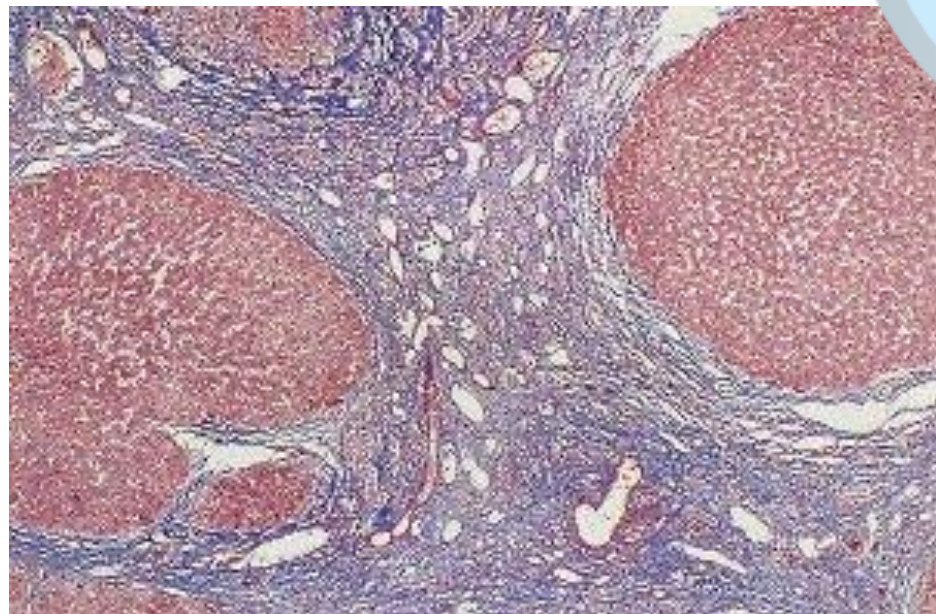
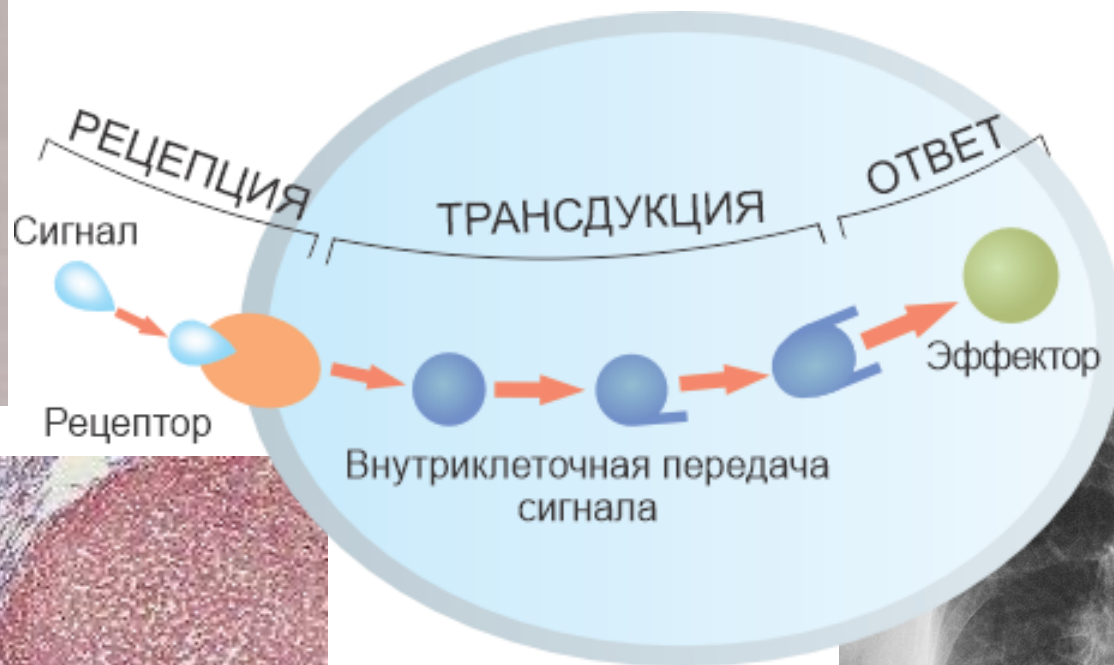


Использование внутриклеточных сигнальных каскадов как мишени для регуляции репаративного процесса

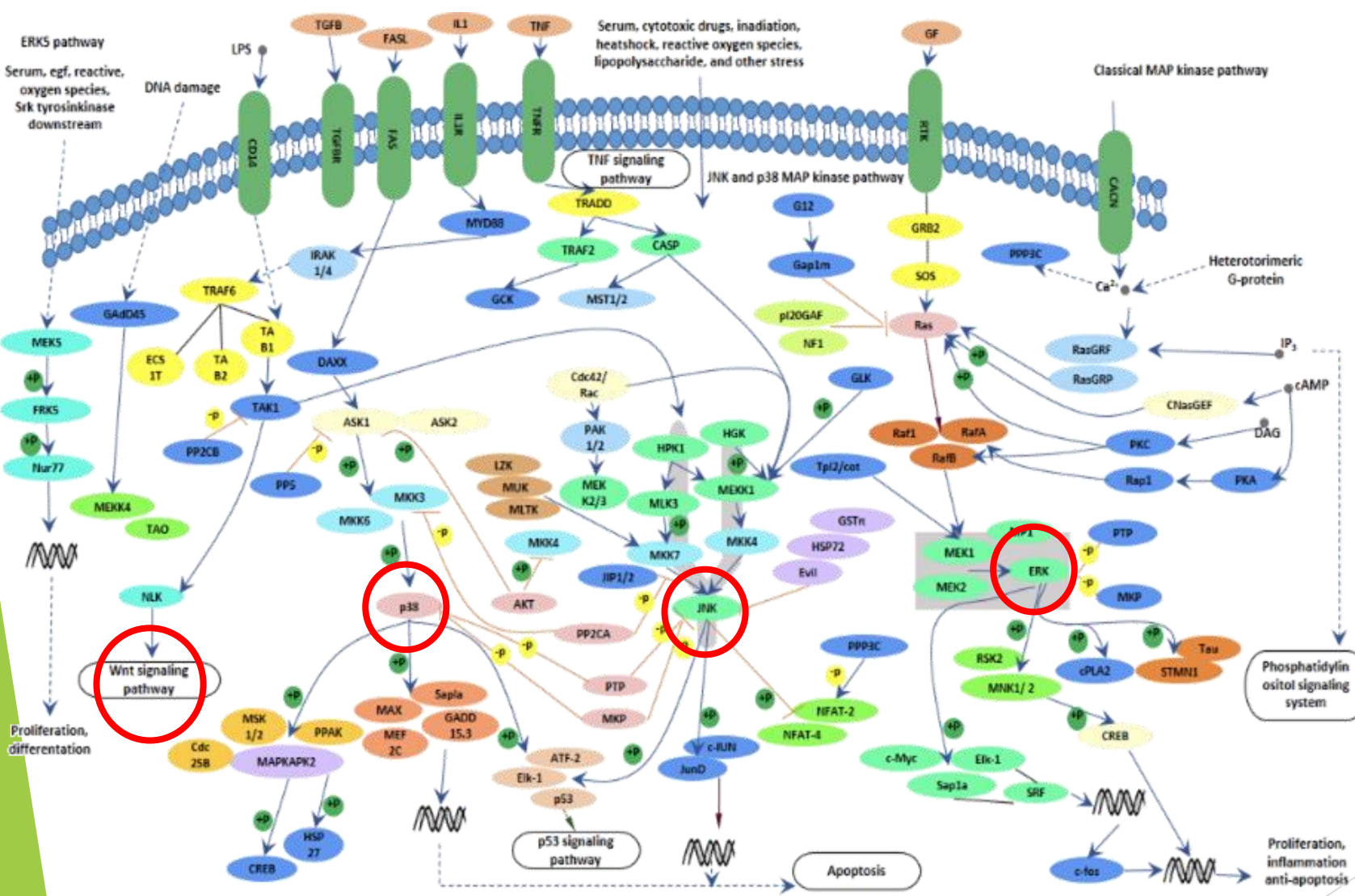
**Шурыгин Михаил Геннадьевич, д.м.н.,
Аюшинова Наталья Ильинична, д.м.н.,
Шурыгина Ирина Александровна, д.м.н., проф. РАН**

Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Регуляция повреждения и репарации



Сигнальные пути



МАР-киназный каскад	Активатор каскада	Функция каскада
MAPK3 MAPK1	факторы роста митогены	клеточная пролиферация дифференцировка клеток
JNK (МАРK8, МАРK9)	цитокины стрессовые факторы факторы роста	дифференцировка клеток воспаление
группа МАР-киназ p38 (МАРK11, МАРK12, МАРK13, МАРK14)	цитокины стрессовые факторы факторы роста	дифференцировка клеток воспаление
ERK5 (МАРK7)	стрессовые факторы факторы роста	клеточная пролиферация
ERK3/4. (МАРK6, МАРK4)	факторы роста митогены	активация транскрипции
ERK7/8 (МАРK15)	стрессовые факторы Митогены	ингибирование клеточного цикла в S-фазе

Проблематика модификации работы каскадов МАРК

В настоящее время круг публикаций, посвященный МАРК, достаточно широк. В US National Library of Medicine National Institutes of Health по запросу <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=МАРК> обнаружено 86158 публикаций. Ингибиторам МАРК посвящено 33865 работ.

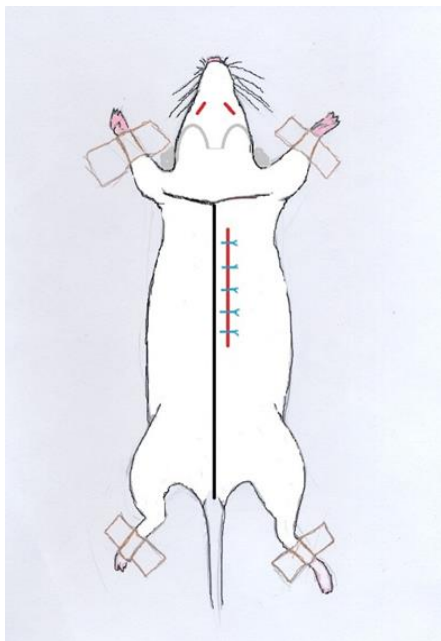
Влияние веществ, модулирующих активность белков МАРК каскадов, с целью модификации реакции тканей на повреждение и репаративный процесс при этом исследовано довольно ограниченно – в разной степени релевантности к этой проблематике относится чуть больше 600 публикаций. И до наших исследований не было предложено ни одного подхода, который получил бы практический выход.

Проблемы при системном применении веществ, модулирующих активность МАРК:

- Недостаточная клиническая эффективность при системном применении
- Масса побочных эффектов, особенно у неселективных блокаторов
- Небольшая длительность целевых эффектов

Концепция решения проблемы: проектирование систем адресной доставки и прогнозируемого высвобождения модуляторов активности белков каскадных систем

Возможности воздействия на МАРК при раневом процессе



Моделирование кожно-мышечной раны

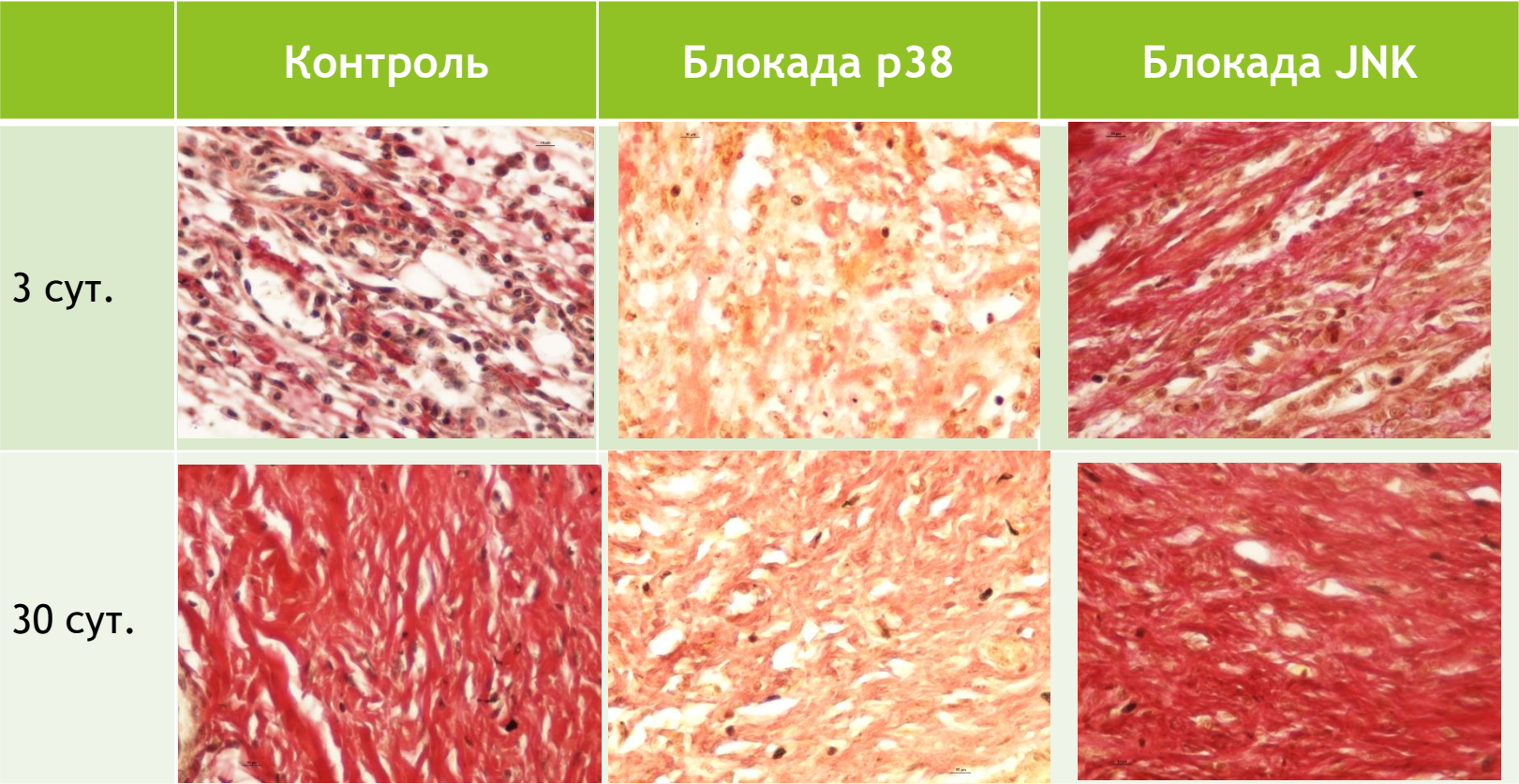
контрольная группа

блокатор p38 SB203580

блокатор JNK SP600125

Внесение блокаторов МАРК в зону раны
в составе лекарственной пленки
пролонгированного действия

