

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Г.В. Черепнев, Ю.Д. Слабнов, И.Е. Зимакова

Научный отдел (зав. — докт. мед. наук Ю.Д. Слабнов) Республиканского медицинского диагностического центра, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. И.Е. Зимакова) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Актуальность фармакологической коррекции иммунологической реактивности очевидна: многие социально значимые заболевания сопровождаются дисбалансом иммунного гомеостаза. В последние несколько лет в отечественной печати опубликован ряд обзоров по классификации и механизмам действия иммуноотропных лекарственных средств, разрешенных к клиническому применению в Российской Федерации [10, 11]. В 1996 г. приблизительно половину зарегистрированных на отечественном рынке иммуноотропных препаратов составляли “морально устаревшие” средства, разработанные в середине 70-х—начале 80-х годов (пирогенал, продигозан, нуклеина натрия, экстракты тимуса). Они содержали гетерогенные комплексы биологически активных веществ и существенно не меняли течение и прогноз заболевания. Вместе с тем мировой рынок иммуноотропных лекарственных средств все больше завоевывают продукты высоких биомедицинских технологий: моноклональные антитела\* (МАТ), рекомбинантные\* цитокины, факторы роста, вакцины, антагонисты молекул адгезии, антисмысловые олигонуклеотиды\* и др. [2]. В клинической иммунологии открываются принципиально новые возможности профилактики и патогенетической терапии широкого круга заболеваний. Перечень некоторых иммуноотропных средств, доступных на отечественном фармацевтическом рынке в настоящее время (см. табл.), свидетельствует о расширении доли биотехнологических препаратов.

Цель настоящего обзора — характеристика перспективных подходов к иммунной фармакотерапии бронхиальной астмы, клиническая и социальная актуальность которой неуклонно возрастает. Появление ряда соответствующих препаратов на отечественном рынке можно ожидать в сравнительно недалекой перспективе.

Спектр базовых противоастматических препаратов представлен в настоящее время бронходилататорами, расслабляющими гладкую мускулатуру дыхательных путей, мембраностабилизаторами и кортикостероидами, ограничивающими воспаление. По имеющимся прогнозам [4], использование противоастматических средств следующего поколения позволит вмешиваться в ранние этапы воспалительного каскада, ослабляя приступ бронхиальной астмы (БА) или, в идеале, предотвращая его. Более глубокое понимание

содержания иммунологических механизмов и природы провоспалительных триггеров\* БА, а также генов, причастных к ее развитию, формирует широкий спектр новых стратегий профилактики и лечения этого заболевания.

Многие из новых противоастматических препаратов синтезированы в результате расширения и углубления знаний о молекулярных и клеточных механизмах патогенеза БА. Активация Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток инициирует аллергический каскад, запускающий синтез и секрецию цитокинов и хемокинов, которые стимулируют другие клетки, что, в свою очередь, приводит к воспалению и бронхоспазму. Существует много фармакологических возможностей вмешательства в различные звенья этого воспалительного каскада. Очевидно, иммуномодулирующие и противовоспалительные препараты не заменят бронходилататоров в лечении приступа БА, а, скорее, лишь расширят подходы к терапии этого заболевания. Кроме того, ни один препарат не способен предотвратить БА у всех пациентов вследствие индивидуальной варибельности клеток и медиаторов, актуальных при БА. В будущем понимание генетического полиморфизма\* больных БА позволит врачам осуществлять селективный подбор лечебных препаратов в соответствии с генотипом пациента и клиническим вариантом болезни [4]. В подходе к разработке новых препаратов для лечения БА следует выделить три значимых направления: иммуномодуляцию, ограничение воспаления и регуляцию экспрессии генов (антисмысловые олигонуклеотиды).

