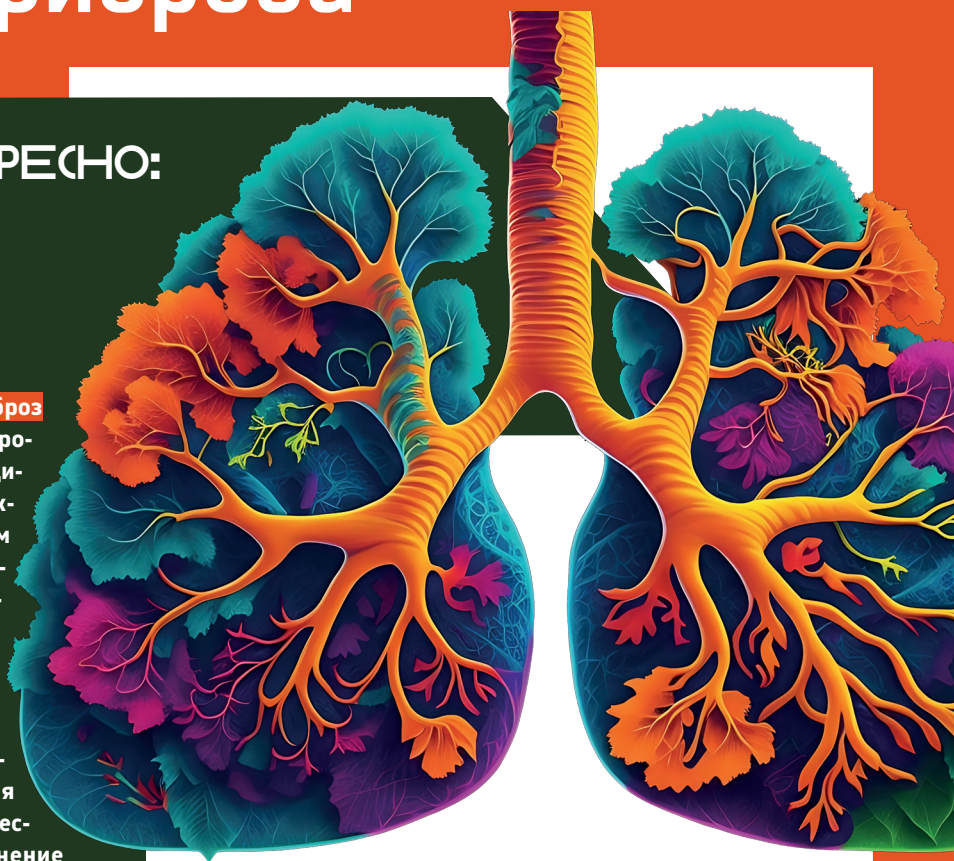


# Новые перспективы в лечении идиопатического легочного фиброза

КОМУ БУДЕТ ИНТЕРЕСНО:  
@ПУЛЬМОНОЛОГ  
@ТЕРАПЕВТ  
@ПЕДИАТР

**И**диопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее распространенной формой интерстициальной болезни легких и характеризуется прогрессирующим фиброзом и дыхательной недостаточностью. Прогноз заболевания в большинстве случаев неблагоприятный, средняя продолжительность жизни составляет 3–5 лет с момента постановки диагноза [1]. Патогенез ИЛФ до конца не изучен, что затрудняет разработку эффективных методов лечения. Современные препараты для лечения ИЛФ показали замедление прогрессирования заболевания, но их применение ограничено из-за серьезных побочных эффектов. Кроме того, препараты не продемонстрировали ожидаемой высокой антифибротической активности. На сегодняшний день адекватного медикаментозного лечения, которое бы остановило прогрессирование заболевания, не найдено. Поэтому необходим поиск новых эффективных антифибротических средств [2, 3].

В 2011 г. исследование С. Bitencourt и соавт. [4] показало, что интраназальное введение гиалуронидазы способствует снижению фиброзного ответа в паренхиме легких лабораторных животных, а также уменьшает выработку трансформирующего фактора роста  $\beta$  и отложение коллагена. Однако использование нативной гиалуронидазы ограничено коротким периодом полувыведения при системном введении. Конъюгация нативной гиалуронидазы с высокомолекулярным соединением может позволить увеличить период полувыведения препарата, снизить его общую дозу, расширить показания к применению и сократить нежелательные побочные явления.



В 2023 г. в Международном научном журнале «Life» издательства MDPI были опубликованы результаты исследования, проведенного российскими учеными, в ходе которого были изучены потенциальные противовоспалительные и антифибротические свойства ферментного препарата Лонгизага.

