

УДК 613.292:547.963.32

*Л.Н. Федянина, Н.Н. Беседнова, Л.М. Эпштейн,
Т.К. Каленик, Ю.Г. Блинов*

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ НА ОСНОВЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Тихоокеанский государственный экономический университет (г. Владивосток),
НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток),
Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр (г. Владивосток)

Ключевые слова: нуклеиновые кислоты, источники, свойства.

Нуклеиновые кислоты открыл швейцарский ученый Ф. Мишер, который в 1868 г. выделил их в виде нуклеопротеида из ядер лейкоцитов гноя. Он показал, что эти нуклеопротеиды состоят из белка и добавочного соединения, названного им нуклеином (от лат. *nucleus* — ядро). Это соединение, имеющее кислотный характер, получило название нуклеиновой кислоты. Поскольку использование гноя в качестве источника нуклеиновых кислот было связано с большими трудностями, Ф. Мишер перешел на молоки атлантического лосося, заходящего на нерест в Рейн [9]. Молоки оказались очень богаты нуклеиновыми кислотами и особыми белками-протаминами, также открытыми Ф. Мишером [9]. Молоки лососевых рыб служат с тех пор источником нуклеиновых кислот и протамина во многих исследованиях. Кроме этого, для получения нуклеиновых кислот используют дрожжевые клетки, бактерии, эритроциты цыплят, тимус телят, селезенка и печень мышей и крыс, молоки сельди, карпа, осетровых и других рыб, синтетические нуклеотиды различной длины и состава [14].

Интерес к нуклеиновой кислоте как к лекарственному средству по протяженности укладывается в столетний период. Публикации о способности нуклеиновой кислоты повышать общую сопротивляемость организма впервые появились в 1892 г. Нуклеиновую кислоту использовали для лечения волчанки, туберкулеза, холеры, сибирской язвы, стафилококковой и стрептококковой инфекций, дифтерии и др. Особенно подчеркивалось, что под влиянием нуклеиновой кислоты возрастает число элементов белой крови [14, 17].

В настоящее время установлено, что нуклеиновые кислоты — один из важных компонентов интегрального и иммунологического гомеостаза организма [7, 14, 16, 17]. Как известно, в основе нарушения функций организма лежат структурные изменения, которые обусловлены метаболическими расстройствами, в первую очередь синтеза белка. Поскольку перенос генетической информации реализуется от ДНК и РНК на белок, расстройства нуклеинового обмена являют-

ся одной из причин индукции патологических процессов вообще и иммунопатологических в частности [16, 17]. Это объясняет широкий спектр общебиологических эффектов (более 10 различных феноменов) как лекарственных препаратов (нуклеинат натрия, деринат), так и биологически активных добавок (БАД) к пище (ДНКас и ДНКаВИТ, «Биостим»), созданных на основе нуклеиновых кислот. Все эти соединения обладают радиозащитным, иммуномодулирующим действием, стимулируют устойчивость организма к различным инфекциям, устраняют малокровие, повышают содержание гемоглобина, понижают возбудимость нервной системы, увеличивают мышечную силу [2, 7, 14, 16, 17]. Значимость нуклеиновых кислот в жизнедеятельности человека подчеркивает факт торможения клеточного иммунитета у лиц, исключаящих их из питания даже при сохранении его достаточной калорийности [12]. У стариков отмечается снижение содержания низкомолекулярных нуклеиновых кислот и повышение активности нуклеаз. Дефицит нуклеиновых кислот оказывается дополнительным фактором усугубления иммунологических расстройств [12]. Существуют несколько групп препаратов на основе нуклеиновых кислот.

ПРЕПАРАТЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Одним из первых препаратов нуклеиновых кислот, полученных из микроорганизмов, является нуклеинат натрия, разработанный Земсковыми. Нуклеинат натрия — натриевая соль низкомолекулярной дрожжевой РНК, содержащая 1,5–1,6% белка и 2% ДНК. Препарат активен при различных способах введения, обладает иммунологическими свойствами и широким спектром общебиологических эффектов — радиопротекторным и интерферогенным, способностью стимулировать кроветворение, усилить регенерацию тканей, нормализовать метаболические расстройства. Все это обуславливает успешное применение иммуномодулятора в лечении более чем 50 различных заболеваний, показанием для его назначения является также дефицит любого звена иммунной системы [7].

