

## ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

**Волохов І. В., Рибак В. А., Король В. В.**

*Національний фармацевтичний університет,*

*м. Харків, Україна*

*chronos2000.org@gmail.com*

**Вступ.** Преєклампсія є патологічним станом, що характеризується артеріальною гіпертензією та протеїнурією з ураженням нирок, печінки, ендотелію судин, неврологічними та гематологічними ускладненнями, які виникають вперше після 20 тижня вагітності. Преєклампсія є однією із основних причин материнської та перинатальної смертності (Qi J. et al., 2022).

За даними метааналізу поширеність у світі преєклампсії становить 4,6 % (Abalos E. et al., 2013). Результати метааналізів та великих когортних досліджень показують, що преєклампсія сприяє підвищеному ризику захворювань серцево-судинної системи у матері в майбутньому. Так, у 4,0 рази збільшується ймовірність розвитку серцевої недостатності, у 2,5 разів більший ризик ішемічної хвороби серця та в 1,8 разів частіше виникає інсульт (Chappell L.C. et al., 2021). Частота виникнення артеріальної гіпертензії протягом 2 років після пологів у матерів з преєклампсією в анамнезі в 6,0 разів вища, ніж у жінок без преєклампсії (Giorgione V. et al., 2021).

Основну роль у патогенезі преєклампсії відіграє фетоплацентарна недостатність (Sharma A. et al., 2021) та плацентарна дисперфузія, внаслідок яких відбувається викид факторів запалення та клітинного детриту в кров, що викликає системну запальну відповідь та ендотеліальну дисфункцію у матері (Zheng J. et al., 2022). Аномальна інвазія клітин трофобласта спричиняє багато патофізіологічних змін у внутрішній стінці матки, наприклад: судинна реорганізація та поверхнева імплантація плодового яйця призводять до високого опору кровоносних судин, недостатньої перфузії органів. Через пошкодження судин ендотелію і локальну ішемію знижується ниркова перфузія та клубочкова фільтрація, базальна мембрана пошкоджується і проникність кровоносних судин збільшується, що призводить до протеїнурії (Lei T. et al., 2021; McCracken S.A. et al., 2022).

Окрім антигіпертензивних лікарських засобів основний арсенал терапії преєклампсії складається із статинів, аспірину, метформіну, езомепразолу, мелатоніну й препаратів кальцію (McDougall A.R.A. et al., 2022), які недостатньо впливають на патогенетичні механізми. Разом з тим, дослідження у вагітних вищевказаних лікарських засобів є обмеженими та потребує подальшого вивчення безпечності застосування для матері та плода. У зв'язку з цим, виникає необхідність розробки нових методів лікування преєклампсії на основі нанотехнологій, які б мали таргетний вплив на плаценту.

**Мета.** Проаналізувати сучасні наукові дані експериментальних досліджень щодо застосування нанотехнологій у таргетній терапії преєклампсії.

**Матеріали та методи.** Під час аналізу літературних джерел використано аналітичний та узагальнювальний методи.

**Результати дослідження.** На сучасному етапі запропоновано багато підходів на основі нанотехнологій, які спрямовані на лікування експериментально викликаної преєклампсії у тварин.

Застосуванню мезенхімальних стовбурових клітини (МСК) при лікуванні багатьох захворювань приділяється достатня увага в доклінічних дослідженнях, не виключенням є і терапія преєклампсії.

МСК, отримані з плаценти або пуповини, характеризуються низькою імуногенністю, потужною імуномодуляцією, індукцією ангиогенезу і регенеративними властивостями (Suvakov S. et al., 2020). Запропоновані методи виділення МСК з: децидуальної оболонки плаценти, ворсинок хоріона, міжворсинчастого простору, котиледона, хоріональної пластинки (Romberg S.I. et al., 2022).

Досліджено протизапальні та антиоксидантні ефекти МСК при преєклампсії. МСК можуть секретувати низку паракринних факторів (простагландин E2, трансформуючий фактор росту  $\beta$ , інтерферон- $\gamma$ , макрофагальний колонієстимулюючий фактор), які спрямовують свою дію на різні імунні клітини, такі як Т-лімфоцити, В-лімфоцити, дендритні клітини та натуральні кілери. Це призводить до регуляції нормального профілю цитокінів, що пригнічує запалення, яке характерне для преєклампсії.

МСК проявляють антиоксидантну дію шляхом перенесення функціональних мітохондрій до клітин-мішеней уражених тканин, в результаті цього знижується рівень мітохондріальних активних форм кисню, нормалізується процес окисного фосфорилування в клітинах-реципієнтах, пригнічується апоптоз ендотеліальних клітин та зменшується оксидативний стрес, викликаний преєклампсією.

Також екзосоми, отримані з МСК, здатні транспортувати фактори ангиогенезу, ліпіди та мікроРНК. Перебіг ангиогенезу покращується завдяки впливу екзосом з МСК на регуляцію рівня позаклітинної сигнал-регульованої кінази, протеїнкінази А, фактора росту ендотелію судин, рецепторів фактора росту ендотелію судин 2, ангиопоетину і  $\beta$ -катеніну (Qi J. et al., 2022).

Хронічне запалення та оксидативний стрес при преєклампсії пов'язані із зменшенням кількості регуляторних Т-клітин і протизапальних цитокінів. МСК здатні відновлювати пошкоджені тканини шляхом стимулювання секреції тромбоцитарного фактору росту, колонієстимулюючого фактору та інтерлейкіну 10 (Ullah M. et al., 2019). Продемонстровано механізми дії FKBP (FK506-binding protein like) у МСК-опосередкованих ангиогенних та протизапальних ефектах (Todd N. et al., 2021).

У щурів при преєклампсії, інфузія МСК нормалізувала артеріальний тиск матері, сприяла нормалізації ваги плода та зниженню рівнів фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтелейкіну 6, інтерелійкіну 12 та CD54 (Wang L.L. et al., 2016).

Також одним із маркерів розвитку преєклампсії є підвищений рівень розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase), яка має антиангиогенні властивості та надмірно секретується плацентою, викликаючи ендотеліальну дисфункцію, гіпертензію та пошкодження органів матері (Liu C. et al., 2014).

Малі інтерферуючі РНК (siRNA) можуть пригнічувати sFlt1. Але ця технологія у досліджах *in vivo* залишається обмеженою через вплив на siRNA різних ферментів та їх відносно велику молекулярну масу (Luong D. et al., 2016). Для вирішення цього недоліка запропоновані дендримери поліамідоаміну (siRNA-sFlt1-ПАМАМ) – ефективні нановектори для доставки siRNA в умовах *in vitro* та *in vivo*, які зосереджуються в материнській частині плаценти людини, що дуже важливо для безпеки плода (Yu J. et al., 2017). Водночас, синхронне зниження експресії Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) і sFlt-1 шляхом доставки siRNA зменшує прояви преєклампсії у мишей (Li L. et al., 2020).

Отже, завдяки специфічним сигнальним шляхам МСК націлені на нормалізацію: плацентарної перфузії, плацентації, ангиогенезу, ендотеліальної функції, рівня активних форм кисню, функцій системи антиоксидантного захисту, а також зменшення запалення, що впливає на успішність лікування преєклампсії. Поєднання стандартної й таргетної терапії преєклампсії сприятиме підвищенню ефективності лікування, зменшить побічні та нецільові ефекти для матері та плода.

**Висновки.** Достатньо ефективним терапевтичним засобом лікування преєклампсії є МСК, завдяки їх протизапальному, проангіогенному, антиоксидантному та імуномодуючому потенціалу, високій здатності до самовідновлення та відсутності імуногенності.

Поряд із цим, існують деякі аспекти, які перешкоджають їхньому застосуванню у клінічних випробуваннях. Завдяки своїм регенеративним і ангиогенним ефектам, мезенхімальні стовбурові клітини можуть сприяти розвитку злоякісних новоутворень.

Тому, необхідно розробити стандартизовані процедури виділення, ізоляції, розмноження та зберігання, що також сприятиме підвищенню терапевтичного потенціалу та мінімізації побічних ефектів терапії МСК. Також, перспективним для лікування преєклампсії є використання малих інтерферуючих РНК, що пригнічують антиангіогенний протеїн – розчинну fms-подібну тирозинкіназу-1, високий рівень якої викликає ендотеліальну дисфункцію та гіпертензію.

**Ключові слова:** преєклампсія, технології таргетної доставки ліків, мезенхімальні стовбурові клітини, екзосоми, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1.