

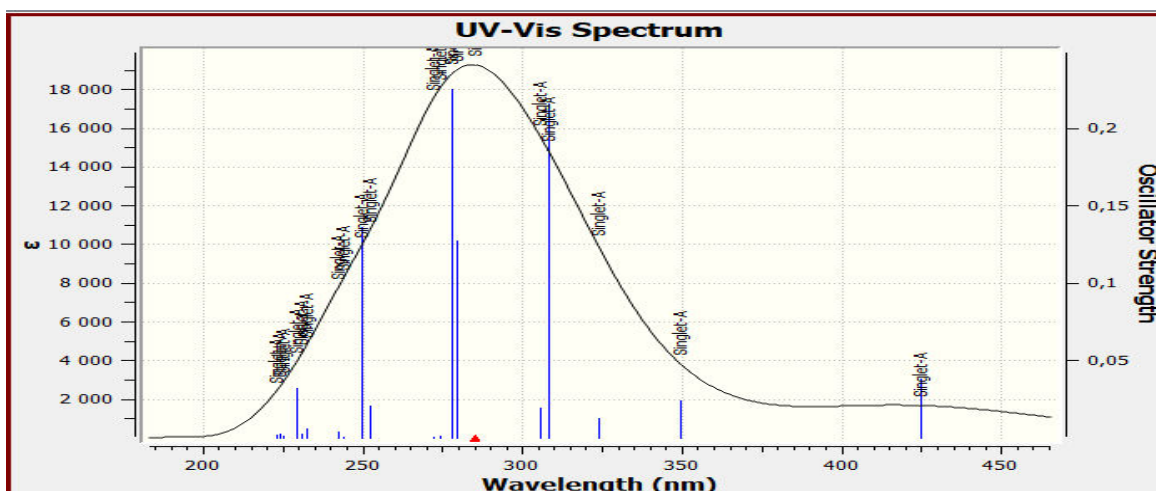


Рисунок 3 – Рассчитанный в среде вакуума спектр поглощения ВТХ

Выводы: Полуэмпирическим методом PM6 проведено предварительное квантово-химическое моделирование ВТХ. Неэмпирическим методом теории функционала плотности PM6 рассчитан электронный спектр молекулы в среде вакуума. Установлено, что самый интенсивный пик наблюдается при длине волны 278.19 нм. Ширина запрещенной зоны соединения составляет -0.30977Эв. Это означает, что ВТХ обладает высокими антиоксидантными свойствами. В последующем ВТХ будет синтезироваться с белком. Образовавшееся вещество можно будет использовать для лечения раковых опухолей и других заболеваний

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. Polarization, excited states, trans-cis properties and in PVA matrix / S. Shahab, L. Filippovich, M. Sheikhi, R. Kumar, E. Dikumar, H. anisotropy of thermal and electrical conductivity of the 4- (phenyldiazenyl)aniline Yahyaei, A. Muravsky // J. Mol. Struct. - 2017. - P. 1141.
2. Shahab, S. Synthesis, geometry optimization, spectroscopic investigations (UV/Vis, excited states, FT-IR) and application of new azomethine dyes / S. Shahab [et al.] // J. of Molecular Structure.— 2017. — Vol. 1148. — P. 134-149.
3. Атрошко М.А., Шахаб С.Н. Квантово-химический расчет и синтез новых азометиновых соединений, обладающих антиоксидантной активностью / Атрошко М.А., Шахаб С.Н. // Сахаровские чтения 2019 года: Экологические проблемы XXI века, Минск, 23-24 мая 2019 г. – С. 62-65.

ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ОГРАНИЧЕНИЯ ENZYME REPLACEMENT THERAPY: EFFICACY AND LIMITATIONS

М. М. Янукович, А. В. Бакунович
M. M. Yanukovich, A. V. Bakunovich

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
mariamarmir72@gmail.com, kbb@iseu.by

Internation Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Ферментозаместительная терапия, предложенная в 1964 году Кристианом де Дюве и Роско Брэнди, открыла новые перспективы в лечении наследственных заболеваний, особенно связанных с нарушением функции лизосом. Этот метод лечения стал ключевым моментом в управлении патологическими процессами, основанными на дефиците определенных ферментов. Своевременное и эффективное введение ферментозаместительных препаратов позволяет не только контролировать проявления заболеваний, но и значительно улучшить качество жизни пациентов. В данной статье рассматриваются основные аспекты и достижения ферментозаместительной терапии, а также ее значение в лечении различных генетических и метаболических заболеваний.

