

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 13, №2*

2014



## ОБЗОРЫ

УДК 616.988.5-001.18-097-084-085.37:615.37:615.771.7

**НОВЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР И АДАПТОГЕН ТРЕКРЕЗАН КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТУДНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**© Шабанов П.Д.<sup>1,2</sup>, Мокренко Е.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. ак. Лебедева, 6<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. ак. Павлова, 12

**Резюме:** В работе исследованы фармакологические свойства нового отечественного препарата трекрезана, химически представляющего оксиэтиламмония метилфеноксиацетат. Показано, что трекрезан малотоксичен, обладает адаптогенной, иммуностимулирующей, энергостабилизирующей (антиастенической), репаративной, противовоспалительной, антиоксидантной и антитоксической активностью. Приведены данные по интерферогенным свойствам трекрезана. В первые часы после внутрибрюшинного введения трекрезана вырабатывается интерферон  $\alpha$ -типа, который в дальнейшем через сутки замещается  $\gamma$ -интерфероном. Экспериментально доказано, что трекрезан усиливает действие других иммуномодуляторов, что особенно ярко проявляется при воспалительных процессах. Подробно рассмотрены молекулярные механизмы действия трекрезана.

**Ключевые слова:** трекрезан, фармакологические свойства, механизм действия, иммуномодуляция, воспаление, интерфероногенез

**NEW IMMUNE MODULATOR AND ADAPTOGENIC TREKREZAN AS A DRUG FOR PREVENTION AND TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES**Shabanov P.D.<sup>1,2</sup>, Mokrenko E.V.<sup>1</sup><sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, Russia, 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12

**Summary:** Pharmacological properties of a new Russian drug trekrezan chemically oxyethylammonium methylphenoxyacetate are described in the paper. Trekrezan was shown to possess adaptogenic, immune stimulating, energy stabilizing (antiasthenic), reparative, anti-inflammatory, antioxidant and antitoxic activity. It should be qualified as a slightly toxic drug. The new data on interferonogenic properties of trekrezan are represented too. Within first hours following intraperitoneal administration of trekrezan  $\alpha$ -interferon is produced preferably, than in 24 hours  $\gamma$ -interferon begins to produce. Trekrezan was shown in experimental conditions to strengthen the action of other immune modulators especially in inflammatory processes. The molecular mechanisms of trekrezan mechanism of action are observed in detail.

**Key words:** trekrezan, pharmacological properties, mechanism of action, immune modulation, inflammation, interferonogenesis

**Введение**

В настоящее время фармакология располагает достаточно большим арсеналом иммуномодулирующих средств, применяемых при различных видах патологии [6, 7, 13, 17]. К ним относятся препараты микробного происхождения (продигиозан, рибомунил, пирогенал, вакцина БЦЖ), пептидные иммуномодуляторы (тималин, тимоген, тимотропин, тимостимулин, т-активин, интерфероны), синтетические средства (левамизол, нестероидные анаболизанты, дибазол, трекрезан, полиоксидоний), препараты растительного происхождения (настойка эхиноцеи, иммунал, сироп корня солодки, сплат, настойки женьшеня, элеутерококка, золотого корня). Несмотря на востребованность препаратов микробного, животного и растительного происхождения, многие специалисты отдают предпочтение иммуномодуляторам относительно

простого строения, полученным на основе химического синтеза. Среди новых средств этой направленности можно выделить метапрот, полиоксидоний, трекрезан [7-9, 14].

Новый отечественный препарат трекрезан – оксиэтиламмония метилфеноксиацетат – представляет собой высокоэффективное фармакологическое средство с адаптогенным и иммуностимулирующим действием. Препарат создан в Иркутском институте органической химии СО РАН, прошел доклинические и клинические испытания как адаптогенное средство и разрешен Фармакологическим комитетом МЗ РФ к широкому применению [8, 12, 16]. В настоящее время выпускается ООО «Фарматрикс» (Москва).

**Фармакология трекрезана.** Трекрезан относится к малотоксичным соединениям (IV класс токсичности) с  $LD_{50} > 2,5$  г/кг у мышей и  $> 6,5$  г/кг у крыс. Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что фармакодинамические эффекты трекрезана сводятся, в основном, к следующим видам активности: 1) адаптогенная, 2) иммуностимулирующая, 3) энергостабилизирующая (антиастеническая), 4) репаративная, 5) противовоспалительная, 5) антиоксидантная, 6) антиоксическая [16].