К препаратам рибонуклеиновых кислот относится ридостин — двуспиральная РНК, полученная из лизата дрожжей, которая обладает практически тем же спектром биологического действия, что и нуклеинат натрия. Ридостин используют в качестве интерферогена, иммуномодулятора, противовирусного, противобактериального и противоопухолевого средства [6].

К препаратам этой группы относится ларифан — высокомолекулярный индуктор интерферона, представляющий собой двуспиральную РНК фага λ [6].

ПРЕПАРАТЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Наиболее известным препаратом этой группы является деринат — натриевая соль низкомолекулярной нативной ДНК, полученной из молок осетровых рыб, производства ЗАО ФП «Техномедсервис» (г. Москва) [8, 9]. Разработаны две лекарственные формы

препарата (для внутримышечного введения и для наружного и местного применения). Сотрудниками этого же предприятия получены официальный препарат «Ферровир» и БАД к пище — «Биостим». Ферровир — комплекс трехвалентного железа с нативной ДНК осетровых рыб, обладает выраженной противовирусной активностью по отношению к вирусам иммунодефицита человека, гриппа, цитомегаловируса, простого герпеса, японского энцефалита, вируса энцефаломиокардита мышей. Биостим выпускается в виде таблеток белого цвета, содержащих не менее 25 мг нативной двуспиральной ДНК в виде натриевой соли, покрытых кислотоустойчивой оболочкой. Создателями препаратов проведены многочисленные, в основном клинические, исследования по изучению эффективности их использования в различных клиниках и при различных заболеваниях. Область применения этих препаратов весьма обширна: кардиология, пульмонология, андрология, гастроэнтерология, педиатрия, эндокринология, онкология, неврология, хирургия, иммунология [8, 9, 18, 19].

ООО НПФП «Полидан» выпускает препарат «Полидан» (натрия нуклеоспермат) — стандартизованную смесь натриевых солей полихлоргидратов дериватов ДНК и РНК, получаемых из молок осетровых. Препарат выпускается в виде 1,5% раствора для инъекций. Полидан стимулирует гемопоэз, повышает продукцию эндогенных колониестимулирующих факторов, стимулирует продукцию и дифференцировку клеткопредшественников нейтрофильного ряда. Стимулирует противоопухолевую резистентность, тромбопоэз. Он снижает степень иммунодепрессии после лучевой терапии и полихимиотерапии, путем увеличения содержания доли лимфоцитов CD4+ доли в соотношении иммунорегуляторных субпопуляций и сохраняя высокую пролиферативную активность лимфоцитов. Кроме этого, компания предлагает косметическое сырье — «Биоснову Биолокин» — стандартизованную композицию депротенинизированных нуклеиновых кислот из молок осетровых рыб, которая предназначена для введения в парфюмерно-косметические изделия в качестве биоактивного ингредиента [25].

Препарат «Нуклеоспермат натрия» появился на фармацевтическом рынке России в 1995 г., производится компанией «Фармэк» (г. Москва). Это — лекарственное средство, представляющее собой стандартизованную композицию депротенинизированных нуклеиновых кислот, извлекаемых из молок осетровых рыб, характеризующую условиями получения и показателями качества. Выбор молок осетровых рыб в качестве сырья для получения препарата был обусловлен двумя факторами: 1) задачей сведения к минимуму возможности передачи с препаратом прионовой инфекции за счет эволюционной удаленности *Acipenseridae* от *Homo sapiens*; 2) близостью некоторых специфических, функционально значимых показателей структуры ДНК молок осетровых и ДНК лейкоцитов высших млекопитающих. В препарате

содержатся преимущественно ДНК (>90%) и РНК, общее содержание нуклеиновых кислот — от 3 до 5%. Нуклеиновые кислоты в значительной степени сохраняют двуспиральную вторичную структуру [24].

Препарат «Плацентекс-интегро» получен в лаборатории «Мастелли» (Италия) из молок форели, активная фракция — полимер дезоксирибонуклеотидов — обладает репаративными свойствами и используется в косметологии и дерматологии. Совсем недавно было показано, что «Плацентекс-интегро» является препаратом с иммуномодулирующей активностью [21].

