



Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства

Новые фармакологические мишени в лечении острого респираторного дистресс-синдрома и вирусных пневмоний

Каркищенко Владислав Николаевич

доктор медицинских наук, профессор
директор НЦБМТ ФМБА России

Москва 2020 г.



Коронавирусная инфекция COVID-19

COVID-19 («COronaVirus Disease 2019») – новая коронавирусная инфекция, вызываемая одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2.

Постановлением Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66 новый коронавирус SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с особо опасными инфекциями II группы патогенности (чума, холера, оспа), утвержденный Постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. №715.

COVID-19 характеризуется острым поражением легких, выраженным перепроизводством провоспалительных цитокинов («цитокиновым штормом») и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).

Результаты анализа 2000 летальных исходов от COVID-19 в г. Москве с 20 марта по 22 мая, выявили, что в 90% случаев смерть произошла вследствие развития острого респираторного-дистресс-синдрома (ОРДС). Таким образом, подавляющий вклад в смертность от COVID-19 вносит ОРДС.

Практическая медицина в настоящее время не имеет эффективных средств лечения ОРДС и существует огромная потребность в поиске новых подходов к решению этой проблемы.

В настоящем докладе представлены результаты исследований Научного Центра Биомедицинских Технологий (НЦБМТ) ФМБА России в области поиска новых фармакологических мишеней и терапевтических подходов к лечению ОРДС и поражений легких при COVID-19.



Краткое резюме к докладу

1. Разработаны две биологические модели фатального ОРДС с уровнем летальности 85-100% для оценки эффективности средств-кандидатов для лечения ОРДС при COVID-19.

2. Выдвинута оригинальная гипотеза о роли **периферической опиоидэргической системы** в регуляции воспалительного ответа («цитокинового шторма») при ОРДС.

3. Выбраны средства-кандидаты для тестирования на биологических моделях ОРДС.

4. Установлено, что в соответствии с выдвинутой гипотезой агонист периферических δ -опиоидных рецепторов подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») в терминах экспрессии мРНК и белка.

5. Установлено, что агонист δ -опиоидных рецепторов статистически повышал выживаемость животных с ОРДС до 95-100% по сравнению с 0-15% в контроле и препаратом сравнения тоцилизумаб.

6. Разработана фармацевтическая рецептура и технологические регламенты для лекарственного средства для ингаляционного введения на основе δ -агониста опиоидных рецепторов.

7. Выпущена опытная партия лекарственного средства для ингаляционного введения на основе δ -агониста опиоидных рецепторов.

8. Завершено открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности применения ингаляционного лекарственного средства на основе δ -агониста опиоидных рецепторов у пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19).

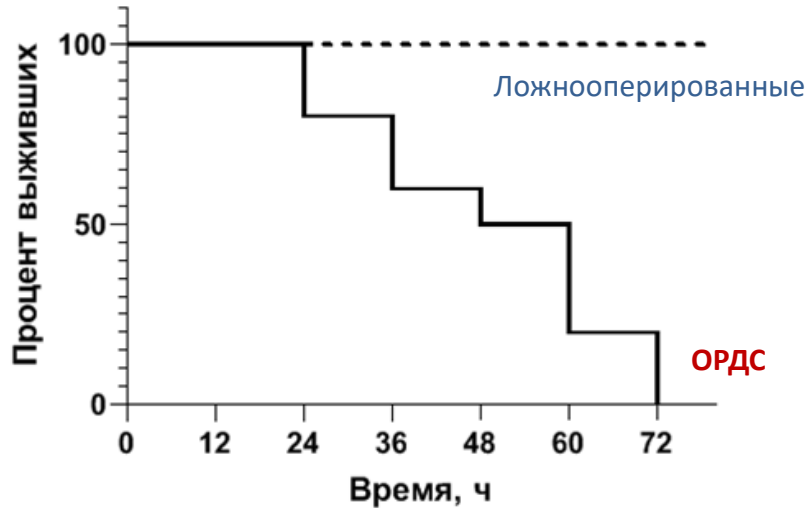
9. Результаты исследований опубликованы в журнале «Биомедицина» №4, 2020 г.

10. Подано 8 заявок на патент РФ, три из которых уже получили положительное решение о выдаче патентов РФ.



Модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) разработаны НЦБМТ ФМБА России

Модель А (летальность 100%)



Модель Б (летальность 85-90%)

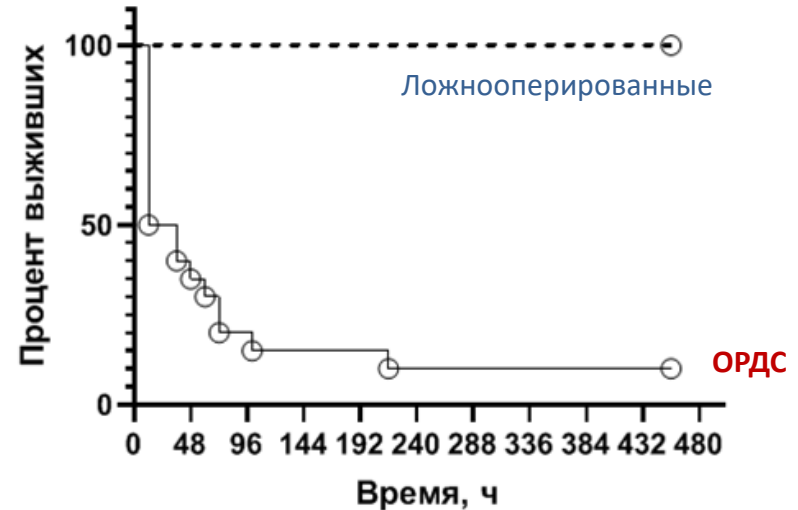
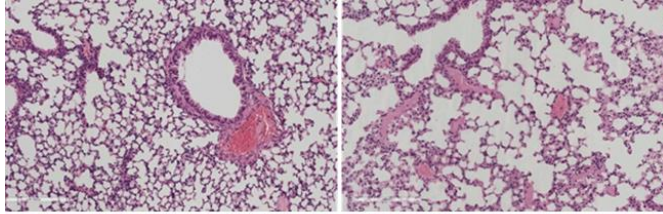


Рисунок 1. Кривые выживания Каплана-Мейера.



Модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) разработаны НЦБМТ ФМБА России

До ОРДС



ОРДС

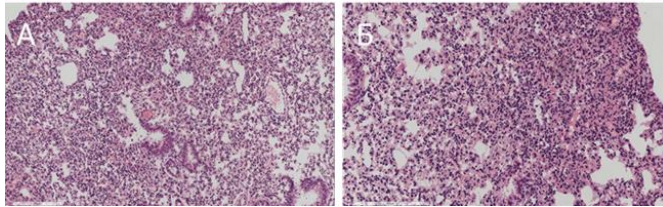


Рисунок 2. Диффузное поражение легких (модель Б). Гистологическое исследование строения лёгких животных до и через 72 часа после моделирования ОРДС (модель Б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. x200 мкм.