В обстоятельных исследованиях, выполненных на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ за последние 10 лет, показано, что трекрезан обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, проявляемыми в отношении клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза и способности стимулировать интерфероногенез [1, 3, 5, 10, 11]. Препарат угнетает колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядросодержащих клеток и стимулирует пролиферацию мононуклеарных клеток, действуя на разных этапах образования лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки. Трекрезан стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов, усиливая функции существующих лимфоцитов и не стимулируя появление новых, функционально незрелых лимфоидных клеток. Иммуностимулирующее влияние трекрезана в отношении гуморального иммунного ответа заключается в его прямом стимулирующем влиянии на пролиферацию В-лимфоцитов и усилении продукции лимфокинов и монокинов. Интерфероногенная активность трекрезана проявляется в непродолжительном повышении внутриклеточного синтеза  $\alpha$ -интерферона с дальнейшей активацией синтеза  $\gamma$ -интерферона [1, 16]. Проиллюстрируем эти данные более подробно.

При введении мышам плацебо – асептического физиологического раствора 0,1 мл (контрольная группа) – в сыворотке животных выявлены минимальные концентрации интерферонов. В среднем в течение 24 ч после внутрибрюшинного введения определялось не более 2,0 ИЕ/мл  $\alpha$ - и 2,4 ИЕ/мл  $\gamma$ -интерферона (табл. 1).

Внутрибрюшинное введение мышам трекрезана 25 мг/кг уже через 6 ч приводило к существенному ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой плацебо повышению уровня интерферона у животных. За это время образовывалось 54,2 ИЕ/мл интерферона, устойчивого к рН и прогреванию ( $\alpha$ -типа).  $\gamma$ -Интерферон, рассчитанный по разнице общего и  $\alpha$ -интерферона, был в пределах 14,4 ИЕ/мл и его содержание достоверно не отличалось от группы плацебо. Через сутки это соотношение менялось.  $\alpha$ -Интерферон в среднем оказывался минимальным – 8,3 ИЕ/мл, а  $\gamma$ -интерферон существенно возрастал до 43,2 ИЕ/мл ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Индукция  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона трекрезаном у мышей при внутрибрюшинном введении препарата

Группы мышей	Титры интерферонов в сыворотке после внутрибрюшинного введения препарата, ИЕ/мл			
	через 6 ч		через 24 ч	
	$\alpha$ -тип	$\gamma$ -тип	$\alpha$ -тип	$\gamma$ -тип
Трекрезан	54,2±14,1*#	14,4±10,1	8,2±3,8*#	43,2±8,2*#
Контроль (плацебо)	2,0±1,4	2,4±2,4	1,2±1,2	0,6±0,6
Положительный контроль (полинуклеотид И: Ц)	160,6±10,2*	0,4±0,4	0,6±0,6	1,6±1,0

Примечание. \* $p < 0,05$  в сравнении с показателем в контроле (плацебо). # $p < 0,05$  в сравнении с показателем положительного контроля.

Полинуклеотид И:Ц (положительный контроль) в аналогичных условиях индуцировал только  $\alpha$ -интерферон, который через 6 ч достигал уровня 160,6 ИЕ/мл и был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в опытной группе. Спустя 24 ч содержание интерферона в сыворотке мышей снижалось до уровня плацебо.

Первичная оценка способности трекрезана индуцировать сывороточный интерферон в опытах на белых мышках показала, что он обладает интерферогенной активностью. В первые часы после внутрибрюшинного введения трекрезана вырабатывается интерферон  $\alpha$ -типа, который в дальнейшем через сутки замещается  $\gamma$ -интерфероном. Учитывая выявленную интерферогенную активность трекрезана, можно рассчитывать на расширение сферы его применения и создание на его основе комплексных медицинских препаратов с направленным иммуностимулирующим спектром действия.