**Иммуномодуляция.** *Genentech* приступает к III фазе клинических испытаний препарата E-25 — рекомбинантных человеческих МАТ против IgE [7]. E-25 связывает циркулирующий IgE и предотвращает развитие аллергических симптомов у больных БА и аллергическим ринитом. *Idec Pharmaceuticals* и *Smith Kline Becham* разработали МАТ против CD4 рецептора\*, экспрессируемого Т-хелперами [5]. Препарат продуцируется гибридомой\* примата и подавляет активность Т-лимфоцитов у больных БА и ревматоидным артритом. Во II фазе клинических испытаний указанного препарата обнаружено дозозависимое улучшение функции внешнего дыхания. **UDEC-151**, антиCD4-МАТ II поколения, проходит II фазу клинических испытаний при ревматоидном артрите.

**Ограничение воспаления.** Миграция эозинофилов из кровотока в подслизистую оболочку бронхиального дерева играет ведущую роль в патогенезе БА. Разработано несколько лекарств,

\* См. словарь терминов.

## Некоторые иммуотропные препараты, разрешенные к применению в Российской Федерации

| Наименование   | Состав  | Фирма   | Страна                                      |
|--|---|---|---|
| <b>ВАКЦИНЫ</b>   |   |   |   |
| Вакцина против гепатита В рекомбинантная — 10мкг/1мл Н-В-VAX II  | HbsAg, выработанный рекомбинантным штаммом дрожжей  | <i>Мерк Шарп и Доум</i>   | Швейцария<br>Германия                       |
| ИРС-19 — аэроз., 20 мл, 60 доз (интраназальная вакцина)  | гидролизат <i>Diplococcus pneumoniae, Streptococcus, Staphylococcus aureus, Neisseria, Klebsiella</i> и др  | <i>Солвей Фарма</i>   |   |
| Солкотриховак — амп. (№3) с раст-лем<br>Солкоуровак — амп. (№3) с раст-лем   | лиофилизат лактобацилл<br>лиофилизат <i>E.coli, Proteus, Klebsiella, Streptococcus</i>  | <i>Солко</i><br><i>Солко</i>  | Швейцария<br>Швейцария                      |
| Даврикс-А — 1440 ед, 1мл, фл. (№1)   | инактивированный вирус гепатита А, адсорбированный на гидроокиси алюминия   | <i>Смит Клайн Бичем</i>   | Англия—США                                  |
| Вакцина против гепатита В рекомбинантная Энджерикс-В 20 мкг/1 мл   | HbsAg, выработанный рекомбинантным штаммом дрожжей  | <i>Смит Клайн Бичем</i>   | Англия                                      |
| <b>ИММУНОГЛОБУЛИНЫ</b>   |   |   |   |
| Имуноглобулин челов. а/стафил.— в/м, амп. (№1)<br>Пентаглобин — 50 мл, д/инф., фл. (№1)  | антистафилококковые иммуноглобулины<br>имуноглобулины человека, обогащенные IgA, IgM  | <i>Бакпрепараты</i><br><i>Биотест Фарма</i>                           | Россия<br>Германия                          |
| Имуноглобулин челов. норм.— д/инф., фл. 50 мл<br>Сандоглобулин — 3 г, д/инф., фл. (№1)   | гамма-имуноглобулины<br>имуноглобулин человека нормал.  | <i>ИмБио</i><br><i>Новартис</i>                                       | Россия<br>Швейцария                         |
| <b>ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ</b>   |   |   |   |