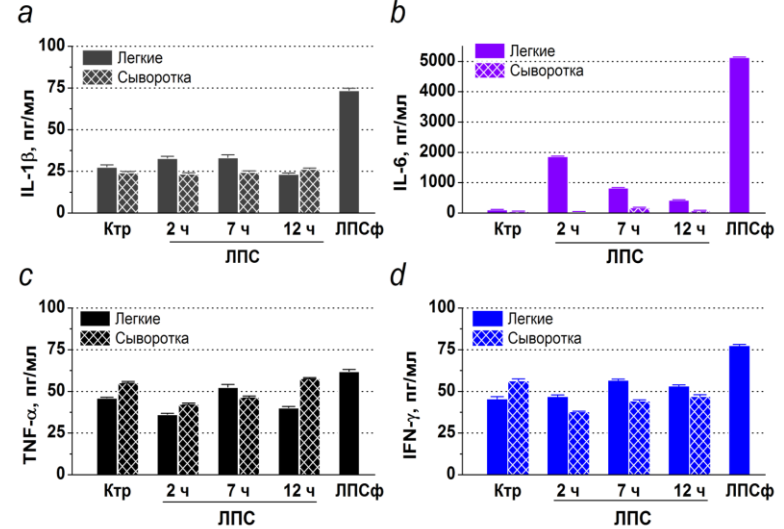


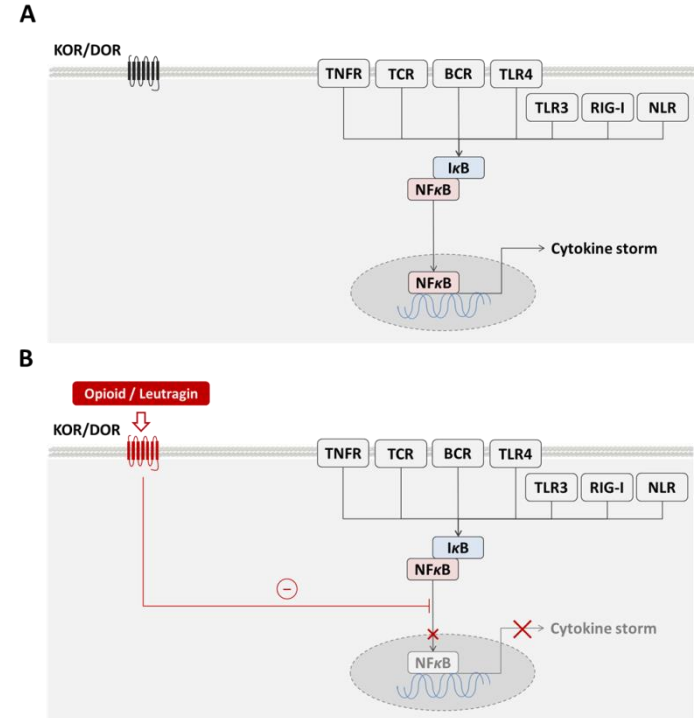
Рисунок 3. Перепроизводство провоспалительных цитокинов в легких животных с ОРДС (модель Б). ЛПС, уровни цитокинов в легких выживших животных; ЛПСф, уровни цитокинов в легких погибших животных.



Опиоидэргическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма»)

Накопленные с 1979 г. данные позволяют выдвинуть гипотезу, что периферическая опиоидная система может регулировать иммунную систему по механизму отрицательной обратной связи:

- Иммунные клетки экспрессируют δ - (DOR) и κ - (KOR) опиоидные рецепторы, причем их экспрессия повышается в воспаленной ткани.
- Иммунные клетки производят динорфин и его фрагменты с δ - и κ -опиоидной активностью, причем их продукция повышается в воспаленной ткани.
- Фрагменты динорфина ингибируют активацию ядерного фактора каппа В (NFkB), ответственного за транскрипцию цитокинов и других медиаторов «цитокинового шторма».
- Гипотетически, агонисты опиоидных рецепторов могут подавлять «цитокиновый шторм», возникающий при стимуляции рецепторов, распознающих молекулярные паттерны патогенов, в том числе РНК вирусов.



Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Скворцова В.И.
Биомедицина, 4:14-23 (2020).



Выбор агониста δ -опиоидных рецепторов для тестирования на моделях ОРДС

Гексапептид Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg это производное динарфина (1-6) с выраженной активностью периферического агониста δ -опиоидных рецепторов.

Гексапептид был разработан в ВКНЦ АМН СССР как средство лечения язвы желудка и острого панкреатита в 80-х годах прошлого века и уже более 30 лет разрешен к применению под названием даларгин, сначала в СССР, а позднее в России.



Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg был выбран для тестирования на биологических моделях ОРДС по следующим причинам:

- Агонист δ -опиоидных рецепторов
- Имеет отличный профиль безопасности
- Может быть быстро ре-позиционирован для применения по новому показанию
- Производится в России как препарат полного цикла
- Применяется для лечения острого панкреатита, при котором ОРДС является одним из основных летальных осложнений.