В опытах с моделированием острого бронхолегочного воспаления и вторичного иммунодефицита на крысах продемонстрировано [4, 5], что трекрезан (25 мг/кг) и иммуномодуляторы сравнения (полиоксидоний 0,25 мг/кг, метапрот 25 мг/кг), применяемые в виде монотерапии и в сочетании друг с другом, выражено уменьшают воспаление. Это сопровождается снижением содержания лактата, АДФ и АМФ, увеличением содержания пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и ткани легких. По энергостабилизирующему действию иммуномодуляторы располагаются в следующей последовательности: трекрезан + метапрот  $\approx$  полиоксидоний + метапрот  $>$  метапрот  $\approx$  трекрезан  $>$  полиоксидоний (вещества расположены в порядке убывания активности). Кроме того, трекрезан, применяемый в виде монотерапии и в сочетании с другими иммуномодуляторами, повышает лимфокинпродуцирующую функцию лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов, активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов, снижают фагоцитарное число, показатель завершенности фагоцитоза и активность кислородзависимых микробицидных систем фагоцитов при остром бронхолегочном воспалении у крыс. По выраженности иммунотропных свойств иммуномодуляторы располагаются в следующей последовательности: трекрезан + метапрот  $\approx$  полиоксидоний + метапрот  $>$  полиоксидоний  $>$  трекрезан  $\approx$  метапрот (вещества расположены в порядке убывания активности) [16].

В опытах, выполненных *in vitro* на альвеолярных и перитонеальных макрофагах для оценки антирадикального (антисупероксидного) эффекта иммуномодуляторов, показано, что действие трекрезана, метапрота, полиоксидония и их сочетаний на люцигенинзависимую биохемилуминесценцию было также различным и дозозависимым. В данных системах иммуномодуляторы в разных концентрациях оказывали как прооксидантное, так и антиоксидантное действие, при этом трекрезан и комбинации на его основе в большей степени проявляли антиоксидантное действие [2]. Следовательно, комбинирование иммуномодуляторов повышает вероятность выявления их антирадикальных свойств даже в изолированных клеточных системах, каковыми являются альвеолярные и перитонеальные макрофаги.

**Механизмы действия трекрезана.** Представленные материалы предполагают, что молекулярной основой фармакодинамических эффектов трекрезана являются энергостабилизирующие и антиоксидантные свойства. Если схематически представить механизмы действия трекрезана, они будут выглядеть следующим образом (табл. 2).

## Заключение

Таким образом, трекрезан следует рассматривать как высокоэффективный иммуномодулятор, активирующий все формы иммунитета (клеточный, гуморальный, фагоцитоз). Простое химическое строение, низкая токсичность, невысокая стоимость трекрезана позволяет использовать препарат в качестве средства выбора при назначении иммуномодуляторов (в сравнении с полиоксидонием и другими препаратами данного класса). Повышение иммуномодулирующей активности трекрезана при комбинировании его с противовирусными средствами (ингавирин, арбидол, тамифлю) позволяет достичь более высоких терапевтических результатов при простудных инфекциях и первичных и вторичных иммунодефицитах. При этом следует подчеркнуть, что трекрезан обладает как прямым иммуностимулирующим действием, так и мощным антиастеническим эффектом, позволяющим уменьшить проявления воспаления и токсикоза при вирусных простудных заболеваниях. Эти свойства трекрезана делают его уникальным препаратом в смысле и профилактики ОРВИ за счет выраженных адаптогенных свойств, и лечения простудных заболеваний, что обусловлено противовоспалительными, репаративными и эрготропными свойствами трекрезана.

