МАРТИН ВОТАВА[1], ЙИРИ БЕРАН[2]
[1] Институт фармаконадзора, Прага, Чешская Республика
[2] Институт постдипломного образования, кафедра тропических болезней, медицины путешествий и вакцинации, Прага, Чешская Республика

Роль неспецифического иммуностимулятора инозина пранобекса в лечении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Резюме. Инозин пранобекс (ИП), широко известный как изопринозин или метизопринол, представляет собой синтетическое соединение п-ацетамидобензоатной соли N-N диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1. Доклинические и клинические исследования показали, что инозин пранобекс может влиять на гуморальный, а также на клеточный иммунитет, который необходим для борьбы с вирусными инфекциями. Было продемонстрировано, что ИП сам по себе потенцирует эндогенный интерферон-γ как часть действия препарата на усиление клеточно-опосредованного иммунного ответа. Дальнейшие экспериментальные исследования показали, что ИП увеличивает уровни интерлейкина-2 и интерферона-γ, снижает уровень противовоспалительного IL-10, инициирует созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов и потенцирует индуцированные лимфопролиферативные ответы. Потенциал ИП против вирусных инфекций также подтверждается увеличением популяции NK-клеток и повышенной активностью NK. Последние экспериментальные результаты показывают, что влияние на иммунную систему может быть опосредовано посредством передачи сигналов NKG2D. Т-клетки, стимулируемые ИП, являются ключевым фактором успеха в борьбе с вирусными инфекциями, а их ранняя активация может предсказать течение и исход болезни. Поэтому инозин пранобекс следует рассматривать как полезный препарат для лечения и предотвращения текущей пандемии инфекции SARS-CoV-2.
Ключевые слова: коронавирус, инозин пранобекс, иммунитет.

MARTIN VOTAVA[1], JIRI BERAN[2]
[1] Institute of pharmacovigilance, Prague, Czech Republic
[2] Institute for postgraduate health education, department for tropical, travel medicine and vaccination, Prague, Czech Republic

The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection

Summary. Inosine pranobex (IP), commonly known as isoprinosine or methisoprinol, is a synthetic compound of the p-acetamido benzoate salt of N-N dimethylamino-2-propanol with inosine at a 3:1 molar ratio. Non-clinical and clinical studies have shown that inosine pranobex can impact humoral as well as cell-mediated immunity, which is essential for fighting viral infections. It was demonstrated that IP on its own potentiates endogenous interferon-γ as part of the drug's effect on enhancing the cell-mediated immune response. Further experimental studies have demonstrated that IP increases interleukin-2 and interferon-γ levels, decreases anti-inflammatory IL-10 levels, and initiates T-lymphocyte maturation and differentiation and potentiates induced lymphoproliferative responses. IP's potential against viral infections is also supported by the increase in NK cells population and increased NK activity. The latest experimental results show that the effect on immune system can be mediated via NKG2D signaling. T-cells stimulated by IP are key success for fighting viral infections and its early activation can predict course and outcome of the disease. Inosine pranobex should be therefore regarded as useful drug to treat and prevent current SARS-CoV-2 infection pandemic.
Key words: coronavirus, inosine pranobex, immunity.

Другие возможности лечения вирусных инфекций, кроме вакцинации (золотого стандарта профилактики большинства наиболее распространенных и тяжелых вирусных инфекций), крайне ограниченны. Специфические противовирусные препараты доступны лишь для небольшого числа заболеваний, и их эффективность существенно варьирует. На сегодняшний день доступные варианты противовирусной терапии инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, включают применение «Ремдесивира», «Фавипиравира», противомалярийных препаратов (таких как «Хлорохин» и «Гидроксихлорохин»), интерферонов, некоторых антиретровирусных препаратов и тоцилизумаба или переливание плазмы крови перенесших инфекцию пациентов.