Результаты исследования агониста δ -опиоидной системы на биологических моделях ОРДС

Агонист дельта-опиоидных рецепторов: подавляет «цитокиновый шторм»)
в терминах экспрессии цитокинов при фатальном ОРДС

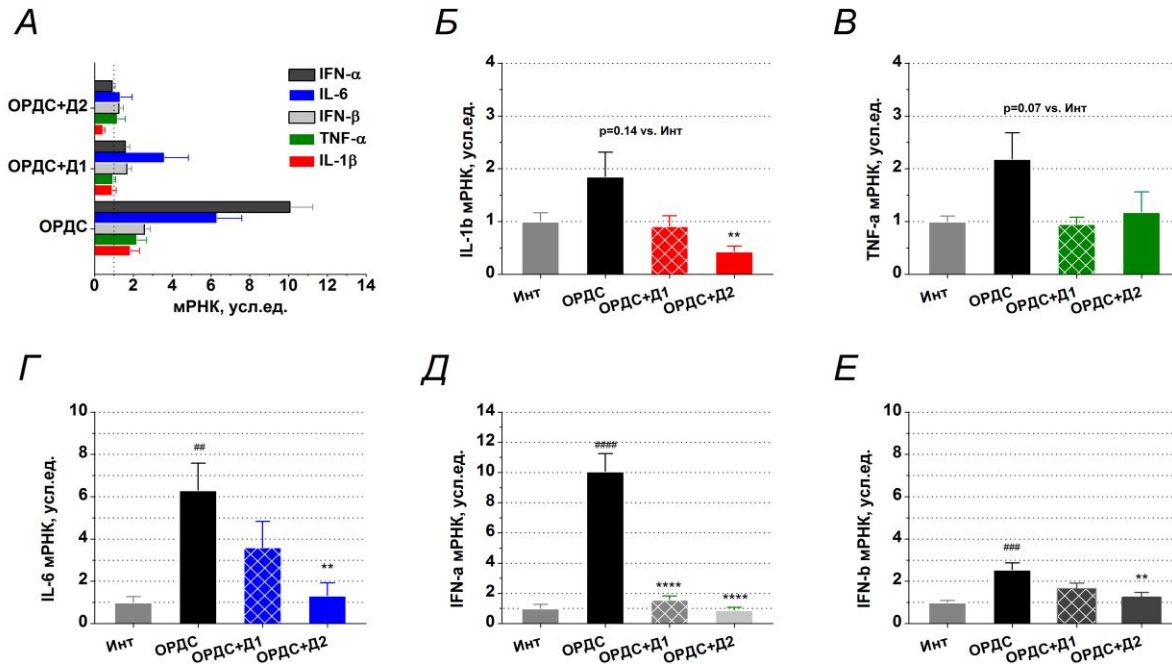
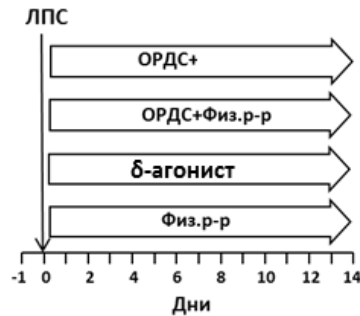


Рисунок 4. Лейтрагин подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов (мРНК) в легких животных с ОРДС. Д1 - инъекции, Д2 – ингаляции плюс инъекции δ -агониста.

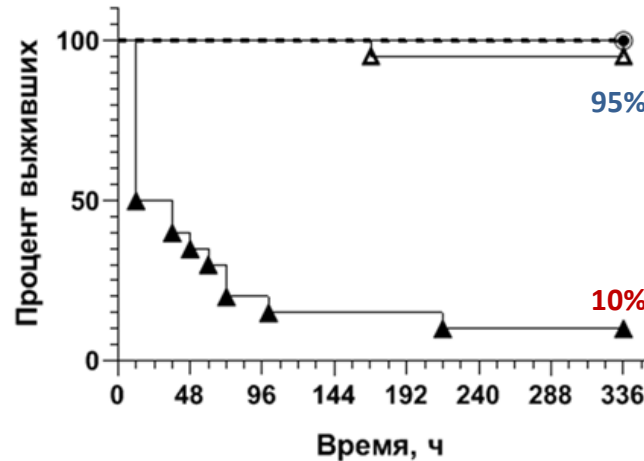


Режим лечения (введение после индукции ОРДС): агонист дельта-опиоидных рецепторов повышает выживаемость животных с 10% в контроле до 95% в опытной группе

А



Б



- Физ. р-р
- δ-агонист
- ▲ ОРДС+Физ.р-р
- △ ОРДС+ δ-агонист

Статистически значимая
разница между группами
(логранковый тест Мантеля-
Кокса, $p < 0,0001$)

Рисунок 5. Агонист δ-опиоидных рецепторов повышает выживаемость животных с ОРДС (модель Б) при введении в режиме лечения. А, схема введения препаратов; Б, кривые выживания Каплана-Мейера.