Влияние модификации активности МАРК на синтез коллагена

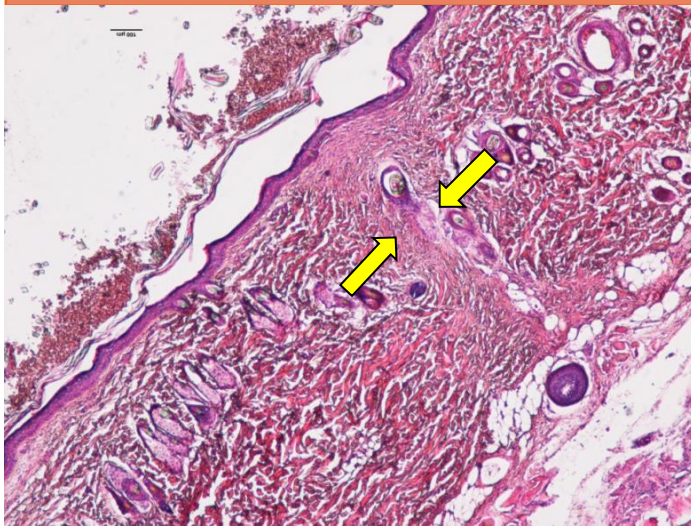


Срок	Контрольная группа			p38			Z	P
	Me	25%	75%	Me	25%	75%		
3 сут.	11.57	8.53	27.85	4,53	0,89	9,81	2,49	0,011000
7 сут.	25.21	15.61	36.92	1,78	1,09	2,8	5,2	0,000001
14 сут.	55.41	41.10	74.38	31,54	23,15	40,24	4,49	0,000007
30 сут.	73.54	66.87	78.01	43,6	41,05	60,15	3,14	0,001700

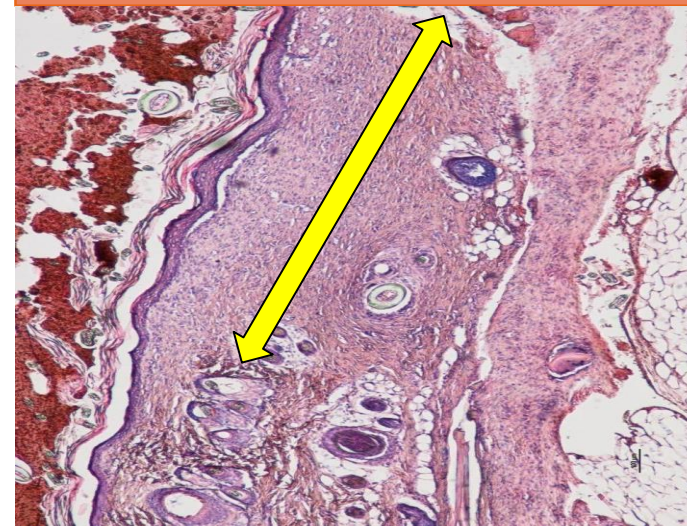
Срок	Контрольная группа			JNK			Z	P
	Me	25%	75%	Me	25%	75%		
3 сут.	11.57	8.53	27.85	44.44	23.26	70.30	4.00	0.0008
7 сут.	25.21	15.61	36.92	48.74	36.34	57.85	3.18	0.0015
14 сут.	55.41	41.10	74.38	77.01	69.00	81.22	3.31	0.0009
30 сут.	73.54	66.87	78.01	78.14	72.77	81.14	2.29	0.0219

Модификация образования рубца

Блокатор p38



Блокатор JNK

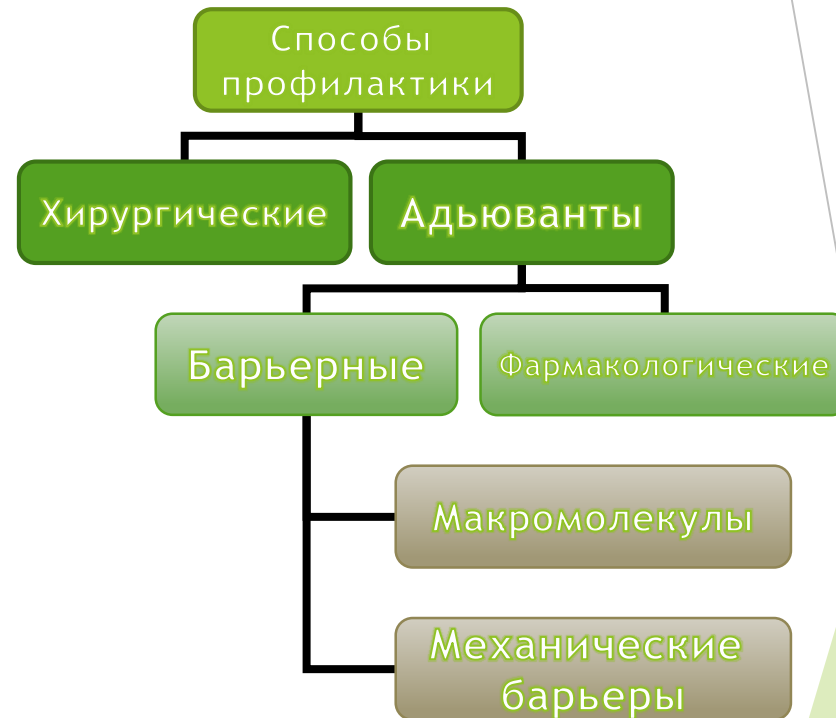


Z= 0.166 P=0.869

Естественное заживление (контроль)



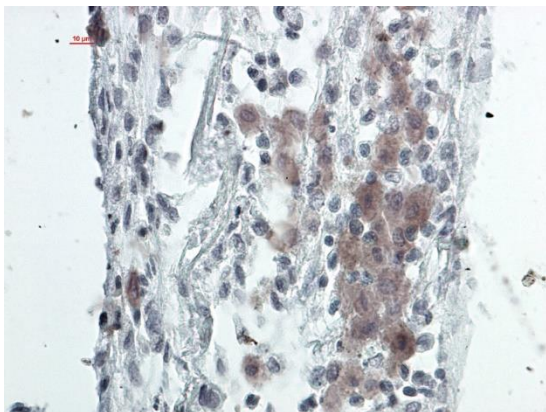
Спаечная болезнь как актуальная проблема современной медицины



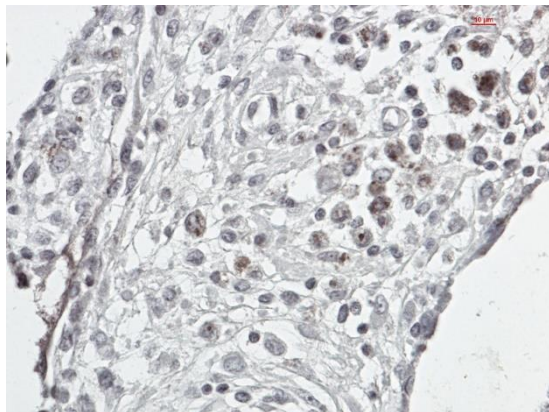
В США госпитализация по поводу спаечной болезни - 117 на 100,000 в год. Стоимость лечения 1.3 млрд. \$ в год [NF Ray et al. / J. Am. Coll. Surg. 1998. Vol. 186. P. 1-9]

- ✚ Зоны ишемии вне доступа препаратов
- ✚ Быстрая всасываемость брюшины
- ✚ Препараты не должны тормозить нормальное заживление раны

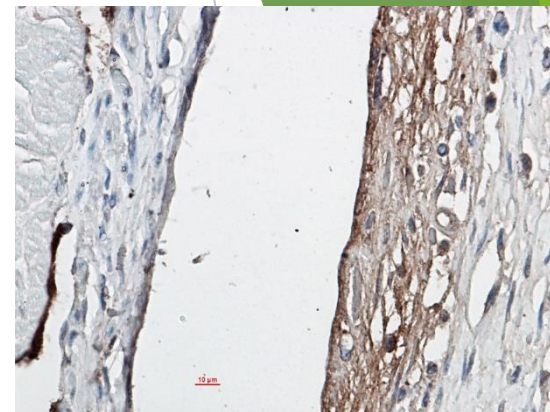
Естественное течение репаративного процесса при травме брюшины



3 сут.

