (рис.3).



до иммунотерапии
Рисунок 3. Экспрессия лиганда PD-L1 клетками плоскоклеточного рака шейки матки
после иммунотерапии

Мы предполагаем, что стратегия иммунотерапии, направленная на снижение синтеза PD-L1 в опухолевой ткани, усилит эффект антител к PD-L1, таких как пембролизумаб, который FDA одобрило для пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии. Есть также некоторые текущие исследования, которые могут предоставить больше доказательств того, что путь PD-1 / PD-L1 является терапевтической мишенью при раке шейки матки.

Кроме того препарат Деринат[®], являясь полидеоксинуклеотидом (PDRN), также является агонистом аденозиновых рецепторов A₂ (A₂AR). Стимуляция этих рецепторов – ключевой фактор, способствующий заживлению ран и неоваскуляризации. Понимание молекулярных взаимодействий между активацией A₂AR, вызванных препаратом Деринат[®] и воспалением может предоставить эффективные инструменты для улучшения заживления при некоторых заболеваниях.

Благодаря своей химической структуре соединение свободно циркулирует в плазме, распределяется в тканях в соответствии с их кровоснабжением и разлагается неспецифическими плазменными или мембраносвязанными нуклеазами ДНК, которые делают его активные олиго- и мононуклеотиды доступными для биологической активности. Препарат Деринат[®] можно рассматривать как пролекарство, которое обеспечивает активные дезоксирибонуклеотиды для связывания пуриnergических рецепторов. Высвобожденный аденозин действует на рецепторы аденозина A₂A за счет использования 3,7-диметил-1-пропаргилксантина, селективного антагониста A₂AR, который устраняет эффекты препарата Деринат[®]. Более того, нуклеотиды, полученные из препарата Деринат[®], также могут действовать посредством «пути спасения», эффективного энергосберегающего метаболического пути для синтеза нуклеиновых кислот.

Основания и нуклеотиды из PDRN, однажды включенные в ДНК поврежденных или гипоксических клеток, способствуют образованию ДНК и реактивируют пролиферацию и рост клеток. Таким образом, препарат Деринат[®] может воздействовать как на аденозиновые рецепторы, но также может способствовать пролиферации клеток, предоставляя новые «строительные блоки» для клеток посредством пути спасения, и именно из-за этого двойного действия использование препарата Деринат[®] может быть предпочтительнее обычных A₂AR.

агонистов. Таким образом, эти данные побудили исследователей выдвинуть гипотезу о том, что препарат Деринат[®] может быть терапевтическим инструментом для контроля воспаления с помощью стимуляции A₂AR, когда он участвует в «пути спасения» при синтезе ДНК в поврежденных или гипоксических клетках, способствует образованию ДНК и реактивирует пролиферацию и рост клеток.

В настоящее время в мире проведено и проводится 6 клинических исследований эффективности препаратов, с аналогичным препарату Деринат[®] действующим веществом содержащих PDRN: 1. Полидезоксирибонуклеотид (PDRN) для регенерации ротационной манжеты лучезапястного сустава, 2. Эффективность и безопасность PLACENTEX[®] у пациентов со склеродермией, 3. Полидезоксирибонуклеотид -Placentex[®] (PDRN) для лечения диабетических язв стопы, 4. Эффекты и безопасность эпидурального введения PDRN по сравнению с плацебо при стенозе позвоночного канала, 5. Исследование реабилитационного воздействия Placentex[®] на эпикондилит локтевого сустава (латеральный эпикондилит). 6. Дефибротид у пациентов с веноокклюзионным заболеванием печени [9]

Литературные источники:

1.Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. Российский иммунологический журнал. 2013; 7(4): 385-90.