Разработанный ООО «Петровкакс Фарма» ферментный препарат Лонгизага (Международное непатентованное наименование – бовгиалуронидаза азоксимер) представляет собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным соединением, сополимером N-оксида 1,4-этилпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этилпиперазиния бромидом (азоксимера бромид). Исследование проводилось на животных моделях. Всего было использовано 200 мелких грызунов, которые были разделены на 10 групп:

- 1-я группа – интактная контрольная группа (мыши без ИЛФ, получавшие физиологический раствор);
- 2 и 3-я группы – мыши с блеомицининдуцированным ИЛФ, получавшие физиологический раствор внутримышечно или интраназально;
- 4-я группа – мыши с блеомицининдуцированным ИЛФ, получавшие пирфенидон в дозе 300 мг/кг по следующей схеме: на 2–6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20-й дни исследования;
- 5–7-я группы – мыши с блеомицининдуцированным ИЛФ, получавшие препарат Лонгидазы внутримышечно в дозах 60, 120 и 1200 Ед/кг курсом по той же схеме, что и в 4-й группе;
- 8–10-я группы – мыши с блеомицининдуцированным ИЛФ, получавшие препарат Лонгидазы интраназально в дозах 10, 30 и 120 Ед/кг по той же схеме, что и в предыдущих группах;
- На 7 и 21-й день проводили гематологические, гистологические тесты и иммуноферментный анализ, а также вначале исследования, на 7, 14 и 21-й день измерялась масса тела.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было показано, что Лонгидазы независимо от дозы и пути введения не оказывала отрицательного влияния на массу тела мышей по сравнению с препаратом сравнения, применение которого сопровождалось снижением веса. Лонгидазы, введенная внутримышечно в дозе 1200 ЕД/кг, даже способствовала увеличению массы тела мышей с ИЛФ по сравнению с интактной группой.

На 7-й день исследования введение Лонгидазы сопровождалось снижением общего количества лейкоцитов в крови, снижением уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  в легких, а также компонента внеклеточного матрикса, уменьшением перибронхиального и периваскулярного воспаления по сравнению с результатами в группах мышей с ИЛФ без лечения. Следует отметить, что влияние на уровень лейкоцитов в крови было дозозависимым после внутримышечного введения Лонгидазы. Наибольшая активность препарата Лонгидазы наблюдалась при внутримышечном введении в дозе 1200 ЕД/кг.

Препарат сравнения также способствовал снижению количества лейкоцитов в периферической крови животных, но мало влиял на выраженность воспалительной реакции в легких мышей. Противовоспалительный эффект Лонгидазы в низких и средних дозах независимо от пути введения был сопоставим с таковым у препарата сравнения.

На 21-й день исследования по-прежнему была отмечена противовоспалительная и антифибротическая активность Лонгидазы. Препарат препятствовал инфильтрации воспалительных клеток в перибронхиальное и периваскулярное пространства, снижал экспрессию провоспалительных медиаторов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , гиалуроновая кислота) в легочной ткани, а также снижал активность синтеза и отложения соединительной ткани. Наиболее выраженный положительный эффект наблюдался при введении Лонгидазы внутримышечно в дозе 1200 Ед/кг и интраназально в дозе 120 Ед/кг. Антифибротическое действие Лонгидазы проявлялось уменьшением площади соединительной ткани в легких мышей и снижением уровня профибротических медиаторов (трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1, коллаген 1-го типа, гидроксипролин) в легочной ткани. При этом наиболее выраженный эффект наблюдался при внутримышечном введении Лонгидазы в дозах 120 и 1200 ЕД/кг.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лонгидазы уже успешно применяется при различных заболеваниях в гинекологии, дерматологии, урологии и т.д. [5]. Была продемонстрирована эффективность и безопасность применения препарата у пациентов с постковидным синдромом [6].

Результаты данного проведенного доклинического исследования показали новую область применения Лонгидазы – ИЛФ. Препарат продемонстрировал значительную противовоспалительную и антифибротическую активность в блеомицининдуцированной модели ИЛФ в легких мышей. Полученные результаты исследования указывают на потенциал Лонгидазы в качестве перспективного лекарственного препарата для лечения пациентов с ИЛФ.

Ознакомьтесь с публикацией более подробно: Pakhomova A, Pershina O, Bochkov P et al. Anti-Inflammatory and Antifibrotic Potential of Longidaze in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. Life 2023; 13: 1932. DOI: 10.3390/life13091932