| Ортоклон — ОКТ-3<br>Атгам — 50 мг/мл, р-р 5 мл, амп. (№5)  | мышинные МАТ против CD3 антигена клеток человека<br>антитимоцитарные иммуноглобулины  | <i>Силаг</i><br><i>Фармация и Ан-дэжон</i>                            | Швейцария<br>США                            |
| Сандиммун — 250 мг, 5 мл, амп. (№10)<br>Сандиммун — 50 мг, капс. (№50)   | циклоспорин<br>циклоспорин  | <i>Новартис</i><br><i>Новартис</i>                                    | Швейцария<br>Швейцария                      |
| <b>ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ</b>  |   |   |   |
| Бронхо-мунал — 7 мг, капс (№10)<br>Вобэнзим — др. (№200)<br>Гроприносин — 500 мг, тб. (№50)<br>Ксимедон — 0,25 г, тб. (№50)                                | лиофилизированный лизат бактерий<br>комплекс из 8 натуральных энзимов<br>инозин пранобекс   | <i>Лек</i><br><i>Мукос</i><br><i>Польфа</i>                           | Словения<br>Германия<br>Польша              |
| Рибомунил — тб. (№12)<br>Тимоген — амп. 0,01%, 1 мл (№1)<br>Флогэнзим — тб. (№100)   | 1-( $\beta$ -оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксопиримидин<br>бактериальные рибосомы, протеогликаны<br>дипептид<br>трипсин, бромелаин, рутозид            | <i>Татхимфарм-репараты</i><br><i>Пьер Фабр</i><br><br><i>Мукос</i>    | Россия<br>Франция<br><br>Россия<br>Германия |
| <b>ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ И ФАКТОРЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ</b>   |   |   |   |
| Вэллферон — 10 млн. МЕ/1мл, д/ин.амп. (№1)<br>Берофор — 5 млн., МЕ/15 мкг, фл. (№1)  | лимфобластный интерферон альфа-N1<br>рекомбинантный интерферон альфа-2с   | <i>Глаксо-Вэлком</i><br><i>Берингер Ингельхайм</i>                    | Англия<br>Германия                          |
| Интерферон — 3 млн. МЕ, д/ин., амп. (№1)<br>Интерферон — 40000 МЕ, рект. свечи (№10)<br>Интерфероновая мазь — 1000 МЕ/1г<br>Интрон-А — 3 млн. МЕ, фл. (№1) | лейкоцитарные интерфероны человека<br>лейкоцитарные интерфероны человека<br>лейкоцитарные интерфероны человека<br>рекомбинантный интерферон альфа-2b человека | <i>Биомед</i><br><i>Биомед</i><br><i>Биомед</i><br><i>Шеринг-Плау</i> | Россия<br>Россия<br>Россия<br>США           |
| Реаферон — 1 млн. МЕ, амп. (№10)<br>Роферон-А — 3 млн. МЕ, 6 мл, фл. (№1)  | рекомбинантный интерферон-альфа-2a человека<br>рекомбинантный интерферон-альфа-2a человека  | <i>Вектор-Фарм</i><br><i>Рош</i>                                      | Россия<br>Швейцария                         |
| Бетаферон — 9,6 млн. МЕ, д/ин., фл. (№15) с раст-лем<br>Имукин — 3 млн. МЕ/100 мкг, фл. (№1)<br>Гаммаферон — 30000 МЕ, фл. (№1)                            | рекомбинантный интерферон бета-1b человека<br>рекомбинантный интерферон гамма-1-b человека<br>рекомбинантный интерферон гамма человека                        | <i>Шеринг АГ</i><br><i>Берингер Ингельхайм</i><br><i>Фермент</i>      | Германия<br>Германия<br>Россия              |

