

УДК 615.038

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ В ИММУНОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

М.С. Тюнякин

На сегодняшний день на фоне роста различных патологий идет активный поиск растительных препаратов, которые демонстрировали бы эффективность, но при этом не имели побочных эффектов. Одним из таких средств могут быть полипренолы. Полипренолы обладают значительным, не до конца оцененным терапевтическим потенциалом, что и является иницилирующим фактором в углубленном изучении их фармакологических свойств.

***Ключевые слова:** Долихолфосфат; полипренолфосфат; полипренол; вирусные заболевания; иммунитет*

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF POLYPRENOLS IN IMMUNOACTIVE THERAPY

M.S. Tyunyakin

Today, against the background of the growth of various pathologies, there is an active search for herbal preparations that would demonstrate effectiveness, but at the same time have no side effects. One such agent may be polyprenols. Polyprenols have a significant, not fully evaluated therapeutic potential, which is the initiating factor in the in-depth study of their pharmacological properties.

***Keywords:** dolichol phosphate; polyprenol phosphate; polyprenol; viral diseases; immunity*

На сегодняшний день неуклонно растет количество различных патологий, при которых пациенты демонстрируют индивидуаль-

ную непереносимость тех или иных лекарственных препаратов, зачастую необходимых для благоприятного разрешения основного заболевания. Кроме того, постоянно увеличивается число патогенных микроорганизмов демонстрирующих устойчивость к существующим фармакологическим средствам, которые очень быстро «устаревают» [1]. Все это вынуждает врачей искать новые подходы и средства терапии.

Одним из перспективных средств прямого воздействия являются полипrenoлы, представляющие собой оригинальный класс природных соединений – группу длинноцепочечных изопреноидных спиртов, 2,3-дигидропроизводные которых, долихолы, являются природными биорегуляторами. Долихолы участвуют в долихолфосфатном цикле, который играет важную роль в синтезе гликопротеинов [2]. Реакции гликозилирования являются ключевыми в «созревании» белков и рецепторов, регулирующих процессы клеточного роста, а также факторы иммунного ответа (иммуноглобулины, интерфероны, цитокины, CD-маркеры) [3]. Долихолы за счет своего химического строения ведут себя как жирорастворимые антиоксиданты. Кроме того, отмечена способность полипренолов повышать текучесть и проницаемость биологических мембран, что способствует стимуляции обменных процессов и повышению жизнеспособности клеток. Свойства полипренолов определяют широкий спектр их фармакологического действия. Полипrenoлы обладают значительным, не до конца оцененным терапевтическим потенциалом, что и является иницирующим фактором в углубленном изучении их фармакологических свойств [4].

Исследование Сафатова А.С. (2000г), где оценивалось влияние внутримышечно введенных полипренолов на инфекцию вируса гриппа у мышей показывает, что полипrenoлы приводят к неспецифической активации системы макрофагального иммунитета и продукции образования этими клетками активного кислорода, что способствовало повышению устойчивости мышей к заражению [5]. Сафатов А.С. и соавторы (2005г) продемонстрировали эффективность 3х разработанных вариантов препарата на основе

Полипренолов из Пихты Сибирской для защиты мышей от аэрозольного заражения вирусом гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). За счет стимуляции неспецифического иммунного ответа препараты на основе полипренолов могут оказаться более эффективными, чем противогриппозные вакцины, поскольку трудно предсказать конкретный штамм вируса гриппа, против которого будет использоваться вакцина, и ее эффективность против этого штамма [6].

В диссертационной работе Кожевниковой Т.Н. (2008 г.) изучены механизмы иммуномодулирующего и противовирусного действия полиизопреноидов растительного происхождения при экспериментальных вирусных инфекциях *in vivo* и *in vitro*, вызванных как безоболочечными вирусом энцефаломиелита Тейлера, так и оболочечными РНК-(ВКЭ) и ДНК-(вирус инфекционного ринотрахеита у КРС)-содержащими вирусами [7]. При экспериментальном Клещевом энцефалите полипренолы стимулирует продукцию в сыворотках крови мышей ИЛ-12. Исследование подтверждает, что при остром КЭ в ранние сроки (с 1-х по 4-е сутки) после заражения вирусом регистрируется стимуляция Th2 иммунного ответа, что не приводит к защите животных от вирусной инфекции. Результаты экспериментов свидетельствуют, что полипренол при введении в организм инфицированных животных реализует механизмы защиты от летальной вирусной инфекции, стимулируя на ранних стадиях инфекционного процесса Th1 иммунный ответ, а на более поздних -сбалансированный Th1/Th2 иммунный ответ. В пользу данного предположения свидетельствует также тот факт, что в сыворотках крови животных, заражённых ВКЭ, при введении полипренола регистрируется поочередное увеличение продукции ИЛ-12 и ИЛ-4, баланс которых играет важную роль при дифференцировке хелперов Th0 в Th1 и Th2, соответственно. Установлено, что развитию инфекции клещевого энцефалита, регистрируется стимуляция продукции провоспалительного цитокина – фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов. Полипренол в экспериментах *in vitro* и *in vivo* проявляет себя как иммунокорректор, снижающий, как синтез мРНК МИФ клетками, инфицированных вирусом клещевого