Enzyme replacement therapy, proposed in 1964 by Christian de Duve and Roscoe Brady, opened new perspectives in the treatment of inherited diseases, particularly those related to lysosomal dysfunction. This method of

treatment became a pivotal moment in managing pathological processes based on the deficiency of specific enzymes. Timely and effective administration of enzyme replacement therapies not only allows for the control of disease manifestations but also significantly improves the quality of life for patients. This article, explore the fundamental aspects and achievements of enzyme replacement therapy, as well as its significance in treating various genetic and metabolic disorders.

Ключевые слова: ферментозаместительная терапия, болезнь Гоше, болезнь Фабри, мукополисахаридоз, болезнь Помпе, поджелудочная железа, хронический панкреатит

Keywords: enzyme replacement therapy, Gaucher disease, Fabry disease, mucopolysaccharidosis, Pompe disease, pancreas, chronic pancreatitis

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-288-292>

Болезнь Гоше представляет собой наиболее распространенное наследственное заболевание лизосом, которое передается в результате ухудшения работы β -D-глюкозидазы, ответственного за метаболизм глюкозы в организме. Классифицируется такое нарушение 3 клиническими формами. Немного позднее, а именно в 1994 году стали использовать рекомбинантную глюкоцеребброзидазу (имиглюцеразу). Ответ на лечение зависит от типа заболевания и степени поражения клеток, органов и систем. Некоторые аспекты, связанные с повреждениями костей, такие как остеонекроз и остеолитичес, не могут быть полностью излечены. Однако, если лечение начать как можно раньше, то можно снизить риск возникновения необратимых осложнений. Эффективность заключается в купировании цитопенического синдрома, уменьшении скорости прогрессирования заболевания, восстановление уровня глюкоцеребброзидазы, устранении болевого синдрома и восстановлении костной ткани. Терапия проводится пожизненно [1].

Болезнь Фабри – это X-хромосомная рецессивно наследуемая болезнь накопления лизосомных гликофинголипидов. Она приводит к аномальному отложению нейтральных гликофинголипидов, известных как глобо-триаозилцерамиды, в различных тканях и типах клеток организма. Эти отложения наблюдаются в таких органах, как почки, сердца, кожа и клетки, выстилающие кровеносные сосуды.

Дети с болезнью Фабри обычно не имеют каких-либо заметных изменений внешнего вида. У пациентов развивается поражение внутренних органов: почек (протеинурия, прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации), сердца (гипертрофия миокарда). Данное заболевание значительно чаще наблюдается у мужчин. Это связано с тем, что ген GLA, кодирующий α -галактозидазу A, локализуется на X-хромосоме, которая присутствует только у мужчин. У женщин этот ген всегда находится в гетерозиготном положении, что определяет более легкое течение болезни, однако установить диагноз труднее, в связи с отсутствием характерных симптомов (акропарестезии и ангиокератомы). В контексте диализа, следует отметить, что фармакокинетика терапии не изменяется у пациентов, проходящих данную процедуру. Это обусловлено тем, что препараты, известные как агалсидаза альфа и агалсидаза бета, не удаляются в процессе гемодиализа.

Мукополисахаридозы (МПС) представляют собой группу наследственных лизосомных болезней накопления, которые развиваются вследствие функционального дефицита гликозаминогликанов. Лизосомы, которые отвечают за деградацию веществ, становятся заполненными частично деградированными гликозаминогликанами. Это приводит к прогрессивной гибели клеток и тканей, а также дисфункции органов. Согласно их фенотипическим проявлениям, мукополисахаридозы можно разделить на две группы. Первая группа включает мукополисахаридозы с Гурлер-подобным фенотипом, а вторая группа включает мукополисахаридозы с Моркио-подобным фенотипом. Однако стоит отметить, что все мукополисахаридозы, за исключением мукополисахаридоза II типа, который является X-сцепленным заболеванием, наследуются по аутосомно-рецессивному типу [2].