БАД к пище «Биостим» (имеет такое же название, как БАД производства ЗАО ФП «Техномедсервис») выпускает НПО «Биомед» (г. Пермь). БАД получена из семенников крупного рогатого скота, содержит нуклеиновые кислоты (из них около 98% составляет ДНК, 2% — РНК), выпускается в виде таблеток по 0,2 г. «Биостим» стимулирует функцию кроветворных органов, повышает до нормы показатели периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты), сниженные в силу различных причин (кровопотеря, неблагоприятные факторы окружающей среды, в т.ч. ионизирующая радиация). Эта БАД стимулирует неспецифические факторы защиты организма, в частности фагоцитарную активность нейтрофилов. «Биостим» применяют для профилактики и в комплексном лечении анемий, для реабилитации после перенесенных заболеваний, травм и хирургических операций и т.п. [22].

НПФ «Фармзащита» выпускает препарат «Дезоксинат», представляющий собой 0,25% раствор натриевой соли частично деполимеризованной ДНК, выделенной из молок осетровых рыб. «Дезоксинат» — гемостимулятор, ускоритель пролиферации клеток, оказывает лечебное действие при острой лучевой болезни, при гипо- и апластических состояниях системы крови, язвенно-некротических поражениях кожи и слизистых оболочек [23].

Учеными ТИПРО-центра разработаны БАД к пище — препараты дезоксирибонуклеиновых кислот: ДНК-С (ДНК с аскорбиновой кислотой) и ДНКaВИТ (ДНК с витаминами B₁, B₂, B₆, C) [15]. Биологически активное вещество, лежащее в основе этих добавок, содержит 79,02% ДНК, 7,80% белка, 2,10% липидов и 10,68% воды. БАД выпускается в виде таблеток по 0,2 г. Показано, что в процессе изготовления и хранения продуктов, содержащих ДНК, их иммунологическая активность не изменяется при механическом воздействии, пастеризации и термообработке в течение часа при 120°C, что позволяет использовать этот биополимер как добавку к пище в любых продуктах питания, даже в консервах. В связи с уникальными технологическими свойствами ДНК, ассортимент продуктов, созданных на ее основе, достаточно широк, разнообразен и разработан в основном сотрудниками ТИПРО-центра, НИИ ЭМ СО РАМН, ТГЭУ. Многочисленными исследованиями показано, что пищевые добавки на основе ДНК из молок лососевых рыб и продукты, их содержащие, обладают многоаспектным положительным,

в том числе иммуотропным, действием на организм человека [1-5,10,11,20].

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Синтетические полинуклеотиды представляют собой искусственно синтезированные РНК—двухцепочечные полинуклеотиды полирибоадениловой (поли А), полирибоуридиловой (поли У), полирибоцитидиловой (поли Ц), полирибоинозиновой (поли И) кислот. Синтетические препараты способны стимулировать первичный и повторный иммунные ответы натимусзависимые и тимуснезависимые антигены, Т-хелперы, Т-киллеры, индуцировать интерферогенез и противоопухолевый иммунитет. В настоящее время применяют полудан (полиаденил-уридиловая кислота, поли А:У), проходит клинически испытания амплиген (поли И:Ц, в который за каждым 12-м остатком следует урациловый остаток) [12].

Все нуклеиновые кислоты являются иммуномодуляторами [26, 28, 29]. В классификации иммуотропных лекарственных средств Р.М. Хаитова, Б.В. Пинегина (1996) нуклеиновые кислоты были представлены в группе препаратов микробного происхождения только одним средством — нуклеинатом натрия (дрожжевая РНК) [18]. В классификации этих же авторов от 2003 г. уже выделена отдельная группа нуклеиновых кислот, в которую, кроме нуклеината натрия, входят деринат и полидан. Ученые считают, что «главным фармакологическим свойством нуклеиновых кислот является стимуляция лейкопоэза, процессов регенерации и репарации, функциональной активности практически всех клеток иммунной системы. Препараты этой группы стимулируют функциональную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, повышая их способность поглощать и убивать поглощенные бактерии, повышают антиинфекционную устойчивость к заражению патогенными микроорганизмами, вероятно за счет активации фагоцитоза, повышают функциональную активность Т-хелперов и Т-киллеров, пролиферацию В-клеток и синтез антител. Препараты нуклеиновых кислот обладают антиоксидантными свойствами, что проявляется их способностью удалять из организма свободные радикалы. Благодаря этим свойствам препараты нуклеиновых кислот могут снижать повреждающее действие на организм радио- и химиотерапии» [18,19].

