

УДК 615.281.8:615.375:578.834:616-092.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.7.2022.1534>

Козловський М.М.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ефективність імуномодулятора тималіну при експериментальній коронавірусній інфекції

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2022;18(7):62-64. doi: 10.22141/2224-0586.18.7.2022.1534

Резюме. Ситуація з пандемією COVID-19 у світі до сьогодні залишається напруженою. Особливості її збудників спричиняють невисоку ефективність застосування наявних специфічних етіотропних препаратів, що зумовлює необхідність пошуку нових активних засобів боротьби з цією небезпечною інфекційною недугою. Оскільки при COVID-19 значною мірою порушується функція Т-клітинного імунітету, доцільно з'ясувати вплив корекції цієї ланки імунної відповіді на перебіг коронавірусної інфекції. З цією метою було проведено скринінгове дослідження щодо визначення ефективності препарату тимусу тималіну в експерименті на лабораторних мишах, інфікованих вірусом гепатиту мишей, що належить до тієї ж підгрупи коронавірусів, до якої входить і збудник пандемії COVID-19 вірус SARS-CoV-2. Встановлено, що досліджуваний препарат викликав вірогідний захист інфікованих мишей на рівні 45,0–60,0 % порівняно з контролем та збільшував середню тривалість життя піддослідних тварин на 2,6–5,6 дня порівняно з контролем, що у відсотковому відношенні становить 51–110 %. Отримані результати можуть бути підставою для проведення регламентованих клінічних випробувань з метою застосування даного офіційного лікарського засобу у клінічній практиці для профілактики і лікування коронавірусних інфекцій людей, у тому числі COVID-19.

Ключові слова: коронавірус SARS-CoV-2; тималін; протівірусна ефективність

Вступ

Ситуація з пандемією COVID-19 у світі до сьогодні залишається напруженою. Складність боротьби з цією коронавірусною хворобою пов'язана як з особливостями її збудників (головні — значна антигенна мінливість, цикл репродукції), так і з особливостями постінфекційного та поствакцинального імунітету щодо цієї інфекції (виникнення патологічного «цитокінового шторму», гіперзапальних реакцій організму), через що застосування наявних на сьогодні вакцин, імуноглобулінів, індукторів інтерферону, імунотропних та протівірусних препаратів не дає належного протієфекційного ефекту [1, 2]. Усе вищенаведене зумовлює необхідність пошуку нових активних засобів боротьби з цією небезпечною інфекційною недугою.

У зв'язку з цим слід відзначити важливу захисну роль при COVID-19 Т-клітинної ланки системи імунітету, функція якої в результаті дії коронавірусу значною мірою порушена [3, 4]. Отже, цілком доцільним

є з'ясувати вплив корекції цієї ланки імунної відповіді на перебіг коронавірусної інфекції шляхом застосування відповідних імунотропних засобів. Одним із таких засобів є широкодоступний офіційний препарат тимусу тималін, який регулює кількість і співвідношення Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій, стимулює реакції клітинного імунітету, посилює фагоцитоз [5, 6].

Мета дослідження: з'ясувати в тесті первинного скринінгу здатність препарату тималіну впливати на перебіг коронавірусної інфекції в експерименті на лабораторних мишах.

Матеріали та методи

Для створення експериментальної моделі коронавірусної інфекції було використано вірус гепатиту мишей, штамп Міщеріна, отриманий 1986 року в Інституті вірусології ім. Д.Й. Івановського АМН СРСР, який за своїми специфічними характеристиками належить

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Козловський М.М., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: Kozlovsky M.M., Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Таблиця 1. Вплив застосування препарату тималіну на резистентність мишей щодо коронавірусу гепатиту мишей

Препарат	Доза (мг/кг)	Схеми введення, години до (–) і після (+) інфікування	Виживання, %	Захист, %	P	Середня тривалість життя (дні)
Тималін	0,05	–24, +24, +96	75,0	45,0	> 0,001	7,7
	0,01	–24, +24, +96	90,0	60,0	> 0,001	10,7
Контроль вірусу*		30 ЛД ₅₀	30,0	–	–	5,1

Примітки: P — коефіцієнт вірогідності; * — контрольним тваринам внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин в об'ємі 0,2 мл.