Синдром Гурлера, также известный как мукополисахаридоз I типа, является наследственным и прогрессирующим заболеванием, которое обусловлено неспособностью организма производить фермент лизосомальный α -L-идуронат. Этот фермент необходим для разложения мукополисахаридов, что в свою очередь приводит к накоплению МПС в различных тканях и органах. Синдром Гурлера наследуется по аутосомно-рецессивному типу наследования. Развитие симптомов происходит между тремя и семью лет и включают в себя: задержку роста, умственную отсталость, глухоту, заболевания суставов и сердца, а также аномальные кости позвоночника и кистая рука.

Ларонидаза, рекомбинантная человеческая α -L-идуронидаза (США), является основным препаратом, используемым для лечения заболеваний мукополисахаридоза I типа. С торговым названием «Альдуразим», данный препарат стал первым, получившим одобрение для лечения мукополисахаридоза I типа [2].

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера) – редкая генетическая болезнь, которая передается по наследству и связана с хромосомой X. Это лизосомная болезнь накопления, вызванная недостатком фермента идуранат-2-сульфатазы. У детей, страдающих от этого заболевания, наблюдается накопление слизистых органов и тканей. Симптомы мукополисахаридоза II типа включают задержку роста, деформацию костей и суставов, грубые черты лица, поражение сердца, легких и центральной нервной системы, увеличение печени и селезенки, а также нарушение слуха. У детей с тяжелой формой заболевания смерть наступает в возрасте от 10 до 20 лет. Однако у пациентов с легкими симптомами, продолжительность жизни может достигать 50-60 лет. В настоящее время

исследуются различные подходы к лечению этой болезни, включая трансплантацию костного мозга и генную терапию. Однако полноценного исцеления от мукополисахаридоза II типа пока не существует.

Терапия пациентов с мукополисахаридозом II типа проводится с использованием идурсульфазы и идурсульфазы бета. Эти препараты представляют собой рекомбинантную форму человеческой идуронат-2-сульфатазы и стали коммерчески доступными с 2006 года в США под торговым названием «Элапраза». При использовании данной терапии наблюдалось снижение размеров печени и селезенки на 20% и 25% соответственно от исходных данных [2].

Мукополисахаридоз IV типа характеризуется рядом особенностей. Во-первых, нормальная толщина костей свода черепа – это одна из ключевых особенностей мукополисахаридоза IV типа. Одной из особых особенностей МПС IV является гипоплазия зубовидного отростка. Данное заболевание приводит к недостаточному развитию этого участка черепа, что может вызывать определенные симптомы и осложнения у пациентов. Еще одной выраженной особенностью мукополисахаридоза IV типа является платиспондилия – состояние, при котором позвонки позвоночника утонченные или даже деформированные. Наконец, данное заболевание характеризуется деформацией эпифизов [2].

Для заместительной терапии мукополисахаридоза IV типа разработан препарат элосульфаза альфа, который представляет собой рекомбинантный фермент N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы. Этот препарат, известный под торговым названием «Вимизим», был одобрен в США, Европе и Бразилии в 2014 году [2].

Синдром Марото-Лами, или мукополисахаридоз VI типа, является редким генетическим заболеванием, связанным с дефицитом арилсульфатазы В (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы). Эта лизосомальная болезнь накопления характеризуется задержкой роста, костно-суставными изменениями, гепатоспленомегалией, увеличением сердца клапаны и кардиомиопатией. Для лечения этого врожденного нарушения обмена веществ была одобрена рекомбинантная форма арилсульфатазы В, известная под торговым названием «Наглазим» (галсульфаза) [2].