| Наименование                            | Состав  | Фирма                       | Страна         |
|---|---|-----------------------------|----------------|
| Ронколейкин — 1 млн. МЕ/1 мг, амп. (№1) | рекомбинантный интерлейкин-2 человека   | <i>Биотех</i>               |                |
| Граноцит — 13,4 млн. МЕ, фл. (№1)       | рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор             | <i>Рон Пуленк<br/>Рорер</i> | США — Германия |
| Лейкомакс — 700 мкг, фл. (№1)           | рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор | <i>Новартис</i>             | Швейцария      |
| Циклоферон — 12,5%, 2мл, амп. (№5)      | низкомолекулярный индуктор синтеза интерферонов                                     | <i>Полисан</i>              | Россия         |
| Неовир — 12,5%, 2мл, амп. (№5)          | низкомолекулярный индуктор синтеза интерферонов                                     | <i>ГЕХЕ Медика</i>          | Германия       |

которые препятствуют миграции эозинофилов. **TRC-1269** — антагонист селектина\*, синтезированный *Texac Biotechnology's*, представляет собой синтетический низкомолекулярный ингибитор клеточной адгезии [8]. Лекарство, находящееся во II фазе клинических испытаний, блокирует E-, P- и L-селектины. Препарат уменьшает воспалительную реакцию при назначении до провокации аллергеном и ослабляет ответ поздней фазы при введении после провокации. Компания предлагает TRC-1269 для неотложной (путем внутривенной инфузии в условиях стационара вместо кортикостероидов для купирования приступа БА) и базисной (в ингаляционной форме для предотвращения приступов БА) терапии.

*Biogen* в сотрудничестве с *Merk* разработали **анти-VLA-4** — низкомолекулярный препарат в аэрозольной форме для лечения БА [6]. VLA-4 рецептор\* экспрессирован на мембране большинства лейкоцитов (кроме нейтрофилов), включая эозинофилы. Антагонист VLA-4 предотвращает VLA-зависимую миграцию лейкоцитов через стенку кровеносных сосудов.

Низкомолекулярный антагонист молекул адгезии фирмы *Hoechst Marion Roussel* блокирует миграцию эозинофилов из крови в ткани легких [2, 4]. Отличительной чертой иммуномодулирующих препаратов этой фирмы является их способ применения внутрь. Несмотря на то что ингалируемые препараты достигают ткани легких, *Hoechst Marion Roussel*, исходя из результатов клинических испытаний, считает, что лекарство для приема внутрь характеризуется более высокой комплаентностью\* и потому эффективнее. На этапе доклинических исследований *Hoechst Marion Roussel* исследует соединения, предотвращающие синтез IL-4 и IL-5 Т-хелперами. IL-4 ответствен за синтез IgE и пролиферацию Т-лимфоцитов, IL-5 опосредует хемотаксис, активацию и выживание эозинофилов. Компания разработала панель тест-систем для анализа ингибиторов IL-4/IL-5 и ведет скрининг среди оригинальных химических соединений молекул, модулирующих экспрессию генов IL-4 и IL-5. Кроме того, она изучает бифункциональный антагонист NK1- и NK2-рецепторов [4], экспрессируемых клетками гладкой мускулатуры дыхательных путей, стенок сосудов, слизистых желез и мастоцитами. Развитие этого направления обусловлено тем, что аллергический ответ повышает чувствительность афферентных нейронов, которые секретируют нейрокинины\*, в частности нейропептиды SP и NKA, стимулирующие NK1- и NK2-рецепторы

соответственно. Последние опосредуют бронхоконстрикцию и развитие отека. Помимо этого, *Hoechst Marion Roussel* приступил к функциональным исследованиям генома, которые сфокусированы на генетических различиях Т-клеток и эозинофилов у здоровых и больных БА.

С учетом роли тучных клеток в патогенезе БА *Axys Pharmaceuticals* разработала ингибитор триптазы **APC-366** [1]. Триптаза — сериновая протеаза, обнаруживаемая только в тучных клетках, освобождается при активации последних. По результатам селективного ингибиторного анализа триптазы можно предположить, что фермент играет важную роль в запуске и поддержании аллергического воспаления. Во II фазе клинических испытаний обнаружен статистически значимый эффект APC-366 на аллерген-индуцированный бронхиальный ответ поздней фазы (введение препарата до провокации аллергеном). В сотрудничестве с фирмой *Bayer AG* разрабатывается аэрозольная форма APC-366.

*Roche Bioscience* сосредоточила свои исследования на эозинофилах, Т-клетках, тучных клетках и IL4-зависимых сигнальных путях. Одна из программ изучает клонированный **CCR3-рецептор** [9], обнаруживаемый на эозинофилах человека. CCR3 молекула связывает CC-хемокины RAYTES, MCP-3 и зотаксин и при своей активации участвует в миграции эозинофилов. CCR3 также экспрессируют Th<sub>2</sub>-лимфоциты\*, стимулирующие синтез IgE при БА. Если блокада CCR3-рецептора будет подавлять миграцию клеток Th<sub>2</sub>-популяции, то воспалительный каскад может быть прерван на очень ранних этапах. *Roche Bioscience* отдает предпочтение созданию пероральных препаратов, что в контексте комплаентности\* особенно актуально для детей.