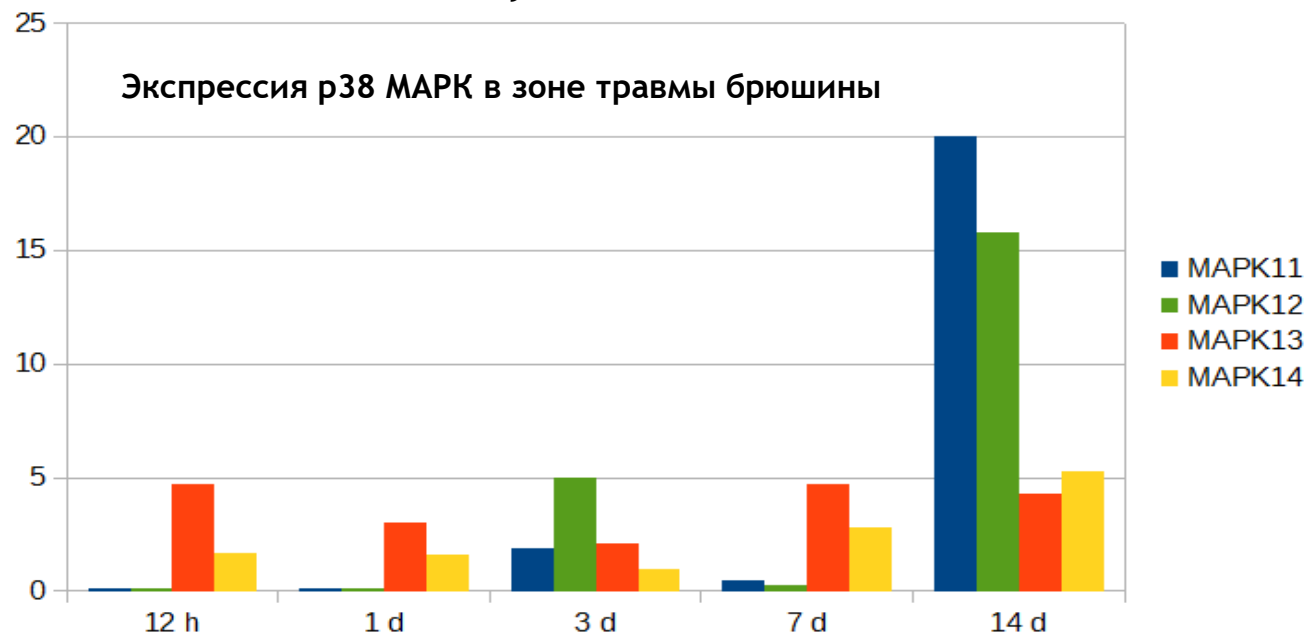


7 сут.



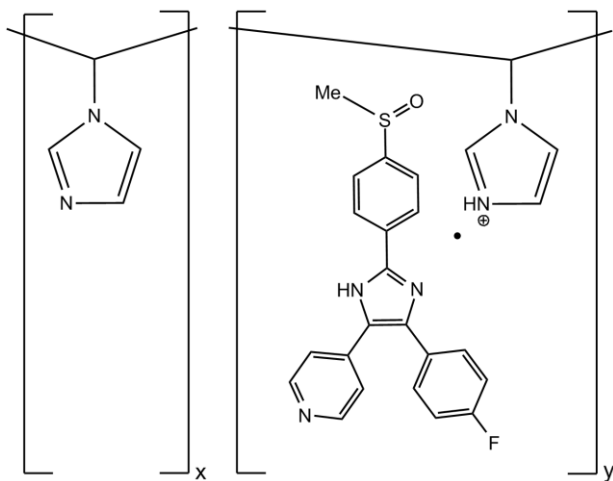
14 сут.

ИГХ, первичные антитела
к p38 MAPK
(Epitomics)



Инновационное лекарственное средство

COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS AND A METHOD
FOR THE PROPHYLAXIS AND
TREATMENT
OF THE ADHESION PROCESS



Преимущества перед аналогами по
применению:

- Вводится в серозную полость перед завершением операции однократно. Повторные введения не требуются;
- Малый вводимый объем - при операциях на брюшной полости 2.4 мл/кг массы тела;
- Вследствие минимального всасывания действует локально, исключая побочные эффекты системного воздействия.

Conjugate of 4-[4-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulfinylphenyl)-1H-imidazole-5-pyridyn
with polyvinylimidazole

МНН Адезмапимод (Adezmapimod)+Вимдемер (Vimdemer)

Compounds, pharmaceutical compositions and a method for the prophylaxis and treatment of the adhesion process: WO2012156938, application number: WO2012IB52483 20120517,
Inventors: Shurygin Mikhail Gennadievich [RU]; Shurygina Irina Aleksandrovna [RU]

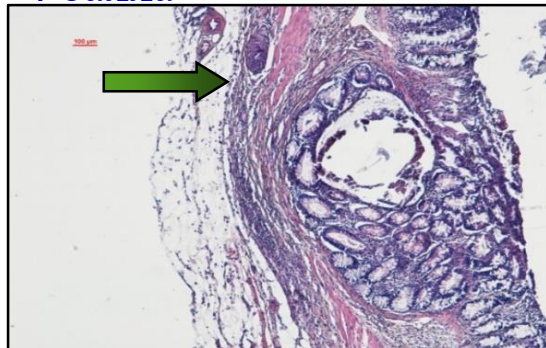
Противоспаечная активность

30 суток

Основная группа



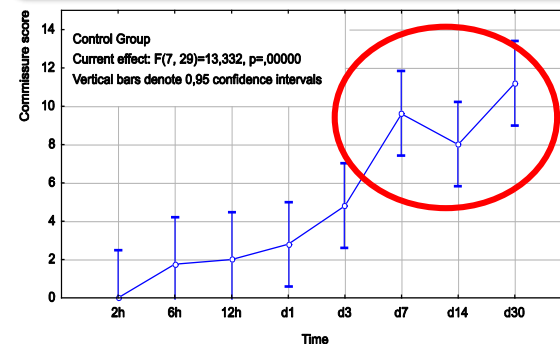
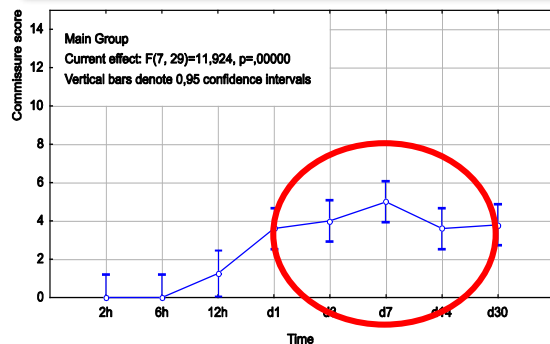
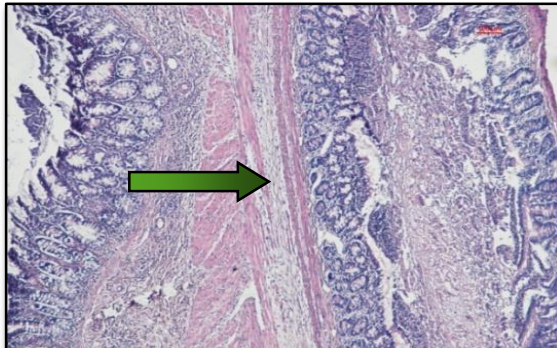
4 балла