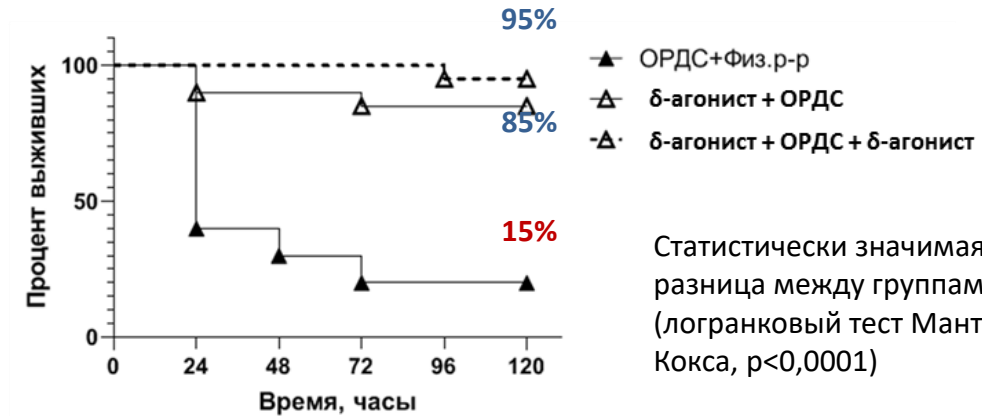


Режим профилактики (введение до индукции ОРДС): агонист дельта-опиоидных рецепторов повышает выживаемость животных с 15% в контроле до 85% в опытной группе

А



Б



Статистически значимая
разница между группами
(логранковый тест Мантеля-
Кокса, $p < 0,0001$)

Рисунок 6. Агонист δ -опиоидных рецепторов повышает выживаемость животных с ОРДС (модель Б) при введении в режиме профилактики. А, схема введения препаратов; Б, кривые выживания Каплана-Мейера.



Комбинация с легочным сурфактантом-БЛ: агонист дельта-опиоидных рецепторов повышает выживаемость животных с ОРДС до 100% против 25% в контроле