Болезнь Помпе или гликогеноз II типа – редкое генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся дефицитом кислой альфа-гликозидазы. Органами-мишенями данной болезни являются скелетные мышцы, печень и сердечная мышца. В зависимости от сроков проявления симптомов выделяют две клинические формы болезни – раннюю (инфантильную) и позднюю (юношескую и взрослую). Инфантильная форма проявляется в первый год жизни ребенка, характеризуется быстрым прогрессированием и высокой частотой летального исхода [3].

Наиболее частыми симптомами гликогеноза II типа являются миопатия (мышечная слабость и атрофия), макроглоссия (увеличение размера языка), частые инфекции дыхательных путей и гипертрофическая кардиомиопатия (заболевание сердца, характеризующееся утолщением стенок миокарда). Клиническая картина представлена тремя видами болезни: раннеинфантильной (острое течение, летальный исход до 1 года), ювенильной (3–10 лет, сердечно-легочная недостаточность после 20 лет), взрослой (20–35 лет, сколиоз грудного отдела и доживают до старости).

Лечение болезни Помпе предполагает пожизненное проведение ферментозаместительной терапии, направленной на улучшение функции дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Лечение включает в себя инъекции рекомбинантной кислой альфа-гликозидазы, полученной из клеточной линии яичника китайского хомяка. При данном заболевании происходит недостаточность активности лизосомной α -d-гликозидазы в мышцах и печени, что приводит к отложению негидролизованного гликогена и развитию патологического процесса. Мышцы, особенно сердечные и скелетные, страдают от накопления негидролизованного гликогена, что приводит к постепенному нарушению метаболизма мышечных клеток и прогрессирующей мышечной дистрофии.

Основным препаратом, используемым во время ферментозаместительной терапии, является препарат «Миозим» (США). Этот препарат представляет собой рекомбинантную кислую альфа-гликозидазу и вводится внутривенно для компенсации недостаточности фермента. Патогенетическая терапия направлена на устранение дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [3].

Результатом *экзокринной (внешнесекреторной) функции поджелудочной железы* является продукция панкреатического секрета, который содержит основные пищеварительные ферменты – липазу, протеазу и амилазу, а также воду с электролитами. Эти ферменты выполняют роль «буфера» в полости двенадцатиперстной кишки, поддерживая оптимальный pH 7,5–8,5 для гидролиза пищи и нейтрализуя кислотный желудочный химус. Выраженная экзокринная недостаточность при хроническом панкреатите проявляется сначала в недостаточности липазы. Затем возникает креаторея, указывающая на недостаток панкреатических протеаз, которое в течение некоторого времени может компенсироваться кишечными ферментами.

Основным действующим веществом ферментных препаратов является панкреатин, который содержит протеазы, липазы и амилазу. Протеазы – трипсин, химотрипсин, пептидазы и эластазы – разрушают пептидные связи в аминокислотных цепочках. Однако панкреатическая липаза показывает активность только при наличии желчи в полости двенадцатиперстной кишки. Амилаза, в свою очередь, действует на полимерные углеводы, такие как крахмал, гликоген и пектины, образуя мальтозу, мальтотриозу и другие олигосахариды. Все ферменты панкреатического секрета функционируют оптимально в нейтральной или слабощелочной среде с pH-оптимумом.

Для проведения заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите и купирования болевого и диспепсического синдромов наиболее эффективными являются препараты, содержащие чистый панкреатин. Они специфически воздействуют на нормализацию пищеварения путем восстановления нарушенных фермента-

тивных эффектов поджелудочной железы. В современной практике используются микротаблетки, заключенные в капсулу и обладающие двойным уровнем защиты. Механизм снижения болевого синдрома приемом ферментных препаратов при хроническом панкреатите основан на обратной связи – избыток секрета в полости двенадцатиперстной кишки уменьшает его выделение, а дефицит стимулирует секрецию поджелудочной железы. Двойная оболочка заключается в капсулу и пленке, покрывающую микротаблетки, расположенные внутри капсулы. В зависимости от уровня эластазы по результатам эластазного теста подбор дозы ферментного препарата у больных с хроническим панкреатитом может варьироваться.