энцефалита, так и уровень МИФ в сыворотках крови мышей, зараженных ВКЭ. Полипренилфосфаты, содержащие маннозу могут ингибировать связывание вирусов с их рецепторами. После прямого лечения полипренилфосфатами оболочка вируса склонна к разрушению. Полипренилфосфаты также индуцирует кальциевый сигнал, активацию нуклеарного фактора транскрипции (NF-κB), продукцию интерферонов типа 1 и типа 2 и фактора некроза опухоли α. Было показано, что введение полипренилфосфатов *in vivo* стимулирует продукцию интерферонов типа 1 и типа 2 и запускает интерферон-опосредованное подавление синтеза изопреноидных метаболитов в мевалонатном пути. Кроме того, было показано, что полипренилфосфаты ингибирует выработку фактора транскрипции белка-2, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP2), у мышей. Вышеперечисленные данные позволяют рассматривать полипренолы как безопасные и эффективные лекарственные средства для профилактики и лечения вирусных заболеваний. [8].

В исследовании Санина А.В. (2011 г.) установлено, что фосфорилированные полипренолы оказывают выраженное ингибирующее действие на активность 5-липоксигеназы нейтрофилов в периферической крови, и способны подавлять синтез как лейкотриенов, так и липоксинов. Обнаруженные свойства фосфорилированных полипренолов позволяют использовать их для разработки новых препаратов для профилактики и лечения бронхиальной астмы [9].

Таким образом можно заключить что полипренолы обладая очень обширным спектром активности и отсутствием выраженных нежелательных явлений в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, можно рассмотреть, как перспективный класс соединений в разработке лекарственных средств нового поколения.

Список литературы

1. Борисов А.Г. Изменение фенотипа клеток врожденного иммунитета у больных с политравмой в динамике использования вакцины для профилактики синегнойной палочки / А.Г. Борисов, А.А.

- Савченко, И.В. Кудрявцев и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. Т. 21. № 3. С. 124-129. EDN WBGJGZ.
2. Антипина А.А., Попов В.С., Балабаньян В.Ю. Полипrenoлы как оригинальный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности. Фармация, 2021. №70 (5). С. 15-21
 3. Савченко А.А. Изменение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у больных раком почки при воздействии метаболитов *in vitro* / А.А. Савченко, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк, А.В. Мошев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171. № 3. С. 344-348.
 4. Шустов Е.Б. Полипrenoлы как перспективные нейрофармакологические средства / Е.Б. Шустов, В.А. Кашуро, Е.Г. Батоцыренова, и др. // Биомедицина. 2020. 16(3). С. 125–129
 5. Сафатов А.С. Изучение противовирусной активности полипrenoла, введенного внутримышечно мышам с инфекцией вирусом гриппа / А.С. Сафатов, А.Н. Сергеев, Л.Н. Шишкина и др. // Противовирусная химия и химиотерапия. 2000.
 6. Сафатов А.С. Прототип противогриппозного препарата в аэрозольной форме на основе полипrenoлов *Abies sibirica* / А.С. Сафатов, А.Н. Болдырев, Л.Е. Булычев и др. // Журнал аэрозольной медицины. 2005. Т.18. №1. С. 55-62.
 7. Васильев А.Н., Ожерелков С.В., Козлов В.В. и др. Противовирусная и иммуномодулирующая активность полипренилфосфатов при вирусных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2008. Т. 53. № 3-4. С. 3.
 8. Бакунина Н.С. Фармакология полипrenoлов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования / Н.С. Бакунина, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская, П.Д. Шабанов. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. Т.11. №4. С. 44-53.
 9. Санин А.В. Фосфорилированные полипrenoлы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью / А.В. Санин, И.В. Ганшина, Г.Ф. Судьбина, и др. // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, №4. С. 455-360.