Контрольная группа



12 баллов

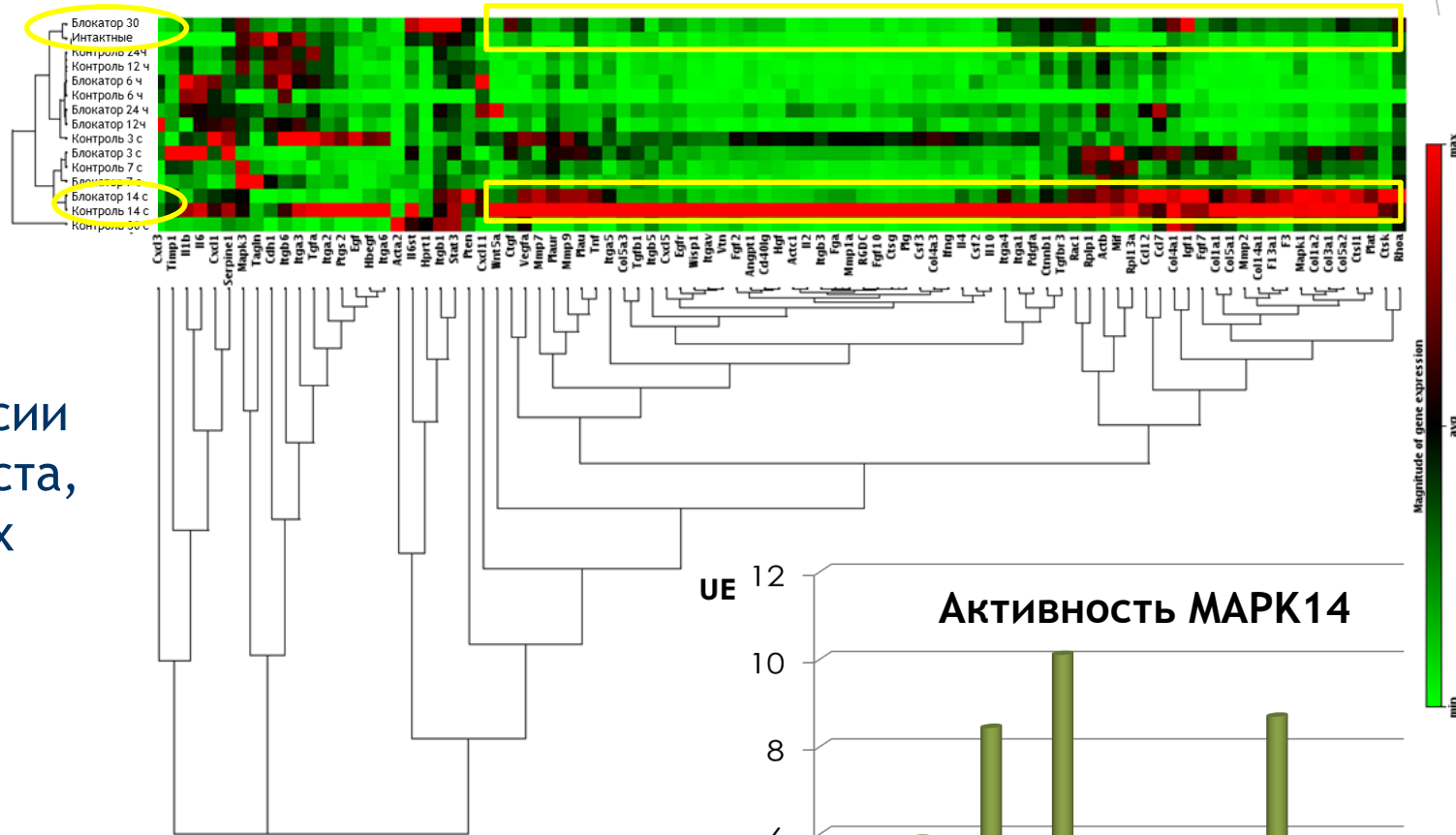


Введение однократно
интраоперационно

Пролонгированный эффект

Гранты ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры
инновационной России» 14.740.11.0176,
ГК № 12411.1008799.13.104

Специфическая активность

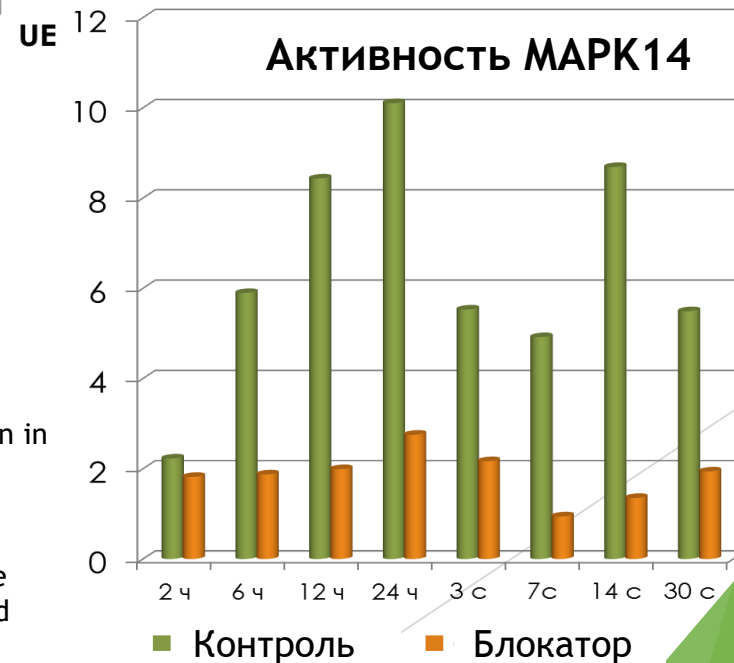


Снижение экспрессии
генов факторов роста,
провоспалительных
интерлейкинов и
коллагенов

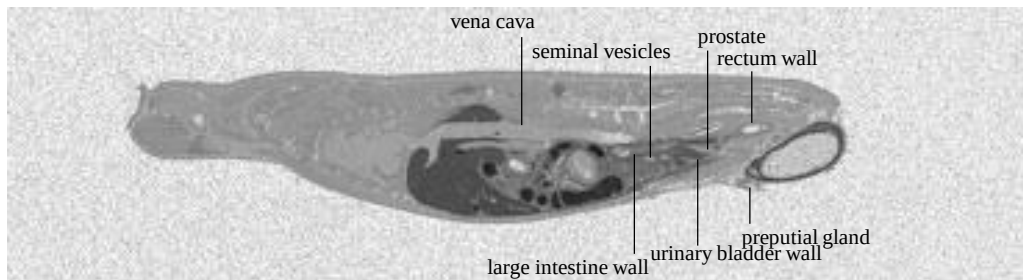
**Раннее и пролонгированное подавление
МАРК14 (от 50 до 84%)**

Shurygina I.A., Shurygin M.G., Rodionova L.V., Ayushinova N.I. Interleukin expression in the area damaged by the development of abdominal cavity adhesions. International Journal of Biomedicine. 2017. V. 7. № 4. P. 293-297.

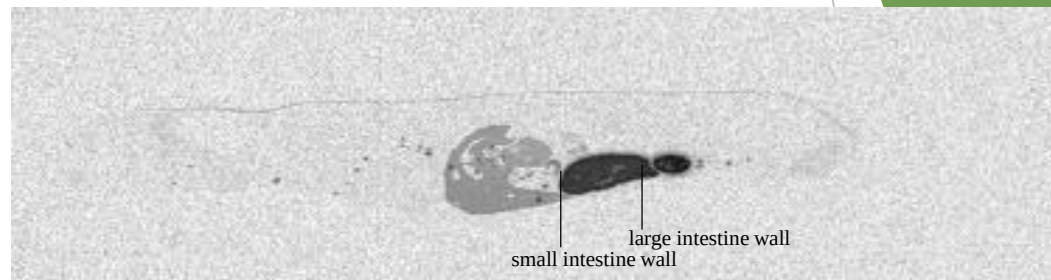
Shurygina I.A., Rodionova L.V., Ayushinova N.I., Shurygin M.G. Growth factors in the regulation of reparative response in the presence of peritoneal damage// Pleura and Peritoneum. 2020. V. 5. № 4. P. 20200114.



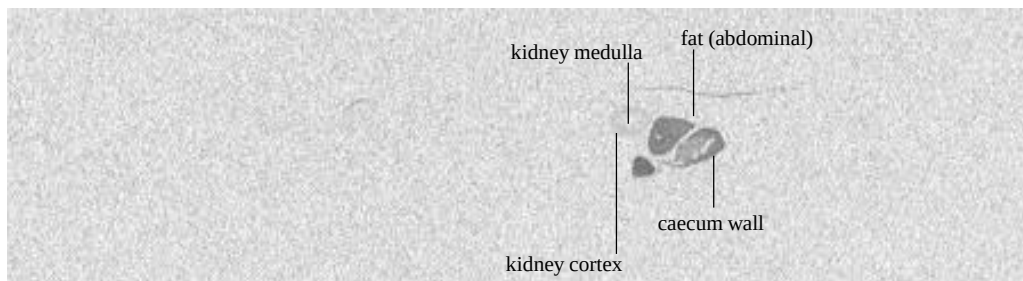
Распределение и фармакокинетика (ADME)



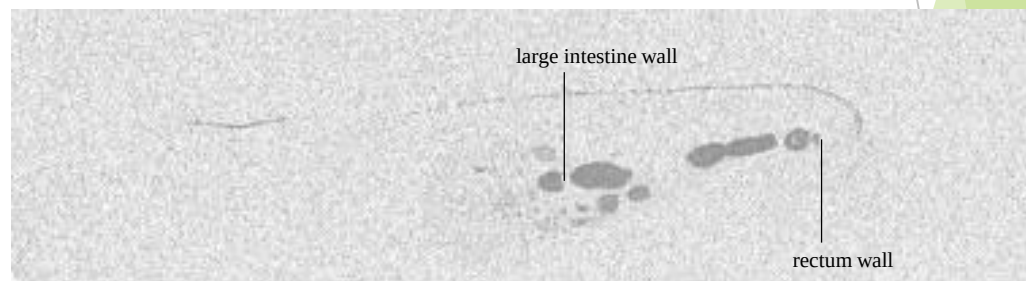
QWBA 30 минут после введения i.p.



QWBA 8 часов после введения i.p.



QWBA 24 часа после введения i.p.

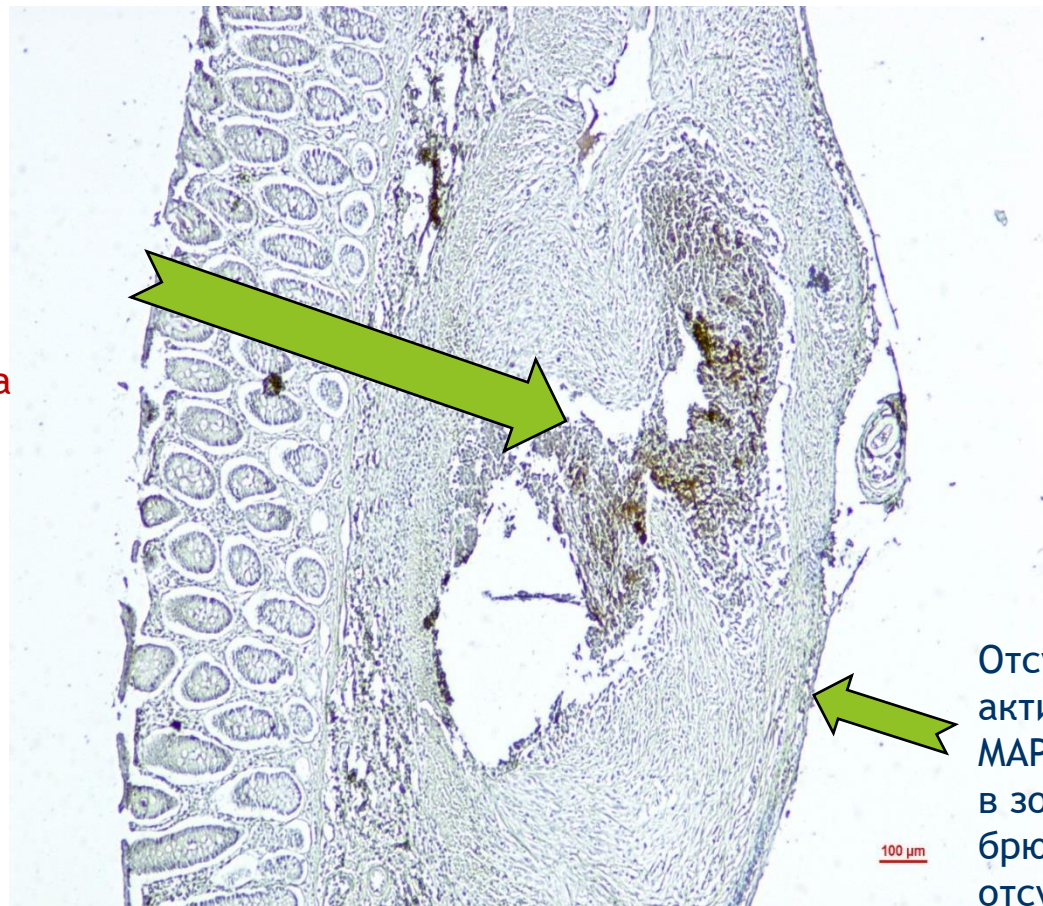


QWBA 72 часа после введения i.p.

[¹⁴C]-conjugate: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion
in the Rat Following Intraperitoneal Administration (Covance, UK)

Специфическая активность Механизм действия

NB!
Сохранение
активности
МАРК14
в области
наложения
кишечного шва



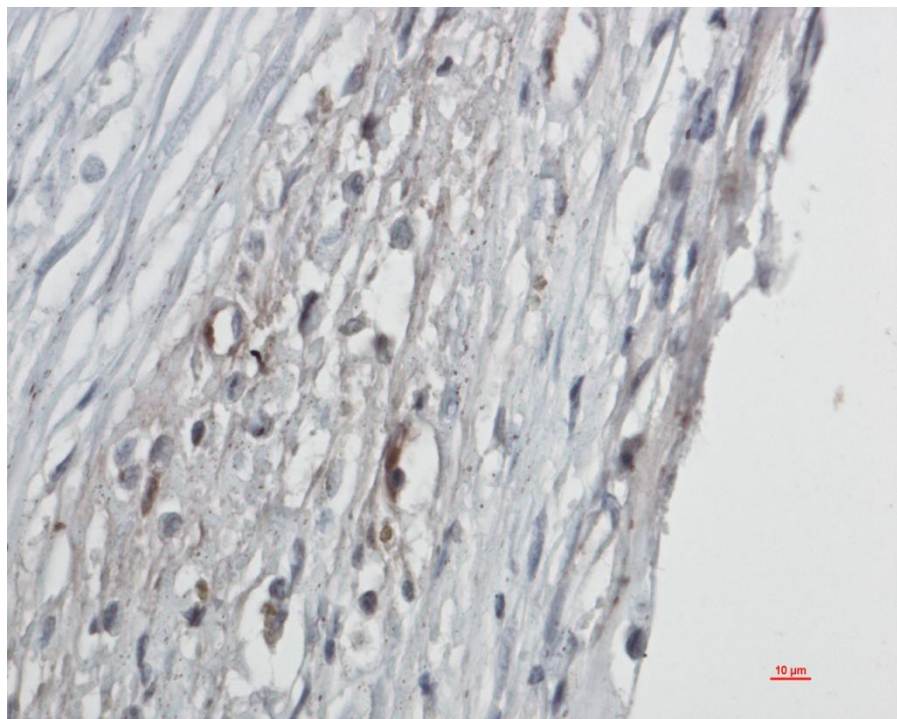
Отсутствие
активации
МАРК14
в зоне повреждения
брюшины,
отсутствие спайки

