**Нові мішені фармакотерапії бронхіальної обструкції**

**Яковлева О.О., Семененко А.І., Гойна-Кардасевіч О.Ю.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

**Мета.** Оцінити перспективи наукових розробок нових класів бронходилататорів для лікування захворювань дихальних шляхів з обструктивним синдромом, зважаючи на майбутні молекулярні мішені.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз міжнародної англомовної наукової інформації в системах оглядів і пошуку в Інтернеті за останні 5 років.

**Результати та їх обговорення.** Нині зростає інтерес до нових напрямів фармакологічної корекції бронхіальної обструкції. Запропоновані міжнародні протоколи базуються на кількох групах коректорів: β-агоністи короткої та пролонгованої дії, холінолітики, метилксантини, антилейкотрієнові препарати та їх комбінації, проте безпеку їх застосування обмежує віковий аспект. Тому пошук нових мішеней впливу на бронхіальний тонус зберігає свою актуальність у респіраторній патології. Пропонуються дев’ять нових потенційних класів бронходилататорів, які вивчаються.

Селективні інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) вже були відомі (рофлуміласт) для терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), але генетичний поліморфізм ізоферментів ФДЕ, різна їх локалізація в субклітинних мікродоменах, складна мережа сигналізації та селективність щодо циклічного АМФ або ГМФ ускладнюють отримання ефективного фармакологічного впливу. Подвійні інгібітори ФДЕ3/ФДЕ4 розробляються з огляду на те, що ізофермент ФДЕ4 – основний у більшості запальних клітин, які беруть участь у патогенезі бронхіальної астми (БА) та ХОЗЛ, переважає в непосмугованих м’язах (НМ) бронхів; його інгібування забезпечує їх розслаблення, тим більше при взаємодії зі стимуляцією β2-адренорецепторів. Вплив у разі подвійного інгібування, безсумнівно, може сприяти бронхолітичній і протизапальній активності. Оцінку зардаверину, бензафентрину, толафентрину та пумафентрину здійснено й на добровольцях, але без впровадження в клініку. Проте енсифентрин як єдиний подвійний інгібітор ФДЕ3/ФДЕ4 запропонований для стадії клінічної розробки при лікуванні БА, ХОЗЛ і муковісцидозу, зважаючи на його високу спорідненість до ФДЕ3 (у 3440 разів більше проти ФДЕ4), переважно бронходилатаційну дію, ефективнішу при синергічній комбінації з β2-агоністами чи холінолітиками. Подвійні інгібітори ФДЕ4/ФДЕ7: ці ізоферменти експресуються в імунних клітинах, через контроль цАМФ подвійне їх інгібування знижує гіперчутливість бронхів, продукцію прозапальних інтерлейкінів в експерименті, що й зберігає інтерес до низки сполук – інгібіторів ФДЕ4/ФДЕ7. Подвійні інгібітори ФДЕ4/ФДЕ5: особливо приваблює їхній багаторівневий вплив на бронхи, зниження легеневої гіпертензії та запалення, ремоделювання легень. Зокрема, комбінація інгібітора ФДЕ5 (тадалафіл) і ФДЕ4 (рофлуміласт) покращує ці показники в преклінічних даних, але їх клінічні розробки сумнівні.

Агоністи рецепторів гіркого смаку – група з 25 білків – окрім язика, трапляються й у респіраторному епітелії та НМ, де їхні три підтипи (10, 14 і 31) високо експресуються. Ефект активації перевищує розслаблення β-агоністів у 2 рази, з високою концентрацією Са2+ та релаксацією. Пошук агоністів цього класу на тлі невеликого числа клінічних даних триває. Агоністи Е-простанаїдного рецептора-4 (PGE2): активація рецептора PGE2 стимулює цАМФ, синтез кількох з’єднань цього типу може розслабляти бронхи при гістаміновому спазмі, що можна трактувати як його ключову роль, особливо при пероральному застосуванні, хоча в людей не випробуваний.

Інгібітори Rh0-кінази: ці протеїнкінази високо представлені в скорочувальних НМ, шлях RhoA/ROCK регулює фосфатази легких ланцюгів міозину. Було запропоновано дві молекули для клінічного використання – фасудил і рипасудил (Японія, Китай), але в пульмонології при обструкції ще не застосовувалися. Кальцилітики: рецептор G-білка (гуаніновий нуклеотид) пов’язаний із позаклітинним Ca2+, регулює скорочення при астмі, він підвищений у мокротинні, також потенційні для стратегії бронхолітики. Серед нових мішеней слід назвати агоністи PPAR-γ: хоча вони й впливають на метаболізм ліпідів і глюкози та здатні розслабляти НМ при астмі, їхні ефекти дискутуються. Агоністи рецептора релаксин-1 або -2 (дослідження серелаксину) як дилататора й антифіброзного препарату продемонстрували генерацію релаксувальних факторів епітелію, але Т1/2 – тільки 10-20 хв, що потребує безперервної інфузії 48 год, їх кон’югація з жирними кислотами створює аналог релаксину-2 тривалої дії. Донори оксиду азоту (NO) також можуть бути корисними, але викид NO активує супероксид, спричиняє толерантність, тому ці механізми уточнюються в експерименті. Пепдуцини – ліпідовані пептиди, що через зв’язок із G-білками або арестинами також можуть пропонувати нові стратегії сигнальних реакцій (упереджені агоністи).

**Висновки.** Нові бронходилататори, що можуть стати доповненням до сучасної терапії бронхообструкції. перебувають у доклінічній фазі досліджень.

**Ключові слова:** молекулярні мішені корекції бронхіальної обструкції, нові варіанти.

*\* Тези Конгресу з інфузійної терапії опубліковані в журналі «*[*Інфузія & Хіміотерапія*](https://infusiontherapy.org/news/tezisy-kongressa-po-infuzionnoy-terapii-opublikovany-v-zhurnale-infuziya-khimioterapiya--p278)*».*

**New targets of pharmacotherapy of bronchial obstruction**

**Yakovleva O.A., Semenenko A.I., Hoina-Kardasevich O.Yu.**

Pirogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Objective.** To assess the prospects for scientific development of new classes of bronchodilators for respiratory diseases with obstructive syndrome, taking into account future molecular targets.

**Materials and methods.** The analysis of international English scientific information in the systems of surveys and search on the Internet for the last 5 years is carried out.

**Results and discussion.** Currently, there is an increasing interest in the development of new directions for pharmacological correction of the mechanisms of bronchial obstruction. The proposed international protocols are based on several groups of correctors: short-acting and prolonged-acting β-agonists, anticholinergics, methylxanthines, antileukotriene drugs and their combinations, but their safety limits their use in the age aspect. Therefore, the search for new targets for influencing bronchial tone remains relevant in respiratory pathology. There are nine potential new classes of bronchodilators that are being studied.

Selective phosphodiesterase inhibitors (PDE) were already known as roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but the genetic polymorphism of PDE isoenzymes, their different localization in subcellular microdomains, a complex signaling network and their selectivity for cyclic AMP or GMP all make it difficult to obtain and develop effective pharmacological action. Dual PDE3/PDE4 inhibitors are being developed taking into account that the PDE4 isoenzyme – the main one in most inflammatory cells involved in the pathogenesis of bronchial asthma (BA) and COPD, predominates in the smooth muscles (SM) of the bronchi; its inhibition leads to their relaxation, especially when interacting with stimulation of β2-adrenergic receptors. The double inhibition exposure can undoubtedly contribute to bronchodilator and anti-inflammatory activity. Evaluation of zardaverine, benzafentrin, tolafentrin and pumafentrin was carried out in volunteers, but without introduction into the clinic. Nevertheless, ensifenthrin, as the only dual PDE3/PDE4 inhibitor, has been proposed for the stage of clinical development in the treatment of BA, COPD, and cystic fibrosis, taking into account its high affinity for PDE3 (3440 times more against PDE4), mainly with a bronchodilatory effect, more effective in a synergistic combination with β2-agonists or anticholinergics. Dual inhibitors of PDE4/PDE7: these isozymes are expressed in immune cells through the control of cAMP, their double inhibition reduces bronchial hypersensitivity, production of proinflammatory interleukins in the experiment, which retains interest in a number of compounds – PDE4/PDE7 inhibitors. Dual PDE4/PDE5 inhibitors: especially attractive for their multilevel effect on bronchi, reduction of pulmonary hypertension and inflammation, lung remodeling. Thus, the combination of a PDE5 inhibitor (tadalafil) and PDE4 (roflumilast) improves these parameters in preclinical data, but their clinical development is questionable.

Agonists of bitter taste receptors – a group of 25 proteins – in addition to the tongue, are found in the respiratory epithelium and in the SM, where their three subtypes (10, 14 and 31) are highly expressed. The activation effect exceeds the relaxation of β-agonists by 2 times, with a high concentration of Ca2+ and relaxation, the search for agonists of this class against the background of a small amount of clinical data continues. Agonists of the E-prostanoid receptor-4 (PGE2): activation of the PGE2 receptor stimulates cAMP, the synthesis of several compounds of this type can relax the bronchi and in histamine spasm, can be interpreted as its key role, when administered orally, although it has not been tested in humans.

Inhibitors of Rh0 kinase: these protein kinases are highly represented in contractile SM, the RhoA/ROCK pathway regulates phosphatases of myosin light chains, two molecules have been proposed for clinical use – fasudil and ripasudil (Japan, China), but they have not yet been used in pulmonology for obstruction. Calcilytics: the G-protein receptor (guanine nucleotide) is associated with extracellular Ca2+, regulates the contraction in asthma and is elevated in sputum, also potential bronchodilators for the strategy. Among the new targets, PPAR-agonists should be named, although they affect lipid and glucose metabolism, are able to relax SM in asthma, their effects are debated. Agonists of the receptor relaxin-1 or -2 (studies of serelaxin) as a dilator and antifibrotic drug have demonstrated the generation of relaxing epithelial factors, but T1/2 only 10-20 min requires continuous infusion of 48 h, their conjugation with fatty acids creates a long-acting relaxin-2 analogue. NO donors can be useful, but the release of NO activates superoxide, induces tolerance, therefore these mechanisms are clarified in the experiment. Pepducins – lipidated peptides, through binding to G-proteins or arrestins, can also offer new strategies for signaling responses (biased agonists).

**Conclusions.** New possibilities for the development of bronchodilators are in the preclinical phase, but they can become an addition to the modern optimal therapy for bronchial obstruction.

**Key words:** molecular targets for correction of bronchial obstruction, new options.

*\* The theses of the Congress on Infusion Therapy are published in the "*[*Infusion & Chemotherapy*](https://infusiontherapy.org/en/news/tezisy-kongressa-po-infuzionnoy-terapii-opublikovany-v-zhurnale-infuziya-khimioterapiya--p278)*" journal.*