В сложившейся ситуации также привлекают внимание неспецифические лекарственные препараты, которые стимулируют иммунную систему и могут быть полезны в борьбе с данной инфекцией на уровне не только общества, но и отдельного пациента. В последнее время получены сообщения о наличии связи между повышенным иммунитетом против вируса SARS-CoV-2 и вакцинацией противотуберкулезной вакциной БЦЖ в детском возрасте [1]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ключевым механизмом, лежащим в основе неспецифических эффектов БЦЖ, вероятнее всего, является активация иммунологической памяти в клетках врожденного иммунитета (в особенности таких, как естественные киллеры [ЕК], моноциты и макрофаги), а не влияние на зависимые от Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов механизмы приобретенного иммунного ответа [2]. В соответствии с этой гипотезой, которая может быть подтверждена собранными в ближайшем будущем эпидемиологическими данными, текущие варианты лечения также должны включать в себя применение неспецифических иммуностимуляторов.

Одним из таких иммуностимуляторов является инозин пранобекс (ИП), широко известный под такими названиями, как «Изопринозин» и «Метизопринол». Это синтетическое соединение пара-аминобензоата N-N-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1. В доклинических и клинических исследованиях показано, что инозин пранобекс может влиять как на гуморальный,

так и на клеточный иммунный ответ, что имеет определяющее значение для борьбы с вирусными инфекциями [3].

Первоначально считалось, что противовирусное действие ИП включает в себя два механизма. Во-первых, ИП может связываться со специфическими рецепторами клеточной мембраны лимфоцитов или проникать в клетку и оказывать прямое влияние на передачу сигналов, которые увеличивают ядерно-цитоплазматический транспорт и синтез РНК в лимфоцитах. Это приводит к стимуляции внутриклеточного синтеза белка [4]. Указанные процессы благоприятствуют созреванию и функционированию инфицированных вирусом лимфоцитов. Второй механизм противовирусного действия связан с подавлением синтеза РНК вируса. Этот механизм обусловливает преобладание мРНК над РНК в клетках хозяина, что снижает способность вируса контролировать синтез белка в клетках организма хозяина. Благоприятные эффекты в отношении РНК клеток хозяина объясняют широкий спектр противовирусного действия ИП [5].

Позже было продемонстрировано, что ИП сам по себе способен усиливать действие эндогенного гамма-интерферона, что является одним из компонентов стимулирующего воздействия препарата на клеточный иммунный ответ. В последующих экспериментальных исследованиях было обнаружено, что ИП способен повышать уровни интерлейкина-2 и гамма-интерферона, снижать уровень противовоспалительного интерлейкина-10, стимулировать созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов, а также усиливать активированные лимфопролиферативные реакции [6–8]. Терапевтический потенциал ИП при вирусных инфекциях также подтверждается такими эффектами, как увеличение популяции и повышение активности ЕК. В недавнем клиническом исследовании, целью которого являлась оценка параметров иммунного ответа после применения ИП, наиболее убедительным изменением было увеличение доли ЕК в общей популяции лимфоцитов. В исследуемой когорте этот эффект возникал довольно рано: у большинства участников – через 1–3 дня после начала применения ИП, тогда как у 5 участников признаки повышения доли ЕК появлялись уже через 1,5 часа после введения первой дозы. К 5-му дню у всех добровольцев, кроме одного, наблюдалось увеличение доли ЕК в популяции лимфоцитов в сравнении с исходным уровнем. Увеличение доли ЕК более чем вдвое сохранялось не менее 14 дней [9]. Результаты последних экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что воздействие на иммунную систему может быть опосредовано сигнальными путями, в которых задействован рецептор NKG2D. NKG2D – это активирующий рецептор, который экспрессируется преимущественно на поверхности ЕК, CD8+ Т-лимфоцитов, γδ-Т-лимфоцитов, Т-киллеров, а также некоторых CD4+ Т-лимфоцитов. В нормальных клетках, находящихся в состоянии покоя, экспрессия лигандов рецептора NKG2D обычно отсутствует, но может возникать в качестве реакции на некоторые вредоносные стимулы, включая вирусную инфекцию. В клеточных культурах ИП вызывал достоверное дозозависимое повышение цитотоксичности, опосредуемой ЕК. Этот эффект блокировался антителами к рецепторам NKG2D. Кроме того, в клеточных культурах с добавлением ИП обнаруживалось повышение внутриклеточных концентраций предшественников пуриновых нуклеотидов, АТФ и ГТФ, а также метаболитов цикла трикарбоновых кислот (ТКК), которые необходимы для поддержания пуриновых нуклеотидов в состоянии с высоким уровнем фосфорилирования [10].