2. Возможный механизм репаративного действия олигонуклеотидов эукариотической ДНК как агонистов Toll-подобных рецепторов 9 на модели препарата Деринат[®] https://www.researchgate.net/publication/270582142_The_probable_mechanism_of_reparative_effect_of_eukaryotic_DNA_oligonucleotides_as_agonists_Toll-like_receptors_9_on_the_model_of_drug_DerinatR

3. Клиническая эффективность агониста толл-подобного рецептора 9 при репарации после петлевой электроэксцизии шейки матки. <https://journals.eco-vector.com/jowd/article/view/5816>

4. Влияние иммуномодулирующей терапии на удлинение периода ремиссии у пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2015/4/downloads/ru/391726-612220150413>

5. Значение иммуномодулирующей терапии при прегравидарной подготовке пациенток с рецидивирующим ВПГ 2-го типа <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-immunomoduliruyushey-terapii-pri-pregravidarnoy-podgotovke-patsientok-s-retsdiviruyuschim-vpg-2-go-tipa>

6. [Synthesis and investigation of the specific activity of the DNA-doxorubicin conjugates](#)

7. Derinat Protects Skin against Ultraviolet-B (UVB)-Induced Cellular Damage. Ming-Hsien Tsai, Jian-He Lu, Mami Noda, et al. Journals Molecules, Volume 20, Issue 11,doi 10.3390/molecules201119693

8. Liu J, Rybakina EG, Korneva EA, Noda M. Effects of Derinat on ischemia-reperfusion-induced pressure ulcer mouse model. J Pharmacol Sci. 2018 Oct;138(2):123-130. doi: 10.1016/j.jphs.2018.08.013. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30360946.

9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Polydeoxyribonucleotide&cntry=&state=&city=&dist=>

Часть 2

Опыт клинической эффективности препарата Деринат®

Поэтапное исследование механизма действия препарата Деринат® с использованием передовых научно технологий способствовало тому, что клинические эффекты применения препарата стали вполне объяснимы.

В настоящее время разработаны и апробированы основные схемы использования препарата Деринат® при различных нозологических формах. Положительный результат практического опыта применения препарата Деринат® многими специалистами здравоохранения основан на сочетанном иммуномодулирующем и регенераторном действиях лекарственного средства в комплексной терапии пациентов с заболеваниями, в патогенезе которых важную роль играет нарушения иммунного гомеостаза: хронические рецидивирующие заболевания органов дыхания, острые и хронические рецидивирующие инфекционные процессы (как бактериальной так и вирусной этиологии), послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения (в хирургии, стоматологии, урологии, гинекологии, дерматовенерологии). Также препарат Деринат® зарекомендовал себя как стимулятор гемопоэза у больных онкологического профиля, получающих лучевую и химиотерапию.

Препарат Деринат® (2,5 мг/мл) приобрел широкое практическое применение специалистами здравоохранения как патогенетический компонент комплексного лечения острых респираторных вирусных инфекций как у взрослых так и у детей. При попадании раствора препарата Деринат® (2,5 мг/мл) на слизистую верхних дыхательных путей происходит стимуляция TLR-9 в дендритных клетках, что повышает их способность влиять на дифференцировку Т-лимфоцитов, в том числе в сторону образования Т-хелперов 2-го типа, под влиянием которых происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие IgG и IgM. Стимулируемые препаратом Деринат® (2,5 мг/мл) через TLR-9 эпителиальные клетки слизистой усиливают секрецию sIgA, выполняющего как прямую барьерную функцию, так и функцию активации макрофагального фагоцитоза. Таким образом, стимуляция препаратом Деринат® TLR-9 дендритных клеток и макрофагов приводит к активации как гуморального так и клеточного звена иммунного ответа слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Эффект от применения препарата Деринат® заметен с первого дня терапии: значительно быстрее и эффективнее, чем при стандартных схемах терапии, купирует ринорея, исчезает заложенность носа, снижается отечность и гиперемия миндалин ротоглотки. Такой эффект выявлен как при применении препарата у взрослых, так и у детей с момента рождения [1,2,10,21].

Сочетанное использование препарата Деринат® (1,5 мг/мл) с различными физиотерапевтическими способами (лазер, электрофорез, биостимуляция) лечения в хирургии в качестве дополнительного компонента послеоперационной терапии у больных, оперированных по поводу гнойных воспалительных заболеваний органов брюшной полости, показало высокую эффективность подобного подхода к лечению. У таких больных провоспалительная активность иммунной системы снижалась и не мешала выздоровлению: преобладали более благоприятные течения в заживлении и в репаративно-восстановительных процессах; быстрая регрессия гиперемии и отечности области раны, уменьшении болей, снижении степени астенизации и тревоги, укорочение срока госпитализации больных (на 2–3 дня) и отсутствии эффекта удорожания лечения [4].

Препарат Деринат[®] (15 мг/мл) показал высокую эффективность в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (эндометриоз, эндометрит, аденомиоз) [3,12,17].

Применение препарата Деринат[®] (15 мг/мл) в комплексном лечении хронического бактериального простатита в стадии обострения, способствует снижению проявления симптомов течения болезни по критериям “боль и дискомфорт” и “качество жизни” и снижает частоту рецидивирования в отдаленном периоде. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность применения дезоксирибонуклеата натрия в комплексном лечении больных хроническим бактериальным простатитом в стадии обострения и позволяют рекомендовать лекарственный препарат к широкому использованию в урологической и андрологической практике [11].

Учитывая цитопротективный и регенераторный эффект препарата Деринат[®] (15 мг/мл) при его системном применении как иммунорепаранта, так и агониста толл-подобных рецепторов 9 (TLR9, CD289), считаем обоснованным его использование для восстановления тканей мочевого пузыря, поврежденных радиоволновой эксцизией. Именно у макрофагов отмечается наибольшая экспрессия TLR9, и они становятся наиболее чувствительными к стимуляции препаратами агонистами, в частности препаратом Деринат[®] (15 мг/мл). Регенерация эпителиальной ткани мочевого пузыря сопровождается выходом из просвета сосудов в межклеточное пространство фибриногена и синтезом фибрина, формирующего структуру для пролиферации клеток. Применение агонистов способствует TLR9-зависимому накоплению макрофагов на участках повреждения тканей, стимуляции синтеза фактора роста эндотелиоцитов (VEGF) в зоне альтерации, ускорению ангиогенеза и закрытию дефекта эпителия [12,20], что объясняет полученные изменения осадка мочи. Использование конформной ДЛТ в сочетании с внутримышечным введением препарата Деринат[®] (15 мг/мл) приводит к снижению выраженности лучевых реакций 2 и 3 степени, появлению случаев неосложненного течения по RTOG, сопровождается минимальным воздействием на гемопоэз и минимизирует воспалительные изменения в уротелии [8]

Возможность увеличения радиосенситивности опухоли имеет высокое практическое значение в онкологии. В механизмах иммуотропного влияния препарата Деринат[®] (15 мг/мл) установлены эффекты индуцирования механизмов врожденного иммунитета, что приводит не только повышению чувствительности опухолевой ткани к действию лучевой терапии напрямую, но и косвенно, через активации собственных иммунокомпетентных клеток, в том числе, в области опухолевого микроокружения. Изучение патоморфологических маркеров уменьшения радиорезистентности ткани опухоли шейки матки при лучевой терапии и введении препарата Деринат[®] (15 мг/мл) [19] в схемы химиолучевой терапии рака шейки матки обладает большим потенциалом для стимуляции возрастания экспрессии TLR9 среди иммунокомпетентных представителей клеточного компонента стромы.

Неуклонный рост острых и рецидивирующих инфекционных заболеваний дыхательной системы (риниты, синуситы, трахеиты, бронхиты, плевриты, пневмонии и ХОБЛ) во всем мире выявил взаимосвязь степени тяжести процесса воспаления и нарушениями иммунных показателей. Именно с этой позиции является перспективной применение препарата Деринат[®] в комплексной терапии дыхательной патологии. Результаты практического применения препарата Деринат[®] (15 мг/мл) показали преимущества его применения и многостороннюю эффективность как у взрослых пациентов так и у детей с острыми и инфекционными заболеваниями дыхательной системы [6,10].

Особое место препарат Деринат[®] (15 мг/мл) занимает в комплексном лечении тяжелых форм туберкулеза, оказывая в целом благоприятное влияние на течение инфекционного процесса при включении его в комбинированную этиопатогенетическую терапию. Действие препарата Деринат[®] (15 мг/мл) основано на активации как клеточного так и гуморального звеньев иммунитета, приводящего к усилению регенерации поврежденной ткани легкого [5,13,15].

Использование препарата Деринат[®] (15 мг/мл) в комбинации со стандартной терапией ХОБЛ способствует значимому улучшению качества жизни больных по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию глюкокортикостероидами, что выразилось в более выраженное снижение симптомов одышки, кашля и количества выделяемой мокроты; отмечалось улучшение клинической картины заболевания, которое отражалась позитивными изменениями иммунологического статуса (рост количества Т-клеток – особенно CD8-лимфоцитов, уменьшение количества В-клеток, повышение экспрессии антигена CD4) [6].

Комплексное лечение пациентов (от 18 до 55 лет) с диагнозом внебольничная пневмония I–II класс риска (PSI) привело к тому, что сочетание препарата Деринат[®] (15 мг/мл) со стандартной терапией вызывало более продуктивное восстановление структур легочной ткани по сравнению с результатами пациентов только на стандартной терапии; нормализовывало наибольшее количество показателей иммунного статуса — CD3, CD8 и CD22, а также концентрацию провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-8 и ИЛ-10; а также позволяло снизить сроки временной нетрудоспособности пациентов [6]. В ходе исследования у детей школьного возраста (7-16 лет) установлена клиническая эффективность препарата, что характеризовалось сокращением длительности заболевания, ускорении процессов репарации воспалительных изменений в лёгких в риноцитогамме, уменьшении количественного содержания нейтрофилов и их деструктивных форм, снижении показателей провоспалительных цитокинов – ИЛ-8 и ФНО- α . В итоге, все это проявилось в усилении адаптационных ресурсов иммунитета дыхательной системы детей, в восстановлении эпителиального покрова верхних дыхательных путей, а следовательно – потенцировании врожденного иммунного ответа [14]. Схожие эффекты применения препарата Деринат 15 мг/мл выявлены у группы взрослых пациентов (30-40 лет) с диагнозом внебольничная пневмония средней степени тяжести: происходила нормализация концентраций ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО- α , фагоцитарного индекса, показателей спонтанного НСТ-теста, АПП и активности каталазы [16].

Последние события в мире, связанные с пандемией COVID-19, поставили перед специалистами здравоохранения сложные задачи, связанные не только с купированием клинических симптомов инфекции и организацией противоэпидемических мероприятий, но также необходимостью восстановительного лечения и реабилитации пациентов перенесших это заболевание. Повреждение легких, психосоматические нарушения и истощение иммунной системы, являются серьезным препятствием для выздоровления у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Препарат Деринат[®] (15 мг/мл), включенный в восстановительное лечение и реабилитацию пациентов с COVID-19, стимулирует факторы регенерации, помогает в восстановлении легочной ткани, корректирует индуцированную иммуносупрессию и ее соматические проявления. Существенное повышение качества жизни у лиц, перенесших COVID-19, восстановление (вплоть до нормализации) показателей функции внешнего дыхания, уменьшение объема воспалительного очага в легочной ткани – все это в целом приводит к сокращению сроков временной нетрудоспособности пациентов с

COVID-19, и делает препарата Деринат® (15 мг/мл) незаменимым звеном в комплексе реабилитационных мероприятий по снижению рисков инвалидизации пациентов после COVID-19 [7,9,18].

Литературные источники:

1. Бабкин А.П. Оценка клинической эффективности препарата Деринат® в форме спрея в практике участкового терапевта / А.П. Бабкин, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая с соавт. // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника», – №9 (384), – Т.1, – 2019. – С.38-46.
2. Балакирева Е.А. Иммуномодулирующая и репаративная терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей / Е.А. Балакирева, О.Ю. Филатов, Д.Ю. Бугримов с соавт. // Лечащий врач, - №6, - 2015. - С.17-23.
3. Григорян А.Н. Применение дезоксирибонуклеата натрия (Деринат®) в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной фертильностью / А.Н. Григорян, И.В. Кузнецова, Н.С. Землина с соавт. // Медицинский алфавит, – №1 – Т.1, – 2019. – С. 42-47.
4. Громов М.И. Иммуномодуляторы и активаторы репарации в хирургии / М.И. Громов // Поликлиника, – №3, – 2009. – С. 7-10.
5. Жукова Е.М. Эффективность включения иммунорепаранта в современные режимы лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / Е.М. Жукова, Е.П. Мышкова, Т.И. Петренко с соавт. // Туберкулез и болезни лёгких, – Том 95, – № 12, – 2017. – С. 22-27.
6. Зуйкова А.А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии ХОБЛ / А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая, Ю.А. Котова с соавт. // Медицинский алфавит, – №27 – Т.2, – 2019. – С. 28-34.
7. Зуйкова А.А. Эффективность включения дезоксирибонуклеата натрия на стадии медикаментозного долечивания пациентов с внебольничной пневмонией / А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая, Ю.А. Котова с соавт. // Лечащий врач, – № 6, – 2020. –С. 80-84.
8. Зуков Р.А. Оптимизация лучевой терапии больных раком предстательной железы / Р.А. Зуков, Ю.В. Козина с соавт. // Siberian Medical Review, – 2018; – (2). – С. 100-105.
9. Красноруцкая О.Н. Практический опыт применения программ восстановительного лечения пациентов после COVID-19 в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций / О.Н. Красноруцкая, А.А. Зуйкова, Д.Ю. Бугримов с соавт. // Лечащий врач, – № 12, – 2020. –С. 54-61.
10. Леднева В.С. Оценка клинической эффективности препарата Деринат® при ОРВИ в педиатрической практике / А.П. Бабкин, В.С. Леднева, А.Ю. Павленко с соавт. // Практическая Медицина. – 2019. – Том 17 – № 5. – С. 235–241.
11. Маслова Н.В. Клинический опыт комплексного лечения хронического бактериального простатита / Н.В. Маслова, Д.А. Фрол, Н.В. Курилович // Пульс, – №6 (т.22), – 2020. – С. 51-54.
12. Минаев Н.Н., Иванова М.Н., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Клиническая эффективность агониста толл-подобного рецептора 9 при репарации после петлевой электроэксцизии шейки матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(5):101-12.

13. Митченко Е.И. Пути повышения эффективности лечения пациентов с обострением ХОБЛ / Е.И. Митченко, И.И. Ануфриев, В.Т. Чубарян с соавт. // Дневник Казанской медицинской школы, – №1 (19), – 2018. – С. 129-136.
14. Пикуза О.И. Эффективность натрия дезоксирибонуклеата (Деринат®) при внебольничных пневмониях у детей школьного возраста / О.И. Пикуза, Р.А. Файзуллина с соавт. // Казанский медицинский журнал, – №5 (98), – 2017. – С.736-742.
15. Салина Т.Ю. Эффективность применения препарата Деринат® в комплексной терапии больных тяжелыми формами туберкулеза легких / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова // MEDICUS, – № 2 (20), – 2018. – С. 62-64.
16. Серикова Л.Н. Иммуномодуляторы при при в фармакотерапии внебольничной пневмонии / Л.Н. Серикова, Ю.В. Прокофьева, Н.П. Лесная // Аллергология и иммунология, – №1, – Т.17, – 2016. – С.72.
17. Унанян А.Л. Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинко-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи / А.Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е.А. Коган с соавт. // Акушерство и гинекология, – №10, – 2018. – С.136-140.
18. Эффективность применения программ восстановительного лечения пациентов с COVID-19 / А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая, Д.Ю. Бугримов // Сборник трудов конгресса – XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания, – М.: – 2020. – С.54.
19. Pathomorphological Markers of Overcoming Radioresistance in the Treatment of Cervical Cancer / Pavel Yu. Andreev; Daniil Yu. Bugrimov; Andrey A. Filin // International Journal of Biomedicine – №10(2), – 2020. P.120–123.
20. Starodubova ES, Isaguliants MG, Karpov VL. Regulation of Immunogen Processing: Signal Sequences and Their Application for the New Generation of DNA-Vaccines. Acta Nature. 2010; 2(1): 53-60
21. Zuikova A.A. Clinical Efficacy of Sodium Deoxyribonucleate in the Treatment of Acute Respiratory Infections / A.A. Zuikova, O.N. Krasnorutskaya, O.V. Kashaeva // International Journal of Biomedicine – 9(1). – 2019. – P. 52-56.

Часть 3

Перспективные направления изучения эффективности препарата Деринат®

Исследования препарата Деринат®, оценивающие его влияние как компонента культуральной среды на пролиферативную активность, миграционную активность, образование трубок сосудов и определение факторов ангиогенеза в супернатантах культур эндотелиальных клеток линии EA.hy926, проведенные в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Огта» в 2020 году, подтвердили его регенераторную эффективность (рис.4).