References

1. Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. Izmenenie fenotipa kletok vrozhdennogo immuniteta u bol'nykh s politrav moy v dinamike ispol'zovaniya vaksiny dlya profilaktiki sinegnoynoy palochki [Changes in the phenotype of innate immunity cells in patients with polytrauma in the dynamics of the use of a vaccine for the prevention of *Pseudomonas aeruginosa*]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases]. 2016. V. 21. No. 3. S. 124-129. EDN WBGJGZ.
2. Antipina A.A., Popov V.S., Balabanyan V.Yu. Poliprenoly kak original'nyy klass prirodnykh soedineniy, obladayushchikh shirokim spektrom farmakologicheskoy aktivnosti [Polyprenols as an original class of natural compounds with a wide range of pharmacological activity]. *Farmatsiya* [Pharmacy]. 2021. No. 70 (5). pp. 15-21.
3. Savchenko A.A., Borisov A.G., Beleniuk V.D., Moshev A.V. Izmenenie subpopulyatsionnogo sostava i fagotsitarnoy aktivnosti monotsitov u bol'nykh rakom pochki pri vozdeystvii metabolitov in vitro [Changes in the subpopulation composition and phagocytic activity of monocytes in patients with kidney cancer under the influence of metabolites in vitro]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2021. V. 171. No. 3. S. 344-348.
4. Shustov E.B., Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G., and others Poliprenoly kak perspektivnye neyrofarmakologicheskie sredstva [Polyprenols as promising neuropharmacological agents]. *Biomeditsina* [Biomedicine]. 2020.16 (3). pp. 125-129.
5. Safatov A.S., Sergeev A.N., Shishkina L.N. et al. Izuchenie protivovirusnoy aktivnosti poliprenola, vvedennogo vnutrimyshechno mysham s infektsiyey virusom gripa [Study of the antiviral activity of polyprenol administered intramuscularly to mice infected with the influenza virus]. *Protivovirusnaya khimiya i khimioterapiya* [Antiviral chemistry and chemotherapy]. 2000. 197 p.
6. Safatov A.S., Boldyrev A.N., Bulychev L.E. et al. Prototip protivogripopoznogo preparata v aerazol'noy forme na osnove poliprenolov *Abies sibirica* [The prototype of the anti-influenza drug in aerosol form based on *Abies sibirica* polyprenols]. *Zhurnal aerazol'noy meditsiny* [Journal of aerosol medicine]. 2005. V.18. No. 1. pp. 55-62.

7. Vasil'ev A.N., Ozherelkov S.V., Kozlov V.V. i dr. Protivovirusnaya i immunomoduliruyushchaya aktivnost' poliprenilfosfatov pri virusnykh infektsiyakh [Antiviral and immunomodulatory activity of polyprenyl phosphates in viral infections]. Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and chemotherapy]. 2008. T. 53. № 3-4. S. 3.
8. Bakunina N.S., Glushakov R.I., Tapil'skaya N.I., Shabanov P.D. Farmakologiya poliprenolov kak adaptogenov, snizhayushchikh intensivnost' protsessov glikirovaniya [Pharmacology of polyprenols as adaptogens that reduce the intensity of glycation processes]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii [Reviews of clinical pharmacology and drug therapy]. 2013. V.11. No. 4. S. 44-53.
9. Sanin A.V., Ganshin I.V., Sud'ina G.F., et al. Fosforilirovannyye poliprenoly- novyy klass soedineniy s protivovospalitel'noy i bronkholiticheskoy aktivnost'yu [Phosphorylated polyprenols - a new class of compounds with anti-inflammatory and bronchodilator activity]. Infektsiya i immunitet [Infection and immunity]. 2011. Vol. 1. No. 4. pp. 455-360.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРЕ

Тюнякин Максим Сергеевич, региональный менеджер

АО Мединторг

ул. Леонова, 3, г. Кемерово, 650033, Российская Федерация

maks2001_1990@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHOR

Maxim S. Tyunyakin, regional manager

JSC Medintorg

3, Leonov Str., 3, Kemerovo, 650033, Russian Federation

maks2001_1990@mail.ru