до тієї ж підгрупи коронавірусів (рід *Betacoronavirus*), до якої входить і збудник тяжкого гострого респіраторного синдрому, що викликав епідемію у 2002–2003 рр., — SARS-CoV і, відповідно, збудник пандемії COVID-19 — вірус SARS-CoV-2 (Львов Д.К., 2008; Гудзь С.П. та ін., 2018) [7, 8]. Білих нелінійних лабораторних мишей та мишей лінії СВА масою 12–14 г, вирощених у віварію ЛНМУ ім. Данила Галицького, інфікували вказаним вірусом внутрішньоочеревинно в дозі 15 ЛД₅₀/0,2 мл.

Препарат тималін (виробництва ПрАТ «Біофарма», Україна) вводили тваринам триразово з лікувально-профілактичною метою (за 24 години до інфікування та 24 і 96 годин після нього) внутрішньоочеревинно за 2 схемами: у дозі 0,05 мг/кг і 0,01 мг/кг, в обох випадках в об'ємі 0,2 мл, використовуючи для розведення стерильний фізіологічний розчин. Контрольним мишам вводили аналогічним чином фізіологічний розчин. На кожну експериментальну умову використовували по 20 мишей, за якими спостерігали впродовж 14 днів.

Усі тварини утримувались на стандартному харчовому раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм (Кожем'якін Ю.М. та ін., 2002), національних загальних етичних принципів досліджень на тваринах (Україна, 2001) і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985) [9].

Дослідження проводили згідно з вимогами і методами, рекомендованими для оцінки ефективності протівірусних препаратів (Чижев Н.П. та ін., 1988) [10].

Ефективність тималіну оцінювали за ступенем захисту (у відсотках), що визначали як різницю у виживанні між дослідною та контрольною групами, а також за показником середньої тривалості життя піддослідних тварин порівняно з контрольними. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за методом Фішера — Стюдента (Лакін Г.Ф., 1980) [11, 12].

Результати та обговорення

Отримані результати дослідження наведені в табл. 1. Із її даних випливає, що досліджуваний імуномодулятор тималін має виражену протективну дію щодо вищевказаного коронавірусу гепатиту мишей. Так, цей препарат при триразовому застосуванні в дозі 0,05 мг на 1 кг маси миші викликав значний захист інфікованих тварин при високому ступені вірогідності ($P < 0,001$) на рівні 45,0 % порівняно з контролем. При

аналогічній схемі введення тималіну у меншій у 5 разів дозі (0,01 мг/кг) ефективність засобу була навіть вищою і становила 60 % захисту.

На високу вірогідну протикоронавірусну ефективність досліджуваного імуномодулюючого засобу вказують і показники середньої тривалості життя (СТЖ) піддослідних тварин. Так, при використанні дози 0,05 мг/кг СТЖ цієї групи мишей становила 7,7 дня, що на 2,6 дня вище від аналогічного показника контрольних тварин (5,1 дня) і у відсотковому відношенні становить 51 %. Уведення меншої дози 0,01 мг/кг викликало зростання тривалості життя мишей до 10,7 дня, що перевищувало СТЖ у контролі на 5,6 дня, тобто життя цих мишей виявилось тривалішим на 110 %.

Отримані початкові результати вивчення тималіну вказують на вагому залежність протикоронавірусної активності досліджуваного засобу від його дози, що слід мати на увазі при подальшому розширеному дослідженні тималіну для всебічного визначення його протикоронавірусної ефективності з використанням більшого діапазону часових і дозових параметрів у схемах застосування даного препарату.

Висновки

Проведене скринінгове дослідження в експерименті на лабораторних мишах свідчить про виражену протикоронавірусну ефективність імуномодулюючого засобу тималіну щодо тест-коронавірусу гепатиту мишей. Отримані результати можуть бути підставою для проведення подальших доклінічних і клінічних випробувань цього лікарського препарату з метою застосування його у клінічній практиці для лікування та екстреної профілактики коронавірусних інфекцій людей, у тому числі COVID-19.