**Антисмысловые олигонуклеотиды\***. При заболеваниях легких возможна непосредственная ингаляционная доставка лекарственных препаратов. Для *EpiGenesis Pharmaceuticals*, которая разрабатывает антисмысловые нуклеотиды [3], ингаляционный путь введения препарата снимает многие проблемы (токсичность и разрушение нуклеазами), связанные с системным введением больших синтетических олигонуклеотидов. **EPI-2010**, антисмысловой нуклеотид, содержит 21 основание. Фирма планирует начать его испытания в клинике у больных БА в конце 1998 года. EPI-2010 блокирует мРНК гена A1-рецептора. По мнению автора [4], значение аденозинового A<sub>1</sub>-рецептора в развитии БА долгое время недооценивалось. Экспрессия рецептора увеличена практи-

чески у всех больных БА. Аденозинчувствительные механизмы могут вызывать одновременно бронхоспазм и воспаление. EPI-2010 обладает гомологией с аденозиновыми A1-рецепторами крысы. В модели БА на кроликах аэрозоль EPI-2010 снижал чувствительность животных к последующей провокации аллергеном. Препарат действовал на гладкие мышцы бронхов и дозозависимо уменьшал число аденозиновых A1-рецепторов. EPI-2010 был эффективен в течение почти 7 дней и, вероятно, метаболизировался в легких, не вызывая системного токсического эффекта. При разрушении аденозинсодержащего антисмыслового олигонуклеотида освобождающийся аденозин противодействовал бы эффекту препарата. Поэтому были идентифицированы последовательности мРНК, в которые не входил тимидин, необходимые для разработки антисмыслового олигонуклеотида EPI-2010, не содержащего аденозина.

**Magainin Pharmaceutical** недавно идентифицировала в качестве вероятного гена астмы ген IL-9 и сейчас изучает IL-9-зависимые пути для определения точек приложения новых низкомолекулярных лекарств [4]. Используя мышиную модель БА, ученые фирмы обнаружили участок хромосомы, ответственный за бронхиальную гиперчувствительность и в дальнейшем ограничили исследования область гена IL-9. IL-9 регулирует продукцию IgE В-клетками, рост и активацию тучных клеток, экспрессию тучными клетками рецептора IgE и протеаз, то есть факторов, инициирующих и поддерживающих аллергический ответ.

Тенденции фармакотерапии БА наглядно иллюстрируют возможности использования результатов фундаментальных молекулярно-биологических и иммунологических исследований в клинической медицине. В недалекой перспективе в профилактике и терапии БА существенная роль будет отведена лекарственным препаратам биотехнологического происхождения, которые открывают принципиально новые подходы к лечению этого заболевания.

## СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

**Антисмысловые нуклеотиды** — синтетические олигонуклеотиды с заданной последовательностью, связывающие комплементарные участки нуклеиновых кислот и блокирующие регуляторно-матричные функции соответствующих генов и мРНК.

**Гибридома** — опухоль (клон) гибридных клеток, используемых для продукции специфических моноклональных АТ *in vitro*; получается при слиянии линий лимфобластоидных опухолевых и антителообразующих клеток.

**Генетический полиморфизм БА** — существует в популяции генетически различных форм БА

**CD4-молекула** экспрессирована на тимоцитах, Т-хелперах /индукторах, моноцитах, макрофагах. Ко-рецептор в МНС II-рестриктированном распознавании антигена.