Было установлено, что иммуностимулирующие свойства бактериальной ДНК обусловлены последовательностями нуклеотидов, содержащих центральные неметилированные CpG-динуклеотиды в составе определенной последовательности молекул [16, 17]. Считали, что в ДНК позвоночных отсутствуют аналогичные CpG-мотивы, в связи с чем она не оказывает на организм иммуномодулирующее действие. Однако позднее было показано, что ДНК позвоночных все же содержит небольшое количество потенциально иммуностимуляторных CpG-мотивов и, по-видимому, различия в их действии связаны преимущественно с присутствием в геноме позвоночных иммунонейтра-

лизующих последовательностей [16, 17]. На основе CpG ДНК созданы синтетические олигодезоксинуклеотиды. При сравнении их иммуностимулирующей активности с активностью нативной ДНК, полученной из *Esherichia coli*, активность синтетических намного превышала таковую естественных [27].

Имеется также множество препаратов, основанных на составных компонентах нуклеиновых кислот. К препаратам этой группы относятся пиримидиновые производные пентоксил и метилурацил. Спектр биологической активности этих препаратов близок к нуклеинату натрия, но время достижения эффекта замедлено, а его выраженность существенно ниже. Пиримидиновые производные стимулируют лейкоцитоз, фагоцитоз, повышают невосприимчивость организма к инфекциям, увеличивают образование лизоцима, комплемента, способствуют выработке интерферона и антител, активизируют вакцинальный иммунитет, белковый обмен, ускоряют клеточный рост и регенерацию тканей, оказывают анаболическое, противовоспалительное действие, интенсифицируют кроветворение, повышают активность антибиотиков и сульфаниламидов. Имеются данные об эффективности метилурацила при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, где его терапевтический эффект, как полагают, связан с нормализацией нуклеинового обмена в слизистой оболочке.

Калия оротат, или оротовая кислота, является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, которые участвуют в синтезе белковых молекул. Оротовая кислота и ее соли рассматриваются поэтому как вещества анаболического действия и применяются при нарушениях белкового обмена как общие стимуляторы обменных процессов [12].

К производным аденозина и гипоксантина относятся кислота аденозинтрифосфорная (АТФ), аденозин-5-монофосфорная кислота (АМФ или аденил), этаден (производное пурина, участвующее в метаболизме нуклеиновых кислот), рибоксин (инозин или гипоксантин-рибозид, производное пурина, предшественник АТФ). Все эти препараты нормализуют обмен, ускоряют репаративные процессы при язвенной болезни желудка, термических и лучевых поражениях кожи, лейкопении вследствие лучевого и лекарственного лечения, при длительно не заживающих гранулирующих ранах. Диуцифон — синтетическое производное пиримидина — противолепрозный препарат, обладает выраженной иммуномодулирующей активностью [12].

Синтетические аналоги пуринов и пиримидинов часто используют в терапии инфекционных и онкологических болезней. Введение в организм животного или человека аналога, имеющего изменения в структуре гетероциклического кольца или углеводной компоненты, угнетает активность ферментов, участвующих в метаболизме нуклеотидов, скорость синтеза РНК или ДНК из-за нарушения комплементарных

взаимодействий азотистых оснований и роста полинуклеотидных цепей. Такими противоопухолевыми препаратами являются антиметаболиты (5-фторурацил, 6-меркаптопурин), цитарабин, аналоги фолиевой кислоты.

К противовирусным и антибактериальным препаратам относятся структурный аналог тимидина — азидотимидин (зидовидин), применяемый для лечения ВИЧ-инфекции. 5-йоддезоксисуридин — синтетический препарат, используемый как местное противовирусное средство при герпетических поражениях глаз. Азатиоприн — соединение, которое в организме превращается в 6-меркаптопурин — иммуносупрессор, необходимый в трансплантологии для предотвращения иммунологических реакций, вызывающих отторжение трансплантата [13]. Широко известен ацикловир (виролекс, зовиракс) — аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанидина. Он применяется при инфекциях, вызванных вирусом герпеса. Ганцикловир — противовирусный препарат, близкий по структуре к ацикловиру, но более эффективный, действует и на цитомегаловирус.

Ребетол (рибавирин) — синтетический аналог нуклеозидов (гуанозин). Клинические исследования показали, что применение ребетолы при вирусном гепатите С в комбинированной терапии с ос-интерфероном в 10 раз более эффективно, чем монотерапия интерфероном [13].

Таким образом, препараты ДНК и РНК различного происхождения, несомненно, являются перспективными терапевтическими и иммуномодулирующими агентами, а дальнейшее углубленное изучение их иммуотропных эффектов определяется необходимостью выявления активного начала и механизмов действия этих препаратов [14, 16, 17].