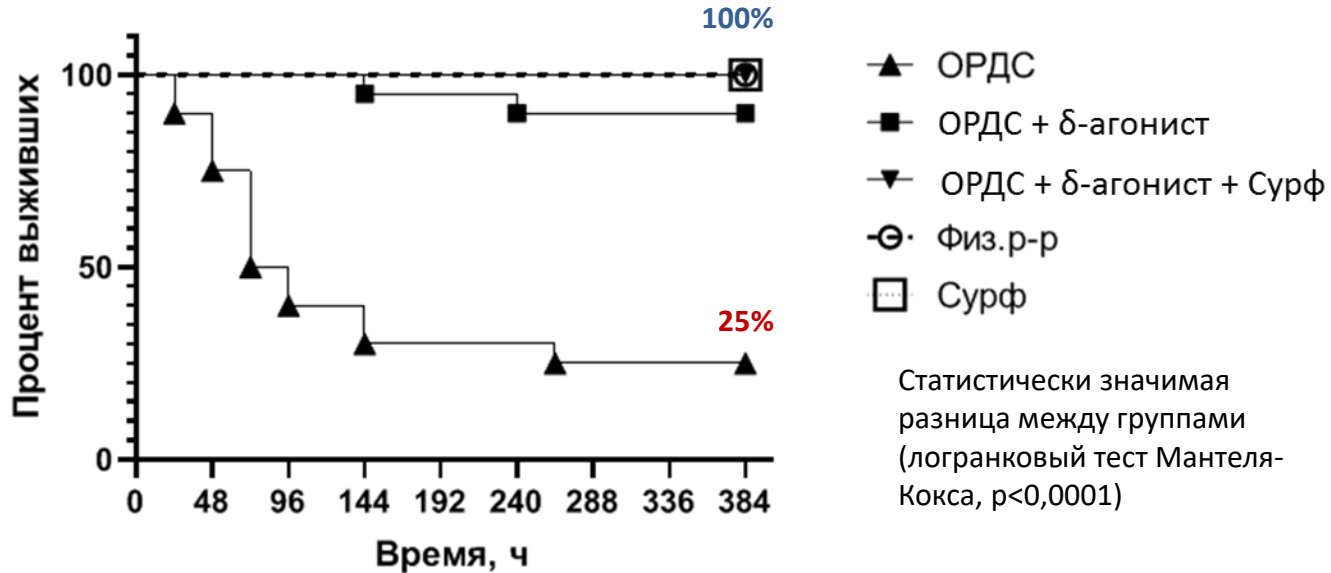


Рисунок 7. Эффект комбинации агониста δ -опиоидных рецепторов и легочного сурфактанта на выживаемость животных с ОРДС. Кривые выживания Каплана-Мейера.



Препарат сравнения тоцилизумаб: антагонист рецептора интерлейкина-6 не повышает выживаемость животных с ОРДС по сравнению с контролем

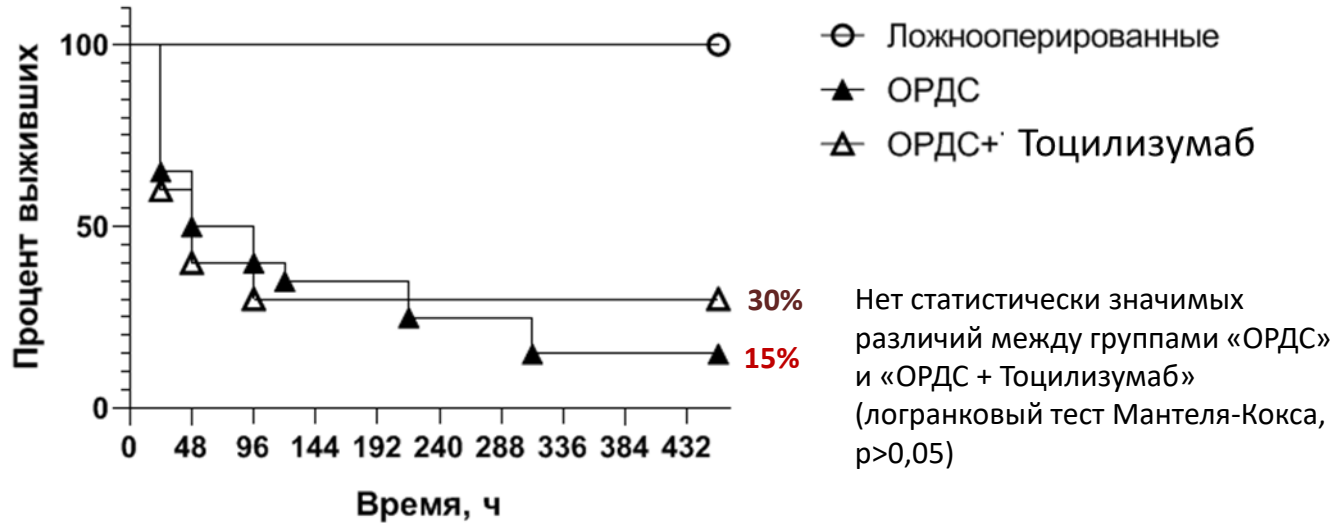


Рисунок 8. Тоцилизумаб не повышает выживаемость животных с ОРДС. Кривые выживания Каплана-Мейера.



Завершены клинические исследования лекарственного средства Лейтрагин (агониста δ -опиоидных рецепторов) у пациентов со средне-тяжелой формой пневмонии при COVID-19

Название исследования: Открытое рандомизированное исследование эффективности применения препарата Лейтрагин, производства ФГУП «НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, у пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19)

Исследуемый препарат: Лейтрагин, производства ФГУП «НПЦ «Фармзащита» ФМБА России.