Т-киллеры играют критически важную роль в нескольких ключевых механизмах защиты хозяина и иммунного надзора. Эти механизмы имеют неоспоримо большое значение для борьбы со множеством классов вирусов и защиты от них. В частности, в недавнем обзоре подробно описан решающий вклад ЕК в противодействие вирусу гриппа, ЦМВ, ВИЧ-1 и вирусу гепатита С [11]. Учитывая вышеизложенное, неудивительно, что ИП проявлял клиническую эффективность при различных вирусных инфекциях, в том числе вызванных вирусом герпеса и вирусом папилломы человека, при подостром склерозирующем панэнцефалите, гриппе и риновирусной инфекции, вирусных гепатитах В и С (противоречивые результаты) и некоторых других инфекциях [3]. В контексте текущей пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 большое значение имеют результаты исследований, в которых принимают участие пациенты с подтвержденной лабораторными исследованиями острой респираторной вирусной инфекцией и проводится сравнение ИП и плацебо по показателям эффективности и безопасности. У участников в возрасте старше 50 лет и без сопутствующих заболеваний были выявлены статистически значимые различия во времени до исчезновения всех гриппоподобных симптомов между группами лечения: у пациентов, получавших ИП, улучшение наступало быстрее, чем у пациентов из группы плацебо [12]. По состоянию на сегодняшний день не доказано, что ИП эффективен при инфекциях, вызываемых коронавирусами, поскольку эти инфекции ранее не представляли повышенный интерес для системы здравоохранения (за исключением ближневосточного респираторного синдрома [MERS] и тяжелого острого респираторного синдрома [SARS], которые имели ограниченное распространение по площади и продолжительности). Однако, учитывая иммуностимулирующие свойства ИП, его эффективность при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, высоковероятна. Как и в случае с другими вирусными инфекциями дыхательных путей, в борьбе с данной инфекцией основную роль играет иммунный ответ с участием Th1-клеток как реакция приобретенного иммунитета. Т-клеточный иммунный ответ опосредуется цитокинами, которые вырабатываются антигенпредставляющими клетками. Т-хелперы осуществляют общую регуляцию реакций приобретенного иммунитета, тогда как цитотоксические Т-лимфоциты необходимы для уничтожения инфицированных вирусом клеток [13]. На сегодняшний день получены убедительные доказательства того, что ответ с участием Th1-клеток имеет критически важное значение для успешного контроля инфекций, вызываемых вирусами SARS-CoV и MERS-CoV, что, вероятно, также относится и к инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Коронавирусы особенно хорошо приспособлены уклоняться от средств обнаружения иммунной системы и ослаблять иммунные реакции в организме человека, что отчасти объясняет более длительный инкубационный период вызываемых ими инфекций (в среднем 2–11 дней, тогда как для гриппа этот период равен 1–4 дням) [14].

Таким образом, для успешной борьбы с коронавирусными инфекциями необходим быстрый ответ иммунной системы. Поскольку ИП усиливает преимущественно клеточный иммунитет, он должен проявлять эффективность и при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Стимуляция Т-лимфоцитов под влиянием ИП является ключевым фактором успешной борьбы с вирусными инфекциями, а ранняя активация этих клеток может предопределять течение и исход заболевания. В связи с этим инозин пранобекс должен рассматриваться как ценный лекарственный препарат для лечения и профилактики инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, в условиях текущей пандемии.

Литература

1. Miller A., Mac Josh Reandelar M. J., Fasciglione K., Roumenova V., Yan Li Y., Otazu G. H. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. MedRxiv 2020.03.24.20042937.

2. Moorlag S. J. C. F. M., Arts R. J. W., van Crevel R., Netea M. G. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. Clin Microbiol Infect. 2019. Vol. 25. Pp. 1473—1478.

3. Sliva J., Pantzartzi C. N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. Adv Ther. 2019. Vol. 36. Pp. 1878—1905.

4. Schinazi R. F., Cannon D. L., Arnold B. H., Martino-Saltzman D. Combinations of isoprinosine and 3'- azido-3'-deoxythymidine in lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother. 1988. Vol. 32. Pp. 1784—1787.

Полный список литературы доступен по запросу в редакции