Рисунок 4. Влияние препарата Деринат на культивирование эпителиальных клеток линии EA.hy926

Спустя 72 часа после начала исследования было подтверждено – препарат Деринат® стимулирует пролиферацию клеток эндотелия (однослойного плоского эпителия): способствует активации митотического деления и дифференцировки стволовых клеток; стимулирует миграционную активность, способствуя увеличению количества мигрировавших клеток эндотелия в зону повреждения. Наравне с этим, препарат Деринат® стимулирует образование сосудов по типу разветвляющего ангиогенеза. Данные по оценке субстанции на пролиферативную и миграционную активность клеток эндотелия сопоставимы и дополняют результаты по влиянию субстанции на способность клеток эндотелия образовывать сосуды. Так, разветвляющий ангиогенез характеризуется образованием сосудов, путем бокового капиллярного почкования или соединения существующих сосудов, для осуществления данного типа ангиогенеза необходима стимуляция пролиферации клеток эндотелия, а также образование новых точек роста эндотелия, то есть стимуляция миграционной активности клеток эндотелия - что соответствует ранее полученным результатам эффективности применения препарата Деринат®. На ряду с этим выявлено, что препарат Деринат® стимулирует аутокринную регуляцию пролиферации клеток эндотелия: элементы деструкции эндотелия должны являться PRR-стимуляторами собственной митотической активности - но такого не происходит и их роль выполняет препарат Деринат®. Действующим веществом препарата Деринат® является дезоксирибонуклеат натрия - это вещество оказывает влияние на клетки эндотелия, взаимодействуя с Toll-подобным рецептором 9 типа (TLR9), обнаруженном в клетках эндотелия. В литературе имеются данные о том, что клетки эндотелия экспрессируют рецепторы распознавания образов (PRR), включая Toll-подобные рецепторы (TLR), которые активируются в ответ на стимулы в кровотоке, включая патогены и сигналы повреждения. Тестируемые препаратом Деринат® клетки эндотелия, также экспрессируют

TLR9. Toll-подобный рецептор 9 является мембранным внутриклеточным белком, он локализован в эндоплазматическом ретикулуме, лизосомах и эндосомах. Лигандом TLR9 являются специфические участки ДНК. За счет процессов пиноцитоза и эндоцитоза эндотелиоциты способны поглощать специфические участки ДНК, которые могут взаимодействовать с TLR9. Именно лиганд-рецепторное взаимодействие TLR9 и дезоксирибонуклеата натрия, входящего в состав препарат Деринат[®], лежит в основе механизма действия данной субстанции на клетки эндотелия. Таким образом, препарат Деринат[®] оказывает: усиление пролиферативной активности клеток плоского эпителия (эндотелиоцитов, мезотелиоцитов, эпидимы) без повышения синтеза сигнальных белков и провоспалительных субстанций, что снижает риски дальнейшего развития в очаге повреждения неконтролируемой воспалительной реакции; избирательный характер на ангиогенез (преимущественно капиллярный), ограничивая избыточное действие проангиогенных и провоспалительных факторов, которые могли бы привести к более хаотическим процессам, вернувшись противоречивыми свойствами - усилением деструкции и воспаления в очаге повреждения; аутокринное воздействие на эндотелиоциты капилляров и альвеол, что исключает гиперпродукцию цитокинов и усиление активности нейтрофилов циркулирующей крови.

Достаточно интересные терапевтические возможности открываются при рассмотрении в качестве протективного и регенераторного средства препарата Деринат[®] при включении его в лечение синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП). В основе СПЭП лежит 3-х компонентный уровень патологии: преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный. Нарушения хоть одного из этих уровней способно вызвать довольно серьезную патологию человеческого организма: заболевания пищеварительной (нарушения кишечной проницаемости), сердечно-сосудистой (ИБС, нарушения мозгового кровообращения) и других висцеральных систем (ревматические болезни, бронхолегочная патология). Особое место СПЭП занимает при психических расстройствах (неврозы, психозы, шизофрения) и заболеваниях нервной системы (эпилепсия, болезни Альцгеймера и Паркинсона); в гериатрической практике (синдром старческой астении, воспалительное старение, возрастная кишечная проницаемость и микробиота).

Таким образом, имея в арсенале выраженный регенераторный и цитопротективный эффект, препарат Деринат[®] может занять ведущую роль в клинических схемах лечения нозологий, вызванных патологическим синдромом повышенной эпителиальной проницаемости.