

К ВОПРОСУ О «ТОКСИЧНОСТИ» КАГОЦЕЛА

Мамлеев Раушан Нурович

доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО КГМУ, врач-клинический фармаколог ДРКБ МЗ РТ, Казань

Интерес к феномену интерференции, интерферону и его индукторам (интерфероногенам) имеет более чем полувековую историю. В СССР в 1973 г. академиком З.В. Ермолевой была опубликована статья, посвященная интерфероногенным свойствам тилорона, ранее синтезированному в США. Через 2 года тилорон был синтезирован и в СССР. Тилорон являлся первым эффективным пероральным низкомолекулярным индуктором интерферона; до настоящего времени продолжают исследования, посвященные эффектам как его самого, так и индуцированного им интерферона. Знаковым в судьбе тилорона стал 1980 г., когда американскими офтальмологами были опубликованы данные о тилорон-индуцированных ретино- и кератопатиях, выявленных как у ряда пациентов, так и у экспериментальных животных. Этот аспект стал причиной, по которой тилорон не зарегистрирован FDA как лекарственное средство. В то же время это послужило поводом для дополнительных исследований низкомолекулярных интерфероногенов с позиции их проникновения через гистогематические барьеры: в ряде случаев эти эффекты были желательны (в частности проникновение тилорона и циклоферона через гематоэнцефалический барьер и индуцирование интерфероногенеза в клетках нейроглии и нейронах мозга привлекательны для лечения нейроинфекций), но в других ситуациях (проникновение тилорона через гематоофтальмический барьер и упомянутая офтальмотоксичность, преодоление гемато-тиреоидного барьера циклофероном) становились актуальными нежелательными и нежелательными эффектами низкомолекулярных индукторов интерферона.

На повестку дня встал вопрос о необходимости синтеза и исследования высокомолекулярных индукторов интерферона, имеющих интерфероногенную активность, сопоставимую с низкомолекулярными препаратами, но в отличие от них лишенных побочных эффектов, обусловленных проникновением через гистогематические барьеры. Объектом научного интереса российских ученых стал природный полифенол госсипол — пигмент хлопчатника, открытый около 130 лет назад; за этот период была детально изучена его фармакология. Высокая реакционная способность госсипола обусловлена наличием шести фенольно-гидроксильных групп и двух альдегидных групп, при этом фенольные группы обеспечивают высокие интерфероногенность и антиоксидантную активность, а альдегидные — нежелательные (в т.ч. токсические) эффекты. Таким образом, решение задачи создания эффективного и нетоксичного препарата лежало в плоскости «нейтрализации» именно альдегидных групп, что и было успешно решено ковалентным соединением последних с карбоксиметилцеллюло-

лозой — макромолекулой, традиционно применяемой в пищевой и медицинской промышленности (входит в Codex Alimentarius). Полученный сополимер, получивший название Кагоцел®, является высокомолекулярным соединением, в силу чего он практически не проникает через гистогематические барьеры, в частности через гемато-тестикулярный. Этим он принципиально отличается от свободного госсипола, который ранее исследовался в качестве мужского контрацептивного агента (при ежедневном приеме от 1,5 мес. до года), блокирующего формирование сперматозоидов. Необратимая модификация вступивших в ковалентную связь альдегидных групп при сохранении высокой активности фенольных групп обеспечила высокую интерфероногенность Кагоцела. Как полимерное лекарство Кагоцел реализует свои эффекты в значительной мере за счет воздействия на иммунные механизмы слизистой ЖКТ (мукозальный иммунитет). Кагоцел взаимодействует с иммунocyтaми слизистой ЖКТ, в которой сосредоточено около 70% иммунокомпетентных клеток тела человека. Последующие экспериментальные и клинические исследования позволили установить высокую эффективность препарата, обусловленную способностью стимулировать и восстанавливать синтез собственных интерферонов в условиях иммуносупрессивного действия различных по природе вирусов. Эта особенность обеспечивает универсальность действия — способность подавлять развитие разных вирусов — возбудителей многочисленных ОРВИ, гриппа и герпеса. Также была отмечена длительная (до пяти суток) динамика индукции интерферона, что позволило ограничить схемы профилактического приема Кагоцела до двух дней в неделю.

Создание высокоэффективных лекарств путем химической модификации молекул с токсическими свойствами — одно из широко используемых направлений в фармакологии. Примером может являться получение Huber в 1867 г. никотиновой кислоты путем окисления никотина хромовой кислотой. Много позже она стала известна как ниацин, витамин PP, вещество с большим количеством физиологических эффектов (в т.ч. противопеллагрическим, гиполипидемическим), а ее производные (никотинамид, никетамид) — препараты с собственной терапевтической активностью. Никого не смущает формальное «родство» никотина и никотиновой кислоты, абсолютно различных по своим эффектам веществ. Понимание того, что Госсипол и Кагоцел также являются разными препаратами, что Кагоцел синтезировался как эффективное и нетоксичное соединение, поможет читателю понять необоснованность неоправданных обвинений и инсинуаций в этой области.