Литература

- Беседнова Н.Н., Касьяненко Ю.И., Эпштейн Л.М. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — №44(10). — С. 13-16.
- Беседнова Н.Н. Эпштейн Л.М. ДНК из молок лососевых рыб — перспективы клинического применения: методические рекомендации для врачей. — Владивосток: ТИНРО-центр, 2002.
- Блинов Ю.Г., Эпштейн Л.М., Касьяненко Ю.И. и др. ТУ № 9216-83-0472012-96. — Владивосток, 1996.
- Бояркина Л.Г., Касьяненко Ю.И., Эпштейн Л.М. и др. // *Вопросы питания*. — 1998. — №1. — С. 29-31.
- Гажга А.К., Эпштейн Л.М., Боровская Г.А. и др. // *2-я Дальневосточная регион. конференция*. — Владивосток: Дальнаука, 1998. — С. 15.
- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996.
- Земсков В.М., Земсков А.М. // *Иммунология*. — 1996. — № 3. — С. 4-6.
- Каплина Э.Н. // *Использование препарата деринат в различных областях медицины: материалы 1-й Всероссийской конференции*. — М., 2000. — С. 47.
- Каплина Э.Н. *Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых*. — М.: Научная книга, 2005.
- Касьяненко Ю.И., Ковалева Ю.В., Эпштейн Л.М. и др. // *Изв. ТИНРО-центра*. — 1997. — Т. 120. — С. 37-43.
- Касьяненко Ю.И., Эпштейн Л.М., Гажга А.К. и др. // *Изв. ТИНРО-центра*. — 1999. — Т. 125. — С. 139-146.
- Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие/под ред. А.В. Караулова*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
- Лекарственные препараты в России: справочник*. — М.: АстраФармСервис, 2002.
- Пашук Л.К., Апрышко Г.Н., Трещалина Е.М. // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — №6. — С. 61-64.
- Патент СССР № 915446. Способ получения ДНК из молок рыб/Гаймула М.А., Кална В.Х., Микстайс У.Я., Эпштейн Л.М. — Опубл. 01.07.1991.
- Рыкова Е.Ю., Лактионов П.П., Власов В.В. // *Усп. совр. биол.* — 2001. — № 121. — С. 160-171.
- Серебряная Н.Б., Новик А.А. // *Медицинская иммунология*. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 27-34.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // *Клиническая медицина*. — 1996. — №8. — С. 7-13.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // *Иммунология*. — 2003. — № 24(34). — С. 196-203.
- Федянина Л.Н. // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2005. — № 4. — С. 73-76.
- Щегловитова О.Н., Миронченко Е.В., Романов Е.Ф. и др. // *Иммунология*. — 2005. — № 2. — С. 87-90.
- Электронный ресурс: <http://www.biomed.perm.ru>.
- Электронный ресурс: <http://www.bolnichka.ru>.
- Электронный ресурс: <http://www.pharmek.ru/info/htm>
- Электронный ресурс: <http://www.polidan.ru>.
- Levin A.A., Monteith D.K., Leeds J.M. et al. // *Handbook of Experimental Pharmacology 131: Antisense Research and Application/ed. by S. Crooke*. — New York: Springer-Verlag, 1998. — P. 169-215.
- Pak V.G., Sergeev I.V., Trofimov D. Yu. // *Russian journal of Immunology*. — 2004. — Vol. 9. — P. 20.
- Sparwasser T., Hultner L., Koch E.S. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 2368-2374.
- Stacey K.J., Sester D.P., Sweet M.J., Hume D.A. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2000. — Vol. 247. — P. 41-58.

Поступила в редакцию 19.06.2006.

VARIOUS NUCLEIC ACIDS-CONTAINING DRUGS AND DIETARY SUPPLEMENTS

L.N. Fedyanina, N.N. Besednova, L.M. Epstein, T.K. Kalenik, Yu.G. Blinov
Pacific State University of Economics, SBRAMS Research Institute of Microbiology and Epidemiology, Pacific Research Fishery Centre (Vladivostok)

Summary — The paper provides literature overview relating to biological and immunotropic activities of pharmacopeial drugs and dietary supplements containing nucleic acids of various origins. As reported, the DNA and RNA-based drugs (both pharmacopeial and dietary supplements) are very promising therapeutic and immunotropic agents. Further in-depth study into their immunotropic effects will depend on the necessity to identify their active onset and mechanism of action.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 9-12.