Отримані експериментальні дані дають підставу також для проведення подібних досліджень з використанням інших імуномодулюючих тимічних препаратів (у тому числі тактивіну, тимотропіну, вілозену, тимогену), що, цілком імовірно, дасть можливість виявити нові засоби з вищими протикоронавірусними властивостями, розширить спектр високоактивних препаратів для комплексної протидії сучасній глобальній коронавірусній інфекції.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Parums DV. Editorial: The 2022 World Health Organization (WHO) Priority Recommendations and Response to the Omicron Variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2. *Med Sci Monit.* 2022 Feb 1;28:e936199. doi:10.12659/MSM.936199.
2. Mohiuddin M, Kasahara K. Investigating the aggressiveness of the COVID-19 Omicron variant and suggestions for possible treatment options. *Respir Med.* 2022 Jan;191:106716. doi:10.1016/j.rmed.2021.106716.
3. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):186-193. doi:10.1038/s41590-021-01122-w.
4. Toor SM, Saleh R, Sasidharan Nair V, Taha RZ, Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology.* 2021 Jan;162(1):30-43. doi:10.1111/imm.13262.
5. Korsun'ska OI, Nefodov OO. Immunotropni preparaty u roboti likarja zagal'noi' praktyky: farmakoterapevtychnyj dovidnyk [Immunotropic drugs in the work of a general practitioner: a pharmacotherapeutic guide]. Dnipro: Litograf; 2015. 203 p. (in Ukrainian).
6. Belovol AN, Kniaz'kova II. Immunomodulators: pharmacological action and clinical application. *Provizor.* 2008;(4). (in Russian).
7. L'vov DK, editor. *Meditsinskaia virusologija: rukovodstvo [Medical virology: a manual]*. Moscow: MIA; 2008. 656 p. (in Russian).
8. Gudž' SP, Peretjatko TB, Galushka AA. *Virusologija: pidruchnyk [Virology: a textbook]*. Lviv: Ivan Franko National University of Lviv; 2018. 536 p. (in Ukrainian).
9. Kozhemjakyn JuM, Hromov OS, Filonenko MA, Sajretidinova GA. *Naukovo-praktychni rekomendacii' z utrymannja laboratornyh tvaryn ta robit iz nymy [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]*. Kyiv; 2002. 155 p. (in Ukrainian).
10. Chizhov NP, Ershov FI, Indulen MK. *Osnovy eksperimental'noi khimioterapii virusnykh infektsii [Fundamentals of experimental chemotherapy of viral infections]*. Riga: Zinatne; 1988. 171 p. (in Russian).
11. Pshenichnov VA, Semenov BF, Zezerov EG. *Standartizatsiia metodov virusologicheskikh issledovanii [Standardization of virological research methods]*. Moscow: Meditsina; 1974. 168 p. (in Russian).
12. Lakin GF. Comparison of sample shares. In: Lakin GF. *Biometriia: uchebnoe posobie [Biometrics: a study guide]*. Moscow: Vysshaia shkola; 1980. 104-107 pp. (in Russian).

Отримано/Received 01.11.2022

Рецензовано/Revised 07.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.11.2022 ■

M.M. Kozlovsky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Effectiveness of the immunomodulator thymalin in experimental coronavirus infection

Abstract. The situation with the COVID-19 pandemic in the world is still tense. Due to the peculiarities of its pathogens, there is a low efficiency in the use of available specific etiotropic drugs, which leads to the need to search for new active means of combating this dangerous infectious disease. Since the function of T-cell immunity is significantly impaired in COVID-19, it is advisable to find out the effect of correcting this part of the immune response on the course of coronavirus infection. For this purpose, a screening study was conducted to determine the effectiveness of the thymus preparation thymalin in an experiment on laboratory mice infected with murine hepatitis virus, which belongs to the same subgroup

of coronaviruses that includes SARS-CoV-2, the causative agent of the COVID-19 pandemic. It was found that the study drug significantly protected infected mice at the level of 45.0–60.0 % compared to the controls and increased the average life expectancy of the test animals by 2.6–5.6 days compared to the control group, which in percentage terms is 51–110 %. The results obtained can serve as the basis for conducting regulated clinical trials with the aim of using this official medicinal product in clinical practice for the prevention and treatment of coronavirus infections in humans, including COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2; thymalin; antiviral effectiveness