Организатор исследования: ФГБУН НЦБМТ ФМБА России



Разработка фармацевтической рецептуры и выпуск опытной партии препарата для лечения вирусной пневмонии и ОРДС при COVID-19

- Разработана фармацевтическая рецептура ингаляционного лекарственного средства на основе δ -агониста опиоидных рецепторов Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg
- Выпущена опытная партия ингаляционного лекарственного средства на основе δ -агониста опиоидных рецепторов под торговым наименованием «Лейтрагин»

«Лейтрагин, раствор для ингаляционного введения 1 мг/мл»





Доклинические исследования агониста δ -опиоидных рецепторов в лечении ОРДС, острого поражения легких и «цитокинового шторма» опубликованы в журнале «Биомедицина»

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

БИОМЕДИЦИНА

ISSN 2076-5982 (print)

SCIENTIFIC JOURNAL
JOURNAL BIOMED

Том (Vol.) 16
2020 4



СОДЕРЖАНИЕ

■ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ

- В.Н. Каркшченко, И.А. Помыткин, В.П. Скворцова
Опикондэргическая система иммунных клеток: новая фармакологическая мишень в терапии «цитокинового шторма» 14

■ РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ

- И.А. Помыткин, В.Н. Каркшченко, Ю.В. Фокин, М.С. Нестеров, Н.В. Петрова
Модель фатального острого поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома 24

■ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОМЕДИЦИНЕ

- В.Н. Каркшченко, И.А. Помыткин, Н.В. Петрова, М.С. Нестеров, Р.А. Агелъшинов, Л.В. Зотова, Е.М. Колоскова, В.В. Слободенюк, В.П. Скворцова
Лейтрагин подавляет экспрессию цитокинов, включая интерлейкин-6, в модели «цитокинового шторма» у мышей линии C57BL/6Y с индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом 34

- В.Н. Каркшченко, И.А. Помыткин, М.Т. Гасанов, М.С. Нестеров, Ю.В. Фокин, Л.А. Таболякова, О.В. Алимкина, Д.В. Хвостов
Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения 44

- В.Н. Каркшченко, И.А. Помыткин, М.Т. Гасанов, О.П. Степанова, Р.А. Клёсов, Н.С. Огнева, Е.С. Савченко, В.П. Скворцова
Сочетанное применение лейтрагина и легочного сурфактанта-БП повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома 52

- В.Н. Каркшченко, И.А. Помыткин, Н.В. Петрова, С.В. Максименко, М.М. Скрипкина, А.Н. Левашова, С.Е. Деньгина
Эффекты тозилумаба, антагониста рецептора интерлейкина-6, на экспрессию цитокинов и выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома 60

■ НОВЫЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

- Ю.В. Фокин, Н.Н. Каркшченко, М.М. Борисова
Нейровизуализация фармако-ЭЭГ эффектов лейтрагина посредством нормированных электрограмм мозга кошек 71



Выводы, заключение и перспективы

1. Полученные результаты подтверждают сформулированную нами гипотезу о роли опиоидэргической системы иммунных клеток как фармакологической мишени в терапии ОРДС и острых поражениях легких.
2. Селективный агонист δ -опиоидных рецепторов Лейтрагин выявил высокую эффективность в подавлении «цитокинового шторма», повышении выживаемости животных в фатальных моделях ОРДС. Это доказывает ключевую роль опиоидэргической системы иммунных клеток в регуляции воспалительного ответа при острых поражениях легких.
3. Выполнены доклинические испытания ингаляционной лекарственной формы препарата Лейтрагин, включая исследования фармакокинетики и фармакодинамики.
4. Разработана фармацевтическая рецептура и технологические регламенты новой ингаляционной лекарственной формы препарата Лейтрагин.



5. Выпущена опытная партия ингаляционной лекарственной формы препарата Лейтрагин.
6. Завершены в соответствии с протоколом Минздрава России клинические испытания ингаляционной лекарственной формы препарата Лейтрагин у пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19).
7. Завершается подготовка регистрационного досье для представления в Минздрав России для регистрации Лейтрагина и его производства на мощностях Национальной иммунобиологической компании.
8. Полученные нами результаты открывают широкую перспективу для разработки средств лечения ОРДС путем разработки новых молекул, агонистов опиоидных рецепторов, а также путем ре-позиционирования уже имеющихся на рынке России препаратов.



Благодарю за внимание!

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства»

www.scbmt.ru