Таблица 2. Системные и молекулярные механизмы трекрезана

Фармакодинамический эффект	Системное выражение эффекта	Молекулярный механизм
Адаптогенный	Обладает стресспротекторным действием в моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, ускоряет репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защиту внутренних органов от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора [8], обладает метеoadаптогенными свойствами [13-15]	Оптимизирует энергопродукцию и энерготраты, усиливает синтез РНК и белков в основных органах и системах организма
Иммуно-стимулирующий	Стимулирует клеточный иммунитет (угнетает колониеобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядросодержащих клеток и стимулирует пролиферацию мононуклеарных клеток, действуя на разных этапах образования лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки [4, 8]; активизирует гуморальный иммунитет [5, 11]; стимулирует интерферогенез [1, 16]	Стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов, усиливая функции существующих лимфоцитов, и не влияет на появление новых, функционально незрелых лимфоидных клеток; прямо стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и усиливает продукцию лимфокинов и монокинов; непродолжительно повышает внутриклеточный синтез $\alpha$ -интерферона с дальнейшей активацией синтеза $\gamma$ -интерферона
Репаративный	Ускоряет репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора [1, 3, 8, 11]	Повышает функцию белоксинтезирующих ферментов печени, почек, миокарда, скелетных мышц, головного мозга
Энерго-стабилизирующий	Улучшает энергетический статус организма в целом и отдельных органов за счет оптимизации процессов энергообразования и снижения энерготрат, проявляет антиастеническое действие [4, 11, 13, 14]	Снижает содержание лактата, АДФ и АМФ, увеличивает содержание пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и ткани пораженного органа
Антиоксидантный	Снижает перекисное окисление липидов и повышает активность антиокислительных систем [3, 5, 16]; снижает люцигенинзависимую биохемиллюминесценцию в перитонеальных и альвеолярных макрофагах [2]	Снижает уровень диеновых конъюгатов, повышает активность СОД, глутатионпероксидазы; снижает количество активных форм кислорода

## Литература

1. Жумашева А.Б., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Иммуномодулирующие свойства трекрезана // Психофармакол. и биол. наркология. – 2009. – Т.8, №3. – С. 2555-2559.
2. Зарубина И.В., Антоненкова Е.В., Болехан А.В., Мокренко Е.В. Влияние иммуномодуляторов в разных комбинациях на люцигенин-зависимую хемиллюминесценцию в альвеолярных и перитонеальных макрофагах крови // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №1. – С. 15-18.
3. Зарубина И.В., Ходченкова И.П., Шабанов П.Д. Метаболические эффекты трекрезана при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс и ее осложнении простатитом // Клин. патофизиология. – 2006. – № 2. – С. 32-35;
4. Зарубина И.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Сравнение энергостабилизирующих и иммуностропных свойств трекрезана и полиоксидония при бронхолегочном воспалении у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. – 2006. – Т.69, №5. – С. 50-54.

5. Зарубина И.В., Рылеев А.Ю., Жумашева А.Б. и др. Эффективны ли иммуномодуляторы при бронхолегочном воспалении у крыс? // Психофармакол. и биол. наркологию. – 2005. – Т.5, №3. – С. 1017-1022.
6. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. – СПб.: Наука, 2000. – 158 с.
7. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №3. – С. 41-47.
8. Казимировская В.Б. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. – Иркутск, 1996. – 224 с.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение // Фарматека. – 2004. – №7. – С. 10-15.
10. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Болехан А.В. и др. Иммуномодулятор трекрезан // Рус. мед. журнал. – 2005. – Т.13, №20. – С. 23-28..
11. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Болехан А.В. и др. Иммуномодулятор трекрезан: профиль общей и иммуностропной активности // Леч. врач. – 2006. – №6. – С. 34-35.
12. Шабанов П.Д. Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы. – Акт. речь на 2-х Лазаревских чтениях. – СПб.: ВМедА, 2002. – 72 с.
13. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н.. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб.: Информ-навигатор, 2010. – 916 с.
14. Шабанов П.Д., Ганопольский В.П., Зарубина И.В. и др. Метаболический активатор трекрезан: изучение метеоадаптогенных и иммуномодулирующих свойств // Нейронауки. – 2006. – Т.2, №3. – С. 43-48.
15. Шабанов П.Д., Ганопольский В.П., Жумашева А.Б., Елистратов А.А. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий В.П. свойствами метеоадаптогена, психознергизатора и иммуномодулятора (теоретическое и экспериментальное обоснование) // Вест. Рос. воен.-мед. академии. – 2006. – Т.15, №1. – С. 53-57.
16. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана, нового иммуномодулятора и адаптогена // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 12-27.
17. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Казьянин А.В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров. – Екатеринбург: ИРА УТК, 2002. – 255 с.

### **Информация об авторах**

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Мокренко Евгений Владимирович* – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Тел.: +7(902)7633211