Для лечения хронического панкреатита из всех существующих на современном рынке ферментных панкреатинсодержащих препаратов интерес заслуживает препарат «Эрмиталь» (Германия). Эрмиталь содержит панкреатин, полученный из ПЖ свиньи, и на нашем рынке представлен в 3 формах. Ферментозаместительная терапия больным с хроническим панкреатитом показана пожизненно, но дозы ферментных препаратов корректируются с учетом динамики клинических проявлений мальабсорбции, изменений пищевого рациона, состояния соседних органов и систем. При тяжелых формах ХП с выраженной внешнесекреторной недостаточностью для заместительной терапии доза панкреатина в расчете на липазу может достигать 150 тыс. единиц липазы в сутки [4].

На основании клинических исследований установлено, что ферментозаместительная терапия является эффективным и безопасным методом лечения, хорошо переносимым пациентами и обладающим низкой частотой побочных эффектов. Ранняя диагностика и начало терапии имеют важное значение для достижения терапевтических целей у пациентов с болезнью Гоше. Применение ферментозаместительной терапии в соответствующих дозировках позволяет нормализовать параметры гемоглобина и тромбоцитов, сократить размеры печени и селезенки, уменьшить боль в костях и частоту костномозговых кризов, а также значительно улучшить качество жизни пациентов и их семей.

Длительное применение терапии у пациентов с болезнью Гоше в течение пяти лет позволяет сократить на 25% число тяжелых осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой и почками. Раннее начало лечения предотвращает осложнения более чем в 20% случаев, замедляет развитие тяжелых осложнений и увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов.

У детей с различными типами мукополисахаридозов, особенно тяжелыми фенотипами, и у пациентов с мукополисахаридозом II типа, начавших ферментозаместительную терапию до 5 лет, наблюдается снижение экскреции гликозаминогликанов с мочой, стабилизация регургитации на клапанах сердца и нормализация ферментов печени, а также разрешение гепато- и спленомегалии. Это подтверждает эффективность длительной терапии у детей с мукополисахаридозами, включая нейронопатические формы, и у детей с мукополисахаридозом II типа, начавших терапию до 5 лет.

Мукополисахаридоз VI типа обычно легко подозревается у детей и подростков с тяжелыми формами заболевания благодаря характерным внешним признакам, однако при медленном прогрессировании симптомы могут быть менее выраженными, что затрудняет диагностику. Все пациенты с мукополисахаридозом VI типа развивают серьезные осложнения. Заместительная терапия галсульфазой необходима для снижения экскреции гликозаминогликанов с мочой и улучшения проявлений заболевания у пациентов.

Болезнь Помпе характеризуется тяжелым течением и разнообразием симптомов, что способствует поздней диагностике. Она требует широкого дифференциально-диагностического поиска, исключая другие нарушения нейромышечной системы и гликогенозы. Благодаря медикогенетическим методам и аналогам ферментов стало возможным улучшить показатели жизни и продолжительность детей с болезнью Помпе.

Ферментозаместительная терапия необходима при развитии экзокринной недостаточности поджелудочной железы и ее рака в случаях, когда происходит атрофия более чем 90% паренхимы органа, что часто происходит при хроническом панкреатите. Основными показаниями для терапии являются стеаторея, прогрессирующее похудание, диарея и диспепсические симптомы. Эффективное лечение включает отказ от алкоголя, диету с низкокалорийным содержанием жира, заместительную терапию и борьбу со стойким вздутием живота.

Все выше перечисленные патологии являются серьезными заболеваниями, причиной которых в основном, являются генетические дефекты, приводящие к недостаточности определенных ферментов. Эти заболевания характеризуются прогрессирующим течением, высокой инвалидизацией и высокой смертностью пациентов. Основными признаками клинической картины для большинства болезней являются органомегалия, костные аномалии, нарушения центральной нервной системы и особенности строения волос и лица.

Пациенты с тяжелыми или рефрактерными анафилактическими реакциями при ферментозаместительной терапии требуют длительного клинического наблюдения. Повторное назначение препарата следует осуществлять с осторожностью у пациентов, у которых в прошлом отмечались анафилактические реакции на введение ферментов. В процессе терапии необходимо наличие специально обученного медицинского персонала и реанимационного оборудования. Тяжелые и опасные для жизни реакции гиперчувствительности являются противопоказанием для повторного применения терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мовсисян Г.Б. Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований: научная статья / Г.Б. Мовсисян, О.С. Гундобина, Л.С. Намазова-Баранова // Т.11, вып.3: Педиатрическая фармакология. – Москва, 2014. – С. 80–81.

