

Тридцатилетний опыт применения пептидных тимомиметиков в профилактике и лечении острых респираторных вирусных заболеваний и гриппа

С.В. Трофимова¹, доктор медицинских наук doi.org/10.29296/25877305-2020-03-17, профессор, **А.В. Трофимов**¹, доктор медицинских наук, **Е.Д. Семенова**², кандидат медицинских наук

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

E-mail: dr.s.trofimova@gmail.com

Представлены результаты 30-летнего клинического применения пептидных тимомиметиков в профилактике и лечении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, свидетельствующие о высоком клиническом эффекте пептидных тимомиметиков и перспективности их применения в период эпидемии.

Ключевые слова: терапия, пептидные тимомиметики, пептидные биорегуляторы, иммунная система.

Для цитирования: Трофимова С.В., Трофимов А.В., Семенова Е.Д. Тридцатилетний опыт применения пептидных тимомиметиков в профилактике и лечении острых респираторных вирусных заболеваний и гриппа // Врач. – 2020; 31 (3): <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-17>

По данным ВОЗ, ежегодная заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в мире достигает 1 млрд случаев, в России ежегодно болеют гриппом и ОРВИ от 27,3 до 41,2 млн человек. Известно, что течение и осложнения любого инфекционного заболевания зависят от состояния иммунной системы пациента. В патогенезе и клиническом течении ОРВИ существенную роль играют также нарушения иммунологического механизма защиты организма. Поэтому поиск методов повышения сопротивляемости организма сезонным вирусным заболеваниям остается актуальной проблемой современной медицины и основной задачей профилактической медицины.

Сейчас фармацевтический рынок России располагает большим количеством медикаментозных препаратов, влияющих на работу иммунной системы организма человека, в их число входят интерфероны, индукторы интерферонов, иммуностимуляторы, иммуноглобулины, биогенные стимуляторы и др. Пептидные иммуномодуляторы занимают среди них особое место. Являясь короткими пептидами, иммуномодуляторы являются сигнальными молекулами, участвующими в регуляции работы иммунной системы. Из лекарственных пептидных биорегуляторов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, наиболее известны Тималин и Тимоген. Тималин – низкомолекулярный пептид, выделенный из тимуса телят. Изучение

структуры Тималина показало, что в его экстрактах содержатся пептиды с молекулярной массой <1000 Да. Так, был выделен дипептид со структурой Glu-Trp, получивший название Тимогена.

Синтезированные короткие пептиды обладают свойствами природных пептидных биорегуляторов. Более того, они оказывают специфическое действие в значительно более низких концентрациях, чем пептидные экстракты [5, 10]. Воздействуя на экспрессию генов, пептиды стимулируют синтез белка в клетках организма и регулируют функциональную активность органов и систем, в частности работу иммунной системы. Воздействие пептидных биорегуляторов на ДНК препятствует возникновению хромосомных aberrаций, обеспечивая генетическую стабильность на протяжении всей жизни. Таким образом, в результате регуляторных процессов, несмотря на действие патогенетических факторов, предупреждаются или ослабляются повреждения ДНК, мутации и патологические трансформации, усиливается восстановление клеточного гомеостаза [5, 8, 12]. Пептидные иммуномодуляторы не вызывают осложнений и аллергических реакций, так как состоят из природных аминокислот, присутствующих в норме в организме [9, 11].

Как известно, диагноз гриппа верифицируется с учетом клинической симптоматики, эпидемиологических данных, а именно на основании контакта с больным, выраженности гипертермического и интоксикационного синдромов, катаральных явлений в верхних дыхательных путях, изменений в клиническом анализе крови и иммунограмме. Изменения клинико-лабораторных показателей, общие для больных ОРВИ, – палочкоядерный сдвиг формулы крови, снижение количества эозинофилов, высокий уровень гемоглобина и моноцитоз. Изменение первых 3 показателей свидетельствует о наличии явной интоксикации и развитии гиповолемии на фоне гипертермии; увеличение же относительного и абсолютного количества моноцитов характеризует наличие острой вирусной инфекции.

В зависимости от тяжести течения ОРВИ и наличия осложнений, как правило, отмечается разнонаправленность изменения относительного количества лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. Так, для больных гриппом средней тяжести с типичным течением заболевания характерен лимфоцитоз, тогда как для больных с тяжелой формой заболевания – лимфопения, причем более выраженная при развитии осложнений. Анализ иммунного статуса больных гриппом, помимо уже отмеченного относительного лимфоцитоза, свидетельствует об увеличении как относительного, так и абсолютного количества CD3-лимфоцитов, повышении концентраций IgM и IgG. Показатели иммунитета больных с тяжелым вариантом течения вирусного заболевания характеризуются более существенными нарушениями формирования специфического ответа на возбудитель инфекционного процесса [2].

Применение пептидных иммуномодуляторов на фоне гриппа и ОРВИ способствует снижению риска возникновения осложнений, а также сокращению длительности течения заболевания. Восстановление количества и функциональной активности Т- и В- лимфоцитов, снижение концентраций IgM и

IgG, нормализация показателей клинического анализа крови свидетельствуют об адекватности противовирусного ответа. Так, по данным Б.И. Кузника и соавт., пациенты, которые получали Тималин, переносили ОРВИ значительно легче. У них не было выраженных явлений интоксикации, высокой температуры, отсутствовали осложнения. Даже при однократном профилактическом введении 5,0 мг Тималина в первые 1,5–2 мес инфекционная заболеваемость снижалась в 1,6 раза, а трудопотери – в 2,2 раза. При повторном введении Тималина через 2 мес увеличение индекса интенсивности этих показателей достигало 5 раз [1, 6, 7].

После применения коротких пептидов наблюдается выраженный клинико-иммунный эффект, характеризующийся восстановлением клеточного и гуморального иммунитета, а также «адаптированностью» механизмов противоинфекционной защиты, способствующих снижению риска осложнений. Так, по данным ряда авторов, однократное введение Тимогена сопровождалось снижением заболеваемости. При этом уровень суммарной заболеваемости снижался в 1,5 раза, а количество случаев затяжного течения заболевания (>10 дней) – в 5,6 раза. Согласно сведениям, приводимым В.С. Смирновым, индекс профилактической эффективности достигал 3,4–9,0. Наиболее сильный эффект отмечался в течение 1-го месяца после применения Тимогена [3, 4, 6].

Таким образом, применение пептидных иммуномодуляторов при вирусных сезонных заболеваниях увеличивало функциональную активность макрофагального и гуморального звеньев иммунитета, что способствовало быстрому реагированию иммунной системы на возбудителя инфекции с адекватной выработкой специфических противовирусных антител и обеспечивало более быстрое выздоровление больных, чем при другой противовирусной терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований / СПб: Наука, 1998; 310 с. [Kuznik BI, Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Tsitomediny: 25-letnii opyt eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniy / SPb: Nauka, 1998; 310 s. (in Russ.)].
2. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция / СПб: Политехника-принт, 2018; 548 с. [Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov E.B. Dezadaptatsionnye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeistviyakh i ikh korrektsiya / SPb: Politekhniko-print, 2018; 548 s. (in Russ.)].
3. Смирнов В.С. Клиническая фармакология тимогена / СПб: Наука, 2003; 108 с. [Smirnov V.S. Klinicheskaya farmakologiya timogena / SPb: Nauka, 2003; 108 s. (in Russ.)].
4. Фургал С.М., Дягтерев А.А., Серый С.В., Хавинсон В.Х. Клинико-эпидемиологическая эффективность тимогена при острых респираторных вирусных инфекциях в военном коллективе // Военно-мед. журн. – 1993; 2: 31–2

[Furgal S.M., Dyagterev A.A., Seryi S.V., Khavinson V.Kh. Kliniko-epidemiologicheskaya effektivnost' timogena pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh v voennom kollektive // *Voенно-med. zhurn.* – 1993; 2: 31–2 (in Russ.)].

5. Хавинсон В.Х. Молекулярные основы пептидергической регуляции старения / СПб: Наука, 2011; 174 с. [Khavinson V.Kh. Molekulyarnye osnovy peptidergicheskoi regulyatsii stareniya / SPb: Nauka, 2011; 174 s. (in Russ.)].

6. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы – эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. Монография / СПб: Изд-во РГПУ им. Герцена, 2014; 271 с. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptidnye geroprotektory – epigeneticheskie regulatory fiziologicheskikh funktsii organizma. Monografiya / SPb: Izd-vo RGPU im. Gertsena, 2014; 271 s. (in Russ.)].

7. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения / СПб: ИКФ «Фолиант», 2001; 159 с. [Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Peptidy epifiza i timusa v regulyatsii stareniya / SPb: IKF «Foliant», 2001; 159 s. (in Russ.)].

8. Хавинсон, В.Х., Соловьев А.Ю., Тарновска С.И. и др. Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов // *Успехи современной биологии.* – 2013; 133 (2): 197–203 [Khavinson V. Kh., Soloviev A. Yu., Tarnovskaya S.I. et al. The Mechanism of Short Peptides Biological Activity: Cell-Penetration and Epigenetic Regulation of Gene Expression // *Uspekhi sovremennoi biologii.* – 2013; 133 (2): 197–203 (in Russ.)].

9. Anisimov V., Khavinson V. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // *Biogerontology.* – 2010; 11 (2): 139–49. DOI: 10.1007/s10522-009-9249-8

10. Khavinson V. Peptides and Ageing // *Neuro Endocrinol. Letters.* – 2002; 23 (Suppl. 3): 11–144.

11. Khavinson V., Malinin V. Gerontological Aspects of Genom Peptide Regulation / Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.

12. Vanyushin B., Khavinson V. Short Biologically Active Peptides as Epigenetic Modulators of Gene Activity. In: Doerfler W, B hm P. (eds.). *Epigenetics: A Different Way of Looking at Genetics.* – Springer International Publishing (Switzerland), 2016; p. 69–90.

Thirty years of experience with peptide thymomimetics in the prevention and treatment of acute respiratory viral diseases and influenza

Professor S. Trofimova, MD¹; A. Trofimov, MD¹; E. Semenova, Candidate of Medical Sciences²

¹Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

The paper presents the results of 30-year clinical use of peptide thymomimetics to prevent and treat acute respiratory viral infections and influenza. The findings suggest that the peptide thymomimetics have a high clinical effect and show promise for use during an epidemic.

Key words: peptide thymomimetics, peptide bioregulators, immune system.

For citation: Trofimova S., Trofimov A., Semenova E. Thirty years of experience with peptide thymomimetics in the prevention and treatment of acute respiratory viral diseases and influenza // *Vrach.* – 2020; 31 (3): <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-15>