

УДК 615.276/275.4+571.27

Е.И. Маевский^{1,2}, Е.А. Царькова¹, А.М. Ермаков^{1,2}, Л.А. Богданова^{1,2}
E.I. Maevsky^{1,2}, E.A. Tsarkova¹, A.M. Ermakov^{1,2}, L.A. Bogdanova^{1,2}

Аминодигидрофталазиндион натрия противовоспалительный антиоксидант иммуномодулятор для профилактики и лечения инфекций, включая COVID-19

¹МОУ «Институт инженерной физики», Серпухов.

²ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

¹MOU Institute of Engineering Physics, Serpukhov.

²FGBUN Institute for Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino

Аннотация.

Краткий обзор посвящен лекарственному препарату на основе аминодигидрофталазиндиона натрия как противовоспалительному иммуномодулятору. Препарат оптимизирует иммунный ответ организма на большинство вирусных и бактериальных инфекций: не являясь иммуносупрессором, снижает избыточную воспалительную реакцию, нормализует работу макрофагов и выработку цитокинов; стимулирует иммунитет при иммунодефиците; не искажает нормальную воспалительную реакцию. Ведущим механизмом в действии препарата является способность повышать и стабилизировать уровень транскрипционного фактора Nrf2 (Nuclear factor-erythroid-2), обеспечивающего экспрессию генов, контролирующих синтез антиоксидантных и детоксицирующих ферментов, а также репрограммирование метаболизма по направлению поддержания антиоксидантных и анаболических процессов. Противовоспалительный и иммунный ответ формируются под влиянием фактора Nrf2 и его взаимодействия с универсальным транскрипционным фактором, называемым NF-kB, который контролирует врожденный и приобретенный иммунитет, клеточный цикл и направление воспалительного процесс. Противовирусное и широкое детоксикационное действие связаны прежде всего с ингибирование избыточного образования активных форм кислорода. Препарат обладает адаптогенным действием, способствует ускорению выздоровления после инфекций, а также после острых и хронических отравлений; положительно зарекомендовал себя при профилактике и лечении острых респираторных заболеваний, гриппа и COVID-19.

Annotation.

A brief review is devoted to a drug based on sodium aminodihydrophthalazinedione as an anti-inflammatory immunomodulator.. The drug optimizes the body's immune response to most viral and bacterial infections: not being an immunosuppressant, it reduces the excessive inflammatory response, normalizes the work of macrophages and the production of cytokines; stimulates immunity in case of immunodeficiency; does not distort the normal inflammatory response. The leading mechanism in the action of the drug is the ability to increase and stabilize the level of the transcription factor Nrf2 (Nuclear factor-erythroid 2), which ensures the expression of genes that control the synthesis of antioxidant and detoxifying enzymes, as well as reprogramming metabolism in the direction of supporting antioxidant and anabolic processes. Anti-inflammatory and immune responses are influenced by factor Nrf2 and its interaction with a universal transcription factor called NF-kB, which controls innate and acquired immunity, the cell cycle, and the direction of the inflammatory process. The antiviral and widespread detoxification effect is primarily associated with the inhibition of the excessive formation of reactive oxygen species. The drug has an adaptogenic effect, helps to accelerate recovery after infections, as well as after acute and chronic poisoning; has proven itself in the prevention and treatment of acute respiratory diseases, influenza and COVID-19.

Ключевые слова

Аминодигидрофталазиндион натрия, иммуномодулятор, антиоксидант, противовоспалительное, противовирусное, детоксицирующее средство.