2. Тулабаева А.К. Клинико–эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан: диссертация доктор философии: 6D110100 / А.К. Тулабаева. – Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Республика Казахстан Алматы: Медицина, 2018. – С. 27–34.

3. Нематова Р.И. Болезнь Помпе, инфантильная форма. Клинический случай: научная статья / Р.И. Нематова // Медицинские науки. – Баку, 2013. – С. 188–191.

4. Маев И.В. Современные аспекты заместительной ферментной терапии при заболеваниях поджелудочной железы: научная статья / И.В. Маев, Е.С.Вьючнова, Ю.А.Кучерявый // Гастроэнтерология. – Московский государственный медико-стоматологический университет, 2009. – №2. – С. 62–66.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АСПЕКТЫ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ANTITUMOR DRUGS IN THE TREATMENT OF PANCREATIC CANCER: ASPECTS OF PHYSICOCHEMICAL EFFICIENCY

М. М. Янукович, А. В. Бакунович
M. M. Yanukovich, A. V. Bakunovich

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
mariiamarmir72@gmail.com, a.bakunovich@iseu.by
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В борьбе с раком поджелудочной железы, одним из наиболее агрессивных и сложных видов онкологических заболеваний, поиск эффективных лекарственных препаратов является особенно актуальной задачей. Несмотря на значительные прорывы в медицинской науке, лечение этого вида рака остается сложным и часто недостаточно эффективным. В связи с этим важно провести глубокий анализ потенциальных лекарственных соединений с целью выявления препаратов, способных эффективно бороться с раком поджелудочной железы.

In the fight against pancreatic cancer, one of the most aggressive and challenging types of oncological diseases, the search for effective drugs is particularly relevant. Despite significant breakthroughs in medical science, the treatment of this type of cancer remains complex and often insufficiently effective. Therefore, it is important to conduct a comprehensive analysis of potential drug compounds to identify those capable of effectively combating pancreatic cancer.

Ключевые слова: рак, поджелудочная железа, гемцитабин, фторурацил, эрлотиниб

Keywords: cancer, pancreas, gemcitabine, fluoruracil, erlotinib

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-292-296>

Цель данной работы – провести сравнительный анализ гемцитабина, фторурацила и эрлотиниба с акцентом на их эффективность в лечении рака поджелудочной железы. Анализ физико-химических свойств, фармакокинетики и потенциала каждого из препаратов позволит выявить наиболее перспективные направления в разработке новых лекарственных препаратов для борьбы с этой тяжелой и опасной патологией.

Потребление большого количества жиров в пищу, а также курение, хронический панкреатит и сахарный диабет являются одними из главных факторов риска развития рака поджелудочной железы. Если роль сахарного диабета в качестве фактора риска оценивается различными исследователями неоднозначно, то значение хронического панкреатита признано всеобщим. При наличии хронического панкреатита риск развития рака поджелудочной железы увеличивается в 20 раз, а при наследственной предрасположенности – в 60 раз. Сводные данные исследований зарубежных и отечественных авторов показывают, что рак поджелудочной железы выявляется на терминальной стадии (наличие не радикальной опухоли или удаленных метастазов) у 85–90% пациентов, и только в 10–15% случаев сохраняется возможность проведения радикальной операции [1].

Гемцитабин (рис.1) – это лекарственное средство, входящее в группу антагонистов пиримидинов и обладающее цитотоксическим эффектом. Он успешно применяется в химиотерапии нескольких видов рака, включая рак яичек, рак молочной железы, рак яичников, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы и рак мочевого пузыря. Механизм действия гемцитабина основан на его принадлежности к группе препаратов-аналогов нуклеозидов. Он блокирует процесс создания новой ДНК, что приводит к гибели раковых клеток [2].