**Комплаентность** — степень согласия пациента с предписанным режимом.

**Моноклональное АТ** — АТ, продуцируемое клоном или генетически гомогенной популяцией гибридомных клеток; гибридомные клетки специально клонируются для получения клеточных линий, вырабатывающих специфические АТ

МАТ, конъюгированные с радионуклидами (<sup>131</sup>I, <sup>90</sup>Y, <sup>67</sup>Cu), используют для лечения ряда болезней (в особенности лимфом и лейкозий).

**Нейрокинины** — группа биологически активных полипептидов нейрогенного происхождения

**Провоспалительный триггер** — неспецифический альтертирующий фактор, способствующий возникновению и/или поддержанию течения БА (сигаретный дым, мелкодисперсные аэрозольные взвеси, пары кислот, щелочей и т.д.).

**Рекомбинантная молекула** (цитокин, антиген, фактор роста и пр.) — биомолекула, полученная искусственно в результате экспрессии соответствующего кодирующего гена, перенесенного в прокариотическую или эукариотическую клетку, культивируемую *in vitro*.

**Селектины E, P, L** — семейство одноцепочечных гликопротеинов клеточной мембраны. L-селектин экспрессирован на лейкоцитах, P-, E-селектины — на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул. Селектины опосредуют начальные этапы адгезии лейкоцитов (rolling — стадия “качения”), взаимодействуя с углеводными лигандами комплементарных клеток.

**Th2- лимфоциты** — популяция CD4<sup>+</sup>-клеток, синтезирующая IL-4, который переключает В-клетки на продукцию IgE. Активность Th2- лимфоцитов подавляет И-10 и g-интерферон, синтезируемые Th1-лимфоцитами.

**VLA-4** — гетеродимерный гликопротеин, представляет молекул адгезии семейства интегринов; экспрессирован на эозинофилах, базофилах, моноцитах, лимфоцитах. Связывается с VCAM-1 молекулой на активированных эндотелиальных клетках и обеспечивает устойчивую адгезию перед этапом миграции через стенку сосуда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. AxyS Pharmaceuticals Announces Final Results of Lead Asthma Drug, APC-366, at American Lung Association/American Thoracic Society Meeting // [www.axypharm.com/asthma.html](http://www.axypharm.com/asthma.html).
2. Biotechnology Therapeutic medicines and vaccines under development // *Genet Eng News*. — 1996. — Vol. 16. — P. 29 — 34.
3. Epigenesis Pharmaceuticals, Inc awarded \$100,000 SBIR grant to research novel asthma therapy // [www.tkcom.com/releases/epi102197.htm](http://www.tkcom.com/releases/epi102197.htm).
4. *Glaser V.* // *Genet Eng News*. — 1998. — Vol. 18. — P. 1.
5. Idec primatized anti-CD4 antibody demonstrates clinical activity in severe asthma // *Biotech News USA*. — 1997. — Vol. 5. — P. 4.
6. *Kraneveld A.D., Van Ank I., Van Der Linde H.J. et al.* // *J Allergy Clin Immunol.* - 1997. — Vol. 100. — P. 242 — 250.
7. *Meng, Y. G., Sing N., Wong W. L.* // *Mol Immunol.* — 1996. — Vol. 33. — P. 635 — 642.
8. Texas Biotechnology announces initiation of phase I clinical trial for TBC 1269 to treat asthma // [www.tbc.com/press/PRO/2/97.HTM](http://www.tbc.com/press/PRO/2/97.HTM).
9. *Yoshie O, Imai T., Nomiya H.* // *J. Leukoc. Biol* — 1997. — Vol. 62. — P. 634 — 644.
10. *Хаитов P.М., Пинегин B.В., Истамов X.И.* Экологическая иммунология. — М., 1995.
11. *Хаитов P.М., Пинегин B.В.* // *Иммунология*. — 1996. — № 6. — С. 4 — 9. 5. Epigenesis Pharmaceuticals, Inc awarded \$100,000 SBIR grant to research novel asthma therapy // [www.tkcom.com/releases/epi102197.htm](http://www.tkcom.com/releases/epi102197.htm).