Keywords

Sodium aminodihydrophthalazinedione, immunomodulator, antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, detoxifying agent

Введение

Пандемия коронавирусной болезни COVID-19 - (coronavirus disease-2019) стала опаснейшей угрозой здоровью населения мира. Поражение вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) легких, эритроцитов и гемоглобина, инициация генерализованного тромбоваскулита обусловили развитие тяжелой системной гипоксии смешанного генеза [40]. Собственно гипоксия, поражение иммунной системы, «цитокиновый шторм» и воспалительные тромбо-эмболические изменения - основные патофизиологические характеристики COVID-19, приводящие в конечном счете к смертельно опасной полиорганной недостаточности. Не удивительно, что заболевание даже в случае относительно легкого течения может разрешиться тяжелыми последствиями в виде фиброзно-дегенеративных воспалительных процесса и тромбоэмболического нарушения кровотока в различных органах. Усугубляющими факторами являются большая трансмиссивность вируса от человека к человеку аэрозольным и в меньшей степени фекально-контактным путем. Доказана возможность передачи вируса от зараженных людей с бессимптомным течением заболевания. Беспрецедентная скорость мутационной изменчивости антигенной структуры SARS-CoV-2 и нестойкость адаптивного иммунитета, приобретаемого после вакцинации или после перенесенного заболевания COVID-19, особенно на фоне полиморбидной патологии у возрастной части населения, делают весьма неубедительными упования на выработку коллективного иммунитета с помощью только вакцинации. Основная сложность заключается в том, что молекулярные и клеточные механизмы патофизиологических процессов, присущих COVID-19, до сих пор в полной мере не установлены и имеют гипотетический характер. Отсюда возникла проблема защиты от инфицирования, повышения эффективности иммунного ответа на вакцинацию и перенесенное заболевание с помощью известных проверенных в санитарно-эпидемиологической и клинической практике мер и фармацевтических средств, способных укреплять врожденный и приобретенный иммунитет, обладающих противовоспалительной активностью.

В предлагаемой статье приводится краткий обзор клинической и экспериментальной информации известного иммуномодулятора противовоспалительного действия аминодигидрофалазиндиона натрия (АДФФ-Na) как средства, способного уменьшить поражающее действие COVID-19. Приводимые сведения позволят приблизиться к пониманию механизма действия АДФФ-Na.

Тривиальное название АДФФ-Na – Люминол натрия. В фармакологической практике препараты на основе АДФФ-Na представлены под торговыми названиями Галавит и Тамерит. В настоящее время благодаря разработкам, выполненным в МОУ «Институт инженерной физики» получена высокоочищенная форма препарата на основе АДФФ-Na [5, 29]. Новый препарат зарегистрирован под торговым названием Тамерон.

О клиническом применении лекарственной формы аминодигидрофалазиндиона натрия.

Исчерпывающий обзор по применению препаратов на основе АДФФ-Na для профилактики, лечения и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания представили к началу 2021 г. Трухан Д.И. и соавт. [27]. «В 1-й части обзора рассмотрены особенности АДФФ-Na и опыт его применения при патологии органов дыхания...». Авторы указывают на то, что механизм действия препарата связан с влиянием на клетки врожденного и адаптивного иммунитета: нормализацией фагоцитарной активностью моноцитов/макрофагов, бактерицидной – у нейтрофилов и цитотоксической - у натуральных киллеров. Препарат «повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям вирусной, бактериальной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций,

...нормализует антителообразование, повышает сродство антител к антигенам, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов ИНФ- α и ИНФ- γ ». При воспалительных заболеваниях АДГФ-На обратимо на 6–8 часов ингибирует избыточный синтез фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов гиперактивированными макрофагами. Уменьшает интоксикацию и снижает образование активных форм кислорода (АФК) гиперактивированными макрофагами, что обеспечивает уменьшение окислительного стресса и повреждений. При этом восстанавливаются антигенпредставляющая и регуляторная функция макрофагов, фагоцитоз, повышается неспецифическая резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Препарат доказал свою эффективность в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа, других инфекций бактериальной и вирусной этиологии. В обзоре подчеркнуто, что все исследователи отмечали хорошую переносимость препарата и его уникальность, которая заключается в том, что АДГФ-На, не являясь иммуносупрессором, в острый период инфекционно-воспалительных заболеваний обратимо снижал избыточную активность» иммунного ответа. Указанные факторы способствовали подавлению развития и обострения хронической обструктивной болезни легких. Включение АДГФ-На в комплексную терапию даже довольно сложной инфекционной патологии - сочетания инфильтративного туберкулеза легких с ВИЧ-инфекцией «позволяло нормализовать уровень цитокинов, повысить пролиферативную активность Т-лимфоцитов и НК-клеток, снизить уровень иммуноглобулина Е)». Трухан Д.И. и соавт. [27] приводят сведения о повышении препаратом устойчивости организма к инфекционным заболеваниям, сокращении частоты, выраженности и длительности инфекций, в частности за счет более быстрой элиминации возбудителя из организма.

