



О.С. Шальмін, О.М. Разнатовська, Р.М. Ясінський
Запорізький державний медичний університет

Можливості корекції імунологічних порушень препаратом глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та світовий досвід його застосування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень

Наведено огляд літератури щодо можливостей корекції імунологічних порушень препаратом глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та світовий досвід його застосування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

Ключові слова

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, імунологічні порушення, хіміорезистентний туберкульоз легень.

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію — російський препарат, єдиний зареєстрований представник нового класу лікарських засобів (IDR, innate defense regulators — регулятори захисних систем організму), який широко застосовують у фтизіатрії як імуномодулятор, гемостимулятор, токсикомодифікувальний препарат у хворих на туберкульоз як зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП), так і з хіміорезистентними штамми МБТ [1–3, 6, 8–11, 16, 20–23].

Головними імунофізіологічними властивостями препарату є активація системи фагоцитозу, нормалізація рівня нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів у периферичній крові та функціональної можливості тканинних макрофагів, посилення кістково-мозкового кровотворення (еритропоез, лейкопоез, гранулоцито-моноцитопоез), ініціація дії системи цитокінів (інтерлейкінів: ІЛ-1 β , ІД-2, ІЛ-6, інтерферонів (ІФН- γ), фактора некрозу пухлин (ФНП)- α) [5, 14, 15, 24, 26].

Стимулювальна дія препарату на функції моноцитів/макрофагів здійснюється через процеси зв'язування, розпізнавання і представлення ан-

тигенного матеріалу; секрецію гуморальних чинників, які нормалізують розвиток локальних і системних нейроімуноендокринних реакцій при хронічному запаленні; мобілізацію заліза та усунення дефіциту його перерозподілу [20]. Нормалізувальний вплив препарату на реакції клітинної регуляції, доставку в клітини кисню, інтенсивність окисного метаболізму в клітинах і пов'язаних з ним реакцій у поєднанні з надходженням пластичного матеріалу (амінокислот) сприяє підвищенню резистентