

ДЕЗАГРЕГАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В КОМБИНАЦИИ С МЕТОДАМИ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ ХИМИИ IN SILICO

¹*Корейба К.А., ²Сюзёв К.Н., ²Серебрякова О.А., ³Корейба Е.А.*
¹*ФГБОУ ВО "Казанский ГМУ" МЗ РФ, кафедра хирургических болезней,
Казань, Россия*
²*ФГБОУ ВО "Казанский ГМУ" МЗ РФ, кафедра общей патологии,
Казань, Россия*
³*ГАУЗ «Госпиталь ветеранов войн» МЗ РТ, Казань, Россия*

Актуальность. Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний в мире, от которого в 2019 году в мире страдало 463.000.000 человек (при подсчете лиц, живущих с диабетом, в возрастной группе от 20 до 79 лет). Взрослые за пределами этого диапазона не учитываются. Это значит, что оценки Международной Федерации Диабета (IDF.org, IDF Diabetes Atlas - 9th Edition, 2019) являются довольно сдержанными, и фактическое число людей, живущих с диабетом, превышает 463 миллиона. У пациентов с сахарным диабетом многолетний недостаточный контроль гипергликемии приводит к множеству осложнений, связанных главным образом с поражением мелких и/или крупных сосудов (микро- и макроангиопатии). Сложность и многочисленность клинических осложнений сахарного диабета обуславливает необходимость поиска новых лекарственных препаратов, действующих одновременно на несколько звеньев патогенеза осложнений, что тем самым снижает вероятность полипрагмазии.

Цель. Описать новые фармакологические свойства цилостазола и их патогенетическое влияние на ингибирование активности фосфодиэстераз 3 [1], а также семейства металлопротеаз, участвующих в патогенезе формирования язв при синдроме диабетической стопы (СДС). Учитывая фармакологические свойства цилостазола, оценить эффективность применения данного препарата в комбинированной терапии на значимость клинических результатов у группы пациентов с уровнем поражения артериального русла 2А-2Б, дистальной сенсомоторной нейропатией умеренно-выраженной или выраженной, согласно шкале НДС и поражением тканей W1-2-3.

Материал и методы. Для докинга использовали AutoDock Vina [2], затем выполнялся редокинг в модуле Glide V 6.3 [3] программного обеспечения Maestro Schrodinger . Структура каталитического центра фосфодиэстераз была взята из PDB (Protein Data Bank) № 5SYF. Удаление молекул воды и лигандов было выполнено в AutoDockTools V4.2. Структура лигандов была переведена в 2D формат—smiles с помощью инструментов ChemDraw. Визуализация результатов была выполнена в PyMOL V2.6.1. После оценки фармакологических свойств цилостазола in silico проводилась оценка

клинической эффективности данного препарата на группе из 155 пациентов. Все пациенты проходили лечение СДС и дефектов тканей с уровнем поражения W1-W3 в центре «Диабетической стопы» г. Казани. Пациенты были разделены на две группы на основании включения в схему лечения цилостазола (препарат адуцил). Группа пациентов с включенным в схему лечения цилостазолом (адуцил) – основная группа. Группа без цилостазола в схеме лечения – контрольная группа или группа сравнения. В основную группу было включено 49 пациентов, в контрольную группу – 106 пациентов. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, глубине поражения тканей и степени поражения артериального русла между собой. Для оценки результатов лечения нами были использованы клинические значимые для пациентов величины: благоприятный и неблагоприятный исходы. Благоприятные исходы включали в себя эпителизацию дефекта, уменьшение клинических признаков СДС. Неблагоприятные исходы включали в себя затруднение эпителизации, заживления дефекта, осложнения ран, ампутацию на уровне стопы и выше, смерть пациента. Статистический анализ, согласно принятым в настоящее время принципам доказательной медицины и применением математических моделей, проводился с использованием таблиц сопряженности [5,6].

Таблица сопряженности исходов

Группа	Количество пациентов, с учетом исходов		
	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	Всего
Основная группа (n=49)	A (n=45)	B (n=4)	A+B (n)
Группа сравнения (n=106)	C (n=58)	D (n=48)	C+D (n)

Были рассчитаны следующие показатели: 1. Относительная частота благоприятных исходов в основной группе (ЧБИОГ) рассчитывалась по формуле – $A/(A+B) \times 100\%$; 2. Относительная частота благоприятных исходов в группе сравнения (ЧБИГС) по формуле $C/(C+D) \times 100\%$; 3. Частота неблагоприятных исходов в основной группе (ЧНИОГ), рассчитывалась по формуле $B/(A+B)$; 4. Частота неблагоприятных исходов в группе сравнения (ЧНИГС), по формуле $D/(C+D)$; 5. Снижение относительного риска исследуемых групп (СОРИГ), рассчитывалась по формуле $(ЧНИГС-ЧНИОГ) \times 100\%$; 6. Повышение относительной пользы (ПОП) – относительное увеличение частоты благоприятных исходов в основной группе по отношению к группе сравнения, рассчитывалась по формуле $(ЧБИОГ - ЧБИГС)/ЧБИГС \times 100 \%$; 7. Число больных, группы сравнения, которых необходимо лечить за определенное время, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ), по формуле $1/САРИГ$.

Результаты. Были получены следующие результаты: 1. Цилостазол является более селективным ингибитором изоформы А фосфодиэстеразы 3

(PDE3A). PDE3A является основным подтипом PDE3, ответственным за эффекты ингибиторов PDE3 на активацию/агрегацию тромбоцитов, базальную сократимость миокарда пролиферацию, ремоделирование гладких мышц сосудов. Ингибирование преимущественно PDE3A минимизирует побочные эффекты, связанные с ингибированием PDE3B – повышение инсулинорезистентности за счет усиления секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, повышением содержания триглицеридов в плазме крови и др. 2. Цилостазол ингибирует фосфодиэстеразу типа 5 (PDE5), что обуславливает его вазодилатирующий эффект. Помимо этого, в исследованиях других авторов сообщается, что ингибиторы PDE5 способствуют восстановлению периферической нейропатии из-за улучшения кровоснабжения *vasa nervorum*. 3. Цилостазол является потенциальным ингибитором металлопротеаз 8 и 9 типов [4], ответственных за формирование хронических язв у лиц, страдающих сахарным диабетом. Далее, мы сравнили основную и контрольную группы, чтобы сравнить данные, полученные при молекулярном моделировании, с клиническим эффектом цилостазола. Получили следующие результаты: 1. ЧБИОГ составила 91%; 2. ЧБИГС составила 56%; 3. ЧНИОГ составила 0,09; 4. ЧНИГС составила 0,44; 5. СОРИГ составила 35%; 6. ПОП данной методики составила 62,5%; 7. Число больных, группы сравнения, которых необходимо лечить за определенное время, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход – 2,85.

Выводы. Данные полученные *in silico* говорят об одновременном влиянии цилостазола сразу на 3 звена патогенеза синдрома диабетической стопы, что подтверждается клинически более высокой частотой благоприятных исходов в основной группе, в которой в комбинированную схему терапии был включен цилостазол (адуцил).

Литература.

1. O. Trott, A. J. Olson, AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *Journal of Computational Chemistry* 31 (2010) 455-461
2. Friesner RA, et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J Med Chem.* 2004 Mar 25;47(7):1739-49. doi:10.1021/jm0306430. PMID: 15027865.
3. Liu Y, Shakur Y, Yoshitake M, Kambayashi Ji J. Cilostazol (pletal): a dual inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 and adenosine uptake. *Cardiovasc Drug Rev.* 2001. Winter;19(4):369-86. doi: 10.1111/j.1527-3466.2001.tb00076.x. PMID: 11830753.
4. Ayuk SM, Abrahamse H, Houreld NN. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2897656. doi:10.1155/2016/2897656

5. Котельников Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: Монография/ Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара; СамГМУ, 2000. – 116 с.

6. Воронин А.С. Разработка и экспериментально-клиническое обоснование использования фитотерапевтических раневых покрытий в местном лечении ран и раневой инфекции кожи и мягких тканей: автореферат дис. ... канд. мед. наук - Волгоград, 2012 - 22 с.