Подобные свидетельства иммуномодулирующего действия АДГФ-На при острых респираторных заболеваниях (ОРВИ) и гриппе были получены и ранее. Так, Сологуб Т.В. и Осинец О.Ю. [22,23] в эпидемиологические сезоны 2009 - 2011 гг., характеризующиеся вспышками гриппа, продемонстрировали положительное влияние АДГФ-На на динамику клинического состояния больных детей 12–17 лет и лабораторные показатели крови, было отмечено существенное повышение эффективности вакцинации против вируса гриппа в случае использования короткого курса АДГФ-На. Показано, что эффекты препарата АДГФ-На проявлялись не только в регуляции активности Т-лимфоцитов и коррекции фагоцитарной активности нейтрофилов при исходном ее дефиците, но также опосредованно через модулирование препаратом метаболической активности клеток-мишеней, регуляцию продукции главных провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 в виде противовоспалительного и антиоксидантного действия [6, 13, 24].

А.М. Ермаков и соавт. [9] описали патогенетическое обоснование потенциальное возможности применения препарата АДГФ-На для лечения COVID-19. В обзоре Трухана Д.И. соавт. [27] во второй части представлелны результаты первых исследований по применению препарата на основе АДГФ-На для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции. Остановимся на результатах упомянутых в обзоре исследованиях Поповой [18], АА. Свистунова с соавторами [20, 21] и С.В. Колесова с соавт. [12] несколько подробнее. Ранее

И.А. Попова [18] подтверждает, что препарат на основе АДГФ-На – Галавит® «имеет широкий спектр иммуномодулирующей активности, ...обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием. Механизм действия препарата связан со способностью избирательно регулировать (повышая или понижая в зависимости от исходных значений) функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям вирусной, бактериальной и грибковой этиологии.» Применение Галавита имеет большую доказательную базу «в лечении различных инфекций вирусной этиологии – ОРВИ и гриппа», герпетической инфекции, папилломавирусных инфекций, вирусных заболеваний печени, туберкулеза, броно-легочной патологии,

пакреатита [1-4, 10, 11, 14, 17, 19, 25, 26]. При остром заболевании, как правило, «способствует более быстрой элиминации возбудителя, уменьшает тяжесть и длительность заболеваний, сокращает частоту обострений» [18].

А.А. Свистунов и соавторы [20, 21] показали, что включение АДГФ-На в комплексную терапию COVID-пневмонии позволяет достигнуть выраженного клинического эффекта. Препарат способствует нормализации цитокиновой, макрофагальной и фагоцитарной активности, и в результате «предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует рассасыванию инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза». АДГФ-На применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, после курса стандартной комплексной терапии в случаях сохранения признаков интоксикации и отрицательной динамики компьютерной томографии (КТ) легких. У всех больных имелись признаки прогрессирующей дыхательной недостаточности. По данным КТ средний объем поражения легких составлял 50%. При тяжелой форме заболевания препарат назначили по 200-100 мг инъекционно до купирования симптомов интоксикации, при среднетяжелой форме - в таблетках сублингвально от 100 до 50 мг в сутки в течение 5 дней. Препарат способствовал развитию позитивной динамики как при гиперактивированном, так и при пониженном ответе иммунной системы во время заболевания. Существенно улучшались круциальные клинические показатели: возрастало насыщение гемоглобина кислородом и наблюдался явный позитивный сдвиг в картине КТ легких. И опять-таки авторы отмечали, что «механизм действия препарата связан со способностью «воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров)», с нормализацией антителообразования, опосредованной стимуляцией выработки интерферонов α и γ ; обратимым ингибированием избыточного образования фактора некроза опухоли- α , ИЛ-1, ИЛ-6, других провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами». В этом проявлялось иммуномодулирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие препарата АДГФ-На.

Колесов С.В. и соавт. [12] получили клинические данные к Национальном медицинском исследовательском центре травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова при ретроспективном наблюдательном исследовании на 250 медицинских работниках-добровольцах в возрасте 21-65 лет, с выделением контрольной группы. Судя по дозировке - 25 мг, препарат принимался в таблетированной форме дважды в сутки в течение 4 недель. Других фармпрепаратов в отобранной группе добровольцы не принимали. Наблюдалось статистически значимое снижение риска развития средних и тяжелых форм COVID-19. «В случаях контакта персонала с возбудителем COVID-19 появлялись специфические антитела в концентрации, превышающей пороговую.» Анализ данных, проведенный с помощью математического моделирования, позволил установить более высокую точность измерения уровня антител, чем теста ПЦР, при оценке тяжести состояния участников исследований.

Колесов С.В. и соавт. [12] ссылаются также на исследования Пашенкова М.В. и Хайтова М.Р.[16] и Намазовой-Барановой Л.С. и Баранова А.А. [15], показавших при использовании АДГФ- На подавление такого важного поражающего фактора, как «цитокиновый шторм». И вновь акцентируется внимание на иммуномодулирующем действии препарата, направленном, в частности, на предотвращение избыточного выделения цитокинов, присущее COVID-19. Вполне убедительно выглядит вывод [Колесова и соавторов.] о возможности проведения патогенетически обоснованной профилактики с помощью препарат АДГФ-На.

Заключительная часть обзора [27] посвящена возможной перспективе эффективного применения АДГФ-На в постковидный период, поскольку последствия коронавирусной инфекции, зачастую сказывается после «выздоровления». Наблюдалось продолжение в виде весьма тяжелых хронических воспалительных и фиброзных осложнений на уровне суставов,

сосудов и интерстиция легких, почек, печени, головного мозга и т.п. В связи с этим мы считаем уместным рассмотреть связанную с патогенезом заболевания роль гипоксии и видоизменения адаптивной защиты организма при COVID-19 на уровне транскрипционных факторов, вовлекаемых в механизм действия АДГФ-На.

О ведущей роли гипоксии при COVID-19.

Дело в том, что SARS-CoV-2 в первую очередь поражает альвеолы, нарушает эластичность легких, повреждает эритроциты и молекулы гемоглобина, вызывает нарушение кровотока вследствие воспалительных изменений стенок сосудов и выраженного тромботического влияния на систему свертывания крови. Поэтому развитие коронаровирусной инфекции связано с прогрессированием и длительным действием гипоксии смешанного генеза, превращающейся в ведущий патогенетический фактор. При заболевании наблюдается длительное и глубокое кислородное голодание. На уровне большинства тканей, по сути, развивается ишемическая гипоксия.

За 2020-2021 гг. согласно базе данным информационной системы PubMed NCBI по проблеме гипоксии при COVID-19 опубликовано более 1300 исследований. При гипоксии любого генеза происходит индукция синтеза и стабилизация адаптивного транскрипционного гипоксии-индуцируемого фактора - HIF1 α , который в условиях нормоксии быстро гидроксилируется участием кислорода и затем подвергается протеолитической деградации, но сохраняется при кислородном дефиците [50]. Не расщепленный протеосомами HIF1 α образует гетеродимер с другим вариантом стабильного HIF. Димер транспортируется в ядро клетки, где связывается с родственным ему участком ДНК. Следствием является активация транскрипции более 500 генов, контролирующей адаптивный ответ на недостаток кислорода: стимулируется синтез глюкозного переносчика, ключевых ферментов гликолиза, новообразование эритропоэтина и комплекса белковых факторов, ответственных за запуск ангиогенеза и генерацию АФК. Возникло даже предположение о том, что гипоксическая стабилизация HIF1 α может предотвращать внедрение SARS-CoV-2 за счет того, что HIF1 α тормозит экспрессию «воротного» для коронаровируса рецептора ACE-2 и активирует металлопротеазу, способствующую солубилизации и отделению от мембраны рецептора ACE-2 [45]. Это предположение пока не доказано. Но если оно справедливо, то можно ожидать, что развивающаяся при COVID-19 гипоксия автоматически должна была бы запускать эффективный механизм защиты от прогрессирования вирусной инвазии.

Мы в свою очередь, считаем необходимым привлечь внимание к более проверенным фактам. В первую очередь к системе взаимодействия двух транскрипционных факторов: HIF1 α и Nuclear factor-erythroid-2, так называемый Nrf2. В настоящее время известно, что образование генетически активного димера HIF сопряжено с экспрессией и стабилизацией Nrf2 [36]. Этот фактор также, как и HIF1 α , не стабилен в условиях физиологической нормы. Но при необходимости защиты клеток от повреждений, стресса, токсинов и инфекции происходит стабилизация Nrf2.

Nrf2 - ключевой элемент антиоксидантной и детоксицирующей защиты организма.

Уже более двух десятилетий известно, что главными инициаторами активации-стабилизации Nrf2 являются АФК и соответственно перечисленные факторы повреждения, иницирующие повышенную генерацию АФК. Клеточная защита от токсических и окислительных повреждений в значительной мере включается фактором Nrf2 посредством экспрессии генов, контролирующей комплекс антиоксидантных ферментов, а также участвующих в детоксикации лекарств и токсических ксенобиотиков (по этим темам в связи Nrf2 в информационной системе PubMed NCBI приводится более 55 тысяч работ).

Установлено, что активный Nrf2 имеет множественное воздействие: запускает экспрессию антиоксидантных белков, детоксицирующих ферментов, переносчиков ксенобиотиков, происходит метаболическое репрограммирование, в частности индукция ферментов анаболизма. Он контролирует такие процессы, как протеостаз, аутофагия, митохондриальный биогенез, пролиферация, дифференцировка, воспаление и иммунитет. Хотелось бы обратить особое внимание, на необходимость поддержания активности Nrf2 при распространенных интоксикациях, например, вызванных ацетаминофеном (парацетамолом) [44], алкоголем [47] и гербицидами [48].

К настоящему времени четко установлено, что крайне низкая активность ведет к потере резистентности и цитопротекции, падению уровня антиоксидантной защиты и снижению β -окисления жирных кислот. При этом повышается чувствительность к регуляторным сигналам АФК, включая рецепторные тирозинкиназы и киназу-1, контролирующие апоптотические сигналы. Напротив, слишком высокая активность Nrf2 нарушает гомеостатический баланс в пользу анаболизма и, таким образом, может иметь пагубные последствия, включая перепроизводство восстановленного глутатиона и НАДФН, притупление передачи и восприятия сигналов от АФК, гиперплазию эпителиальных клеток и неспособность определенных типов клеток к правильной дифференцировке. Суть адаптивной активации заключается в освобождении Nrf2 от комплекса с цитозольным белком KEAP1 (Kelch-like-ECH-associated protein-1). Последний имеет большое сродство к Nrf2, захватывает его и открывает тем самым путь к протеолитическому распаду. Именно регуляция KEAP1-NRF2 взаимодействия играет жизненно важную роль в поддержании клеточного гомеостаза, особенно при воздействии на клетки химического или окислительного стресса. Ранее было общепринято, что химическая модификация одного или нескольких критических остатков цистеина в KEAP1 представляет собой химико-биологический пусковой механизм для освобождения-активации Nrf2. Однако современная литература раскрывает несколько иных механизмов активации Nrf2, включая фосфорилирование Nrf2 различными протеинкиназами, взаимодействие с другими белками-партнерами (p21, кавеолин-1) и эпигенетическими факторами (микро-РНК-144, -28 и -200a и метилирование промотора) [31,32, 35, 38, 49]. Только неразрушенный Nrf2 образует димер, который проникает в ядро клетки и путем взаимодействия с ДНК запускает экспрессию комплекса генов, контролирующих антиоксидантную и детоксицирующую защиту.