Шов кишки, 14 сутки

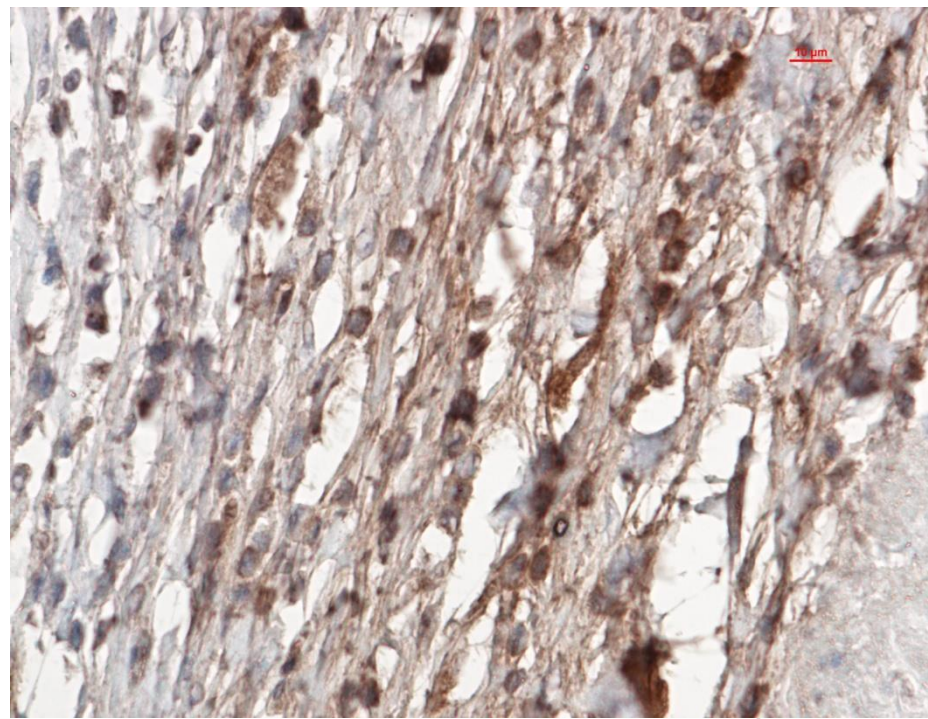
Пул миофибробластов в зоне повреждения брюшины (окраска на α -SMA)

30 сутки

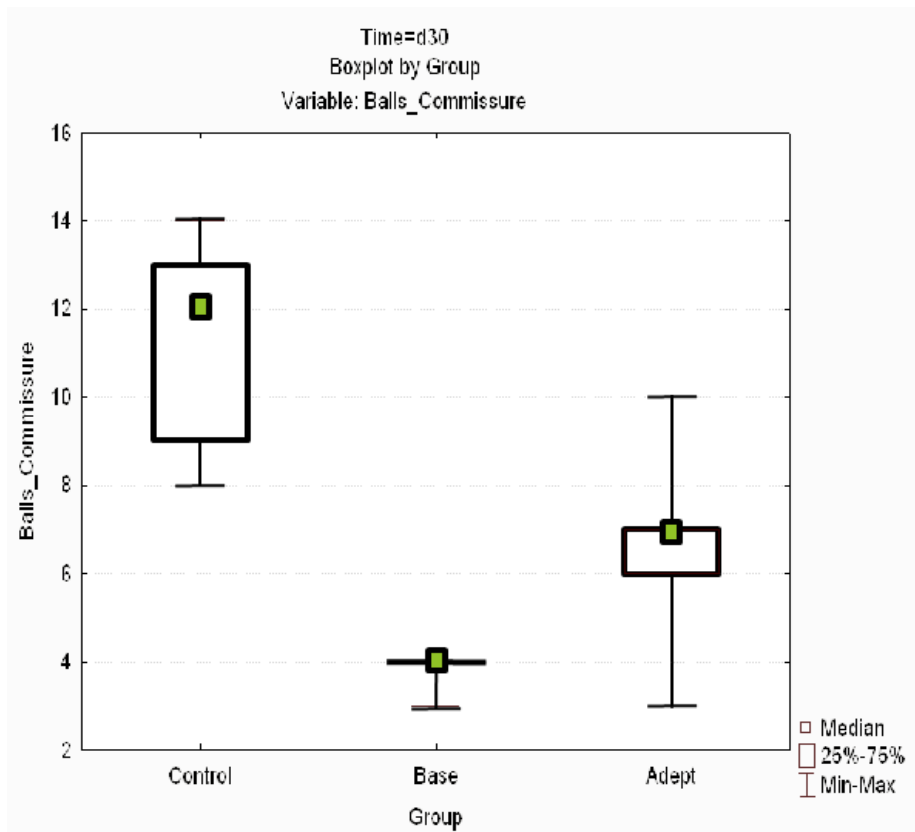
Основная группа



Контрольная группа



Сравнительная эффективность



▶ Отсутствуют аналоги по механизму действия

▶ Аналоги по применению:

▶ Линтекс-мезогель (Линтекс, Россия)

▶ Adept (Baxter Healthcare, США).

▶ Лонгидаза (Петроваксфарм, Россия)

▶ Другие средства

Проведенные доклинические исследования препарата Adezmarimod + Vimdemer показали, что эффективность предлагаемого препарата и способа профилактики спайкообразования на его основе в 2 раза выше, чем при применении известного средства «Adept»®.

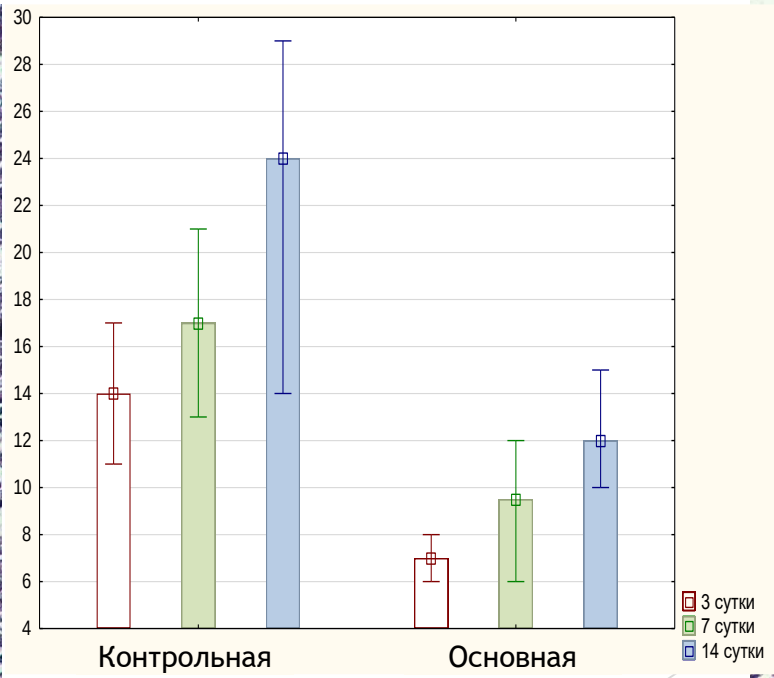
Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Шурыгин М.Г. Оценка эффективности и безопасности применения Adept для профилактики спайкообразования в брюшной полости в эксперименте. Новости хирургии. 2017. Т. 25. № 1. С. 14-19.

Профилактика энтеральной недостаточности при гнойном перитоните

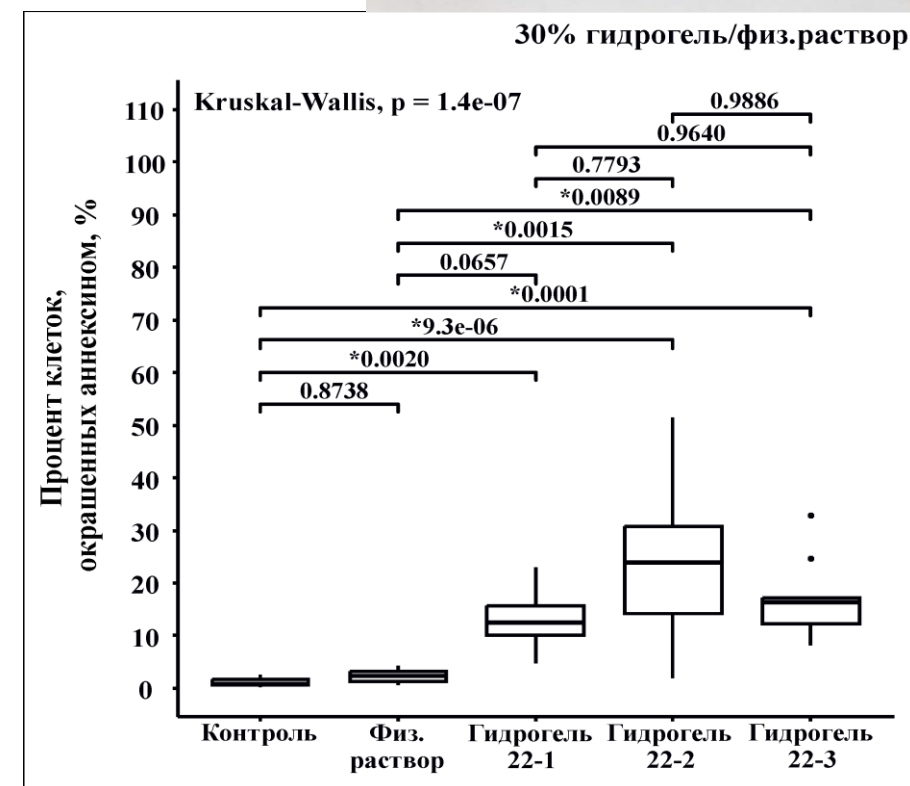
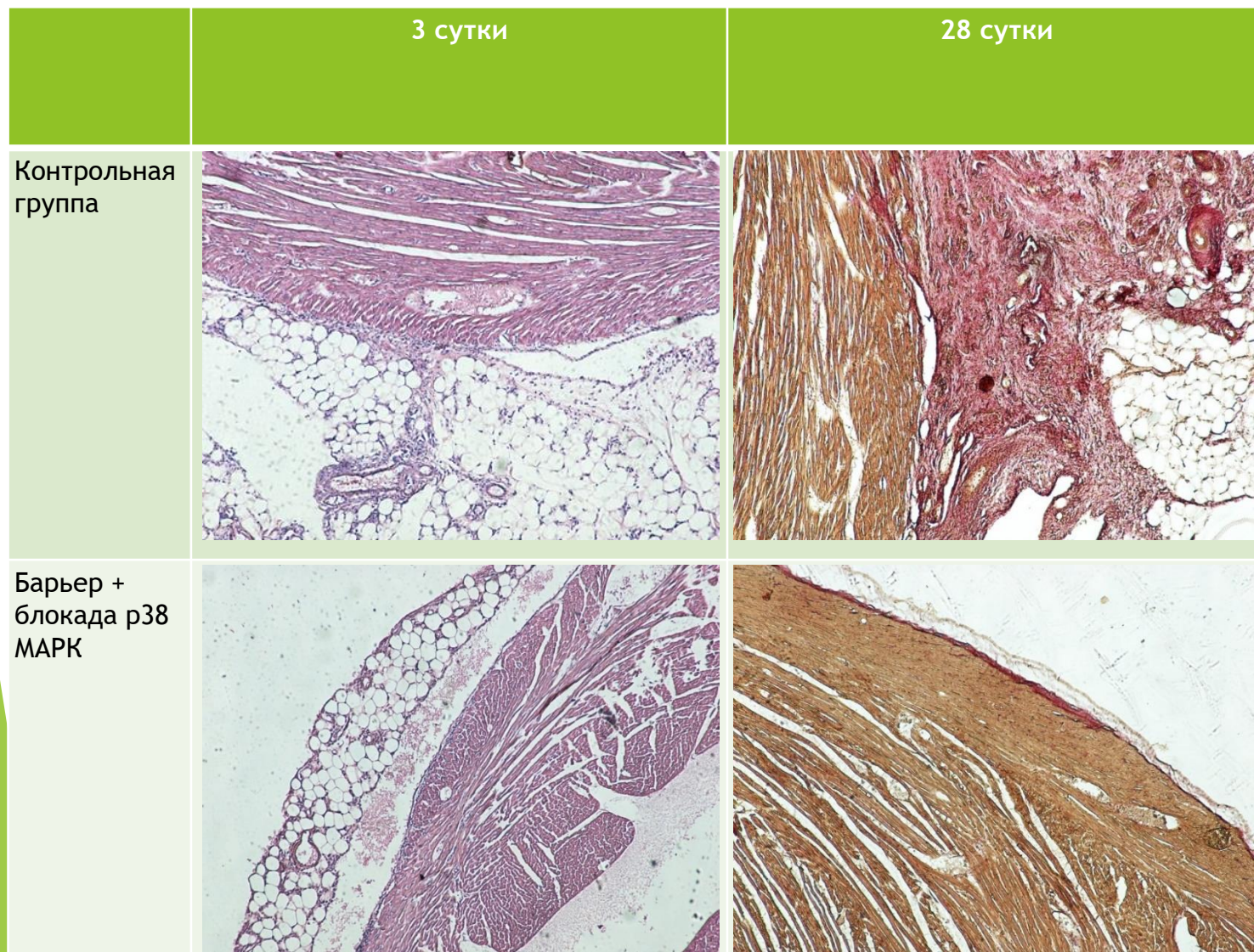
Введение в брюшную полость
ч/з 24 ч
3,0 мл плацебо (контрольная)

Введение в брюшную полость
ч/з 24 ч
3,0 мл конъюгат (основная)

Срок	Группа		p
	Контрольная	Основная	
3 сут.	14 [12-15]	7 [6-7]	0,004
7 сут.	17 [14-19]	9,5 [7-12]	0,004
14 сут.	24 [16-29]	12 [11-14]	0,006



Профилактика рубцово-спаечного процесса в полости перикарда



Грант № 020-15-2021-003

Патент РФ RU2836397C2 «Композиция для профилактики рубцово-спаечных осложнений в кардиохирургии и способ её применения»

Успешное локальное изменение активности *MARK* каскадов



Спасибо за внимание!

Благодарим коллектив, принимавший участие в отдельных работах по направлению:

К.м.н. Гранина Г.Б.
К.м.н. Зеленин Н.В.
К.в.н. Лозовская Е.А.
К.б.н. Дремина Н.Н.
К.б.н. Родионова Л.В.
К.б.н. Трухан И.С.
К.б.н. Кинаш И.Н.
К.м.н. Чепурных Е.Е.