Казалось бы, в такой ситуации можно ожидать, что гипоксия и согласованный дуэт HIF и Nrf2 должен обеспечить защиту от пагубного воздействия коронавируса. Но взаимодействие двух транскрипционных факторов не столь простое. Так, экспериментально показано, что в мышцах при длительности гипоксии до 48 часов происходит согласованное приращение HIF и Nrf2. Но при увеличении длительности гипоксии до 72 часов уже наблюдается рассогласование: резко снижается уровень Nrf2 [36]. В обзоре по ишемическому инсульту головного мозга описана чрезвычайно неоднозначная динамика экспрессии, повышения и снижения уровня Nrf2 [41]. В значительном большинстве работ показано, что при кислородном голодании по меньшей мере в течение 2 суток происходит значительное повышение уровня Nrf2 и зависящих от него антиоксидантных и противовоспалительных ферментов. Однако имеется ряд исследований, где обнаружена отрицательная динамика Nrf2 при ишемической гипоксии/реперфузии. Причем большое значение в падении уровня Nrf2 имеет не только KEAP1-зависимая система, но и целый перечень иных эпигенетических супрессоров. Как бы то ни было, авторы обзора [41] считают крайне необходимым использование для лечения ишемических поражений мозга препаратов активаторов, способствующих экспрессии и стабилизации уровня Nrf2. При этом приводится весомый список различных природных, растительных и синтетических активаторов Nrf2, и делается заключение о том. В заключении работы [41] указано, что для каждого вида патологии необходимо изучение реальной динамики Nrf2 и использование модуляторов Nrf2 фармацевтическими средствами.

Можно было ожидать, что существенное увеличение образования АФК - индуктора Nrf2 при любой ретровирусной инфекции должно быть сопряжено с ростом уровня Nrf2 и соответственно с экспрессией генов антиоксидантной защиты. Однако, еще 15 лет тому назад был описан феномен мощной генерации АФК после заражения ретровирусом, вызывающим ВИЧ-подобную нейроиммунодегенерацию [37]. Развивается тяжелый окислительный стресс, с которым явно не справляется эндогенная система Nrf2-зависимых антиоксидантов. Позже эти данные были подтверждены [34], не только при вирусной нейродегенерации, но и при поражении сосудов мозга риккетсиозом [28], а также при ряде таких ретровирусных инфекциях, как вызываемых вирусом RSV, поражающим альвеолярный эндотелий легких, и при инфицировании гепатотоксическими вирусами. Оказалось, что экспрессия Nrf2 при ретровирусной инфекции носит чрезвычайно кратковременный характер. Тем более, что время жизни экспрессированного Nrf2 не превышает 20 минут, тогда как время жизни его антагониста - KEAP1 составляет 12 часов. Кроме того, обнаружено, что вирус SARS-CoV-2 может специфически подавлять Nrf2-сигнализацию [42].

На сегодняшний день установлено, что для размножения всех РНК-овых вирусов необходима активация свободно-радикальных прооксидантных процессов и избыток АФК [33; 39]. Очевидно, и при инфицировании РНК-овым вирусом SARS-CoV2 имеется провал антиоксидантной защиты и резко повышается уровень АФК [42]. Напомним, что ведущий патогенетический фактор COVID-19 – это затяжная и глубокая гипоксия смешанного генеза может быть одной из причин подавления эндогенного уровня Nrf2. Подобный провал был обнаружен даже без специфического ретровирусного поражения системы антиоксидантной защиты просто при затяжной гипоксии, длительностью более 48 часов [36]. Поэтому вполне оправдана стратегия, направленная на изучение способов поддержания адаптивных способностей организма в борьбе с COVID-19, в частности с помощью различных веществ и продуктов питания, способных активировать Nrf2 [30].

Эффекты препаратов аминодигидрофалазиндиона натрия (АДФД-На) обусловлены главным образом активацией транскрипционного фактора Nrf2.

В связи с вышеизложенным следует вновь обратиться к исследованиям Jiang [37] и Reddy [43] по значимому ингибированию размножения ВИЧ-подобного ретровируса и предотвращению развития инициируемой им нейро-иммунной дегенерации с помощью препарата аминодигидрофалазиндиона натрия ДДФ-На. В ряде работ установлено, что действие АДФД-На обусловлено в первую очередь активацией транскрипционного фактора Nrf2 и связанной с ним экспрессией генов, контролирующей увеличение антиоксидантной и детоксикационной защиты и противовоспалительных факторов [37, 40, 43, 44]. На основании опубликованных исследований эффект АДФД-На схематически представлен на рисунке.

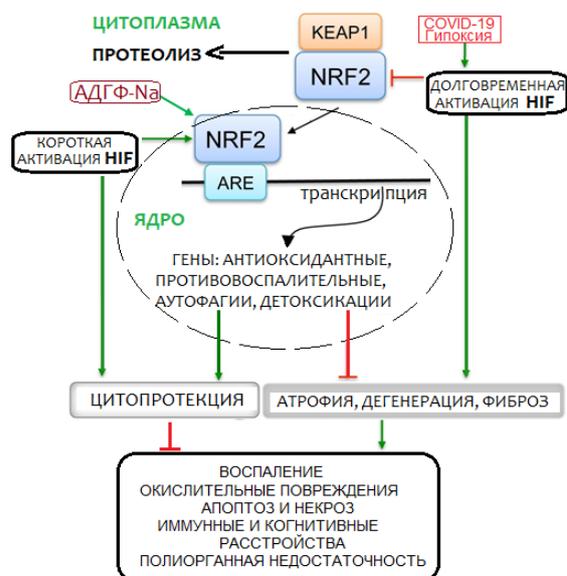


Схема механизма возможного противодействия аминодигидрофталазиндиона натрия АДГФ-Na при патогенного действия возбудителя COVID-19 и обусловленной заболеванием затяжной гипоксией.

Эта схема в общем виде соответствует клиническим результатам профилактики и лечения различных инфекций, в том числе ОРВИ и COVID-19, упоминавшихся в настоящей. Главная роль отведена активатору Nrf2. В связи с этим можно отметить статью [40], рассматривающую куркумин в качестве растительного активатора Nrf2 при вирусной пневмонии как потенциальное средство профилактики и лечения COVID-19. Проблема применения куркумина заключается в чрезвычайно малой его усвояемости, порядка 5-10%. В качестве мощного искусственного активатор Nrf2 фармакопея США предлагает препарат диметилфумарата ДМФ (DMF) в виде капсул Текфидера, зарегистрированного также в России. В обзорной статье Nassan et al. [34] исчерпывающе проанализировали возможные механизмы действия DMF как активатора Nrf2 и ингибитора транскрипционного фактора NF-kB. В заключении обзора [34] авторы пишут: «заманчиво предположить, что ДМФ может ингибировать проникновение возбудителя COVID-19 в альвеолярные клетки...» Кроме того, ДМФ может уменьшать через Nrf2 воспаление и уровень АФК, ингибировать NF-kB, путем индукции антиоксидантных ферментов, подавляя Толл-подобные рецепторы и увеличивая уровень антивирусных медиаторов таких, индуцируемые ретиноевой кислотой рецепторы и интерфероны. «Таким образом, ДМФ следует рекомендовать в клинических испытаниях у пациентов с COVID-19: в профилактике и лечении COVID-19». Однако, в настоящее время известно, что лекарственный препарат ДМФ Текфидер вызывает массу побочных реакций и осложнений, которые можно по внешним признакам расценить как дисрегуляцию на уровне фактора NF-kB. Несмотря на это в работе D. Olaghier et al. [42], опубликованной в Nature, ДМФ и октил-итаконат (еще один модифицированный метаболит), рассматриваются как средства, препятствующие подавляющему действию SERS-CoV-2 на Nrf2-сигнализацию.

Мы хотели бы подчеркнуть, что в процессе эволюция закреплено естественное взаимодействия Nrf2 с универсальным транскрипционным фактором NF-kB [51], который существенным образом определяет экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, и следовательно формирование иммунной защиты и направление развития воспалительных реакций. Можно полагать, что унижение избыточной воспалительной реакции, подавление «цитокинового шторма», гиперактивности макрофагов, моноцитов и нейтрофилов под действием АДГФ-Na во многом обусловлено позитивной составляющей естественного взаимодействия Nrf2 с NF-kB. Кроме того, безусловно, противовоспалительный эффект АДГФ-Na связан с вооружением здоровых и пораженных

вирусом клеток активными антиоксидантными ферментами, гемоксигеназой-1, активацией окисления липидов и производством восстановленного NADP в пентозном цикле и малатдегидрогеназой декарбоксилирующей.

Можно предположить, что АДГФ-На также, как и любые природные (росверотрол и куркумин) и искусственные (диметилфумамарат) активаторы Nrf2 должен тормозить проникновение вируса SARS_CoV-2 в клетки легких, кишечника, почек и множества других органов и тканей, в которых представлен ACE2. Благодаря приросту антиоксидантной мощности клеток должно АДГФ-На может тормозить размножение любых ретровирусов. По крайней мере, в работах [37, 43] показано, что АДГФ-На препятствует вызываемой ретровирусами дегенерации и атрофии клеток тимуса и центральной нервной системы, индукции фиброза, а также способствует детоксикации, и восстановлению когнитивных способностей. В обзоре [7] приводятся сведения о профилактике и лечении нейропсихологических последствий стресса у военнослужащих, которые явно связаны с активацией прооксидантных процессов в центральной нервной системе. Недавно Ермаковым А.М. и соавт. [8] было обнаружено, что помимо вовлечения в антиоксидантное действие генетического аппарата собственно молекула АДГФ-На может оказывать прямое воздействие на оксидативный стресс.

Заключение

Итак, детоксикация и противовоспалительный эффекты АДГФ-На, без сомнения, обусловлены активацией и стабилизацией Nrf2, что неоднократно подтверждалось во множестве научных статей (только в информационно-поисковой системе PubMed NCBI по детоксицирующему действию Nrf2 приводится 750 работ, а по противовоспалительному более 9 тысяч).

Интересно, что за последние 15 лет исследователи США, Канады, Великобритании, Кореи, Тайваня, Ирака и других стран выполнили множество репрезентативных исследований по эффектам АДГФ-На, проанализировали на разных уровнях от внешнего – ингибирования «цитокинового шторма» и образования провоспалительных цитокинов, увеличения индукции противовоспалительных факторов и интерферона до молекулярно-генетического и эпигенетического уровня. Более того, именно в США показана в эксперименте чрезвычайно низкая токсичность АДГФ-На (безопасен в дозах порядка 275 мг на кг веса) и установлена эффективность высоких доз до 2 г в сутки при лечении застарелых токсических поражений головного мозга, вызванных лекарственными препаратами, с помощью которых «защищали» воинский персонал от боевых отравляющих веществ, применяемых в Ираке во время войны в Персидском заливе [46]. Однако, препарат аминодигидрофталазиндиона натрия в США уже больше 3 лет находится без продвижения на рассмотрении в FDA, тогда как более токсичный диметилфумарат - ДМФ выпущен в аптечную сеть. Именно поэтому реальные клинические исследования по применению АДГФ-На в виде Галавита и Тамерита для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и COVID-19 выполнены и продолжаются главным образом в России. Можно надеяться, что увеличение на фармрынке доступности лекарственных средств на основе АДГФ-На, в частности в виде нового препарата Тамерона [5, 29], созданного на основе высокоочищенного АДГФ-На, позволит значительно расширить сферу применения АДГФ-На, известную по лечению различных видов инфекций от вируса гриппа до туберкулеза, и подвигнет мировое медицинское сообщество к использованию препаратов на основе аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексной профилактике и лечении токсических поражений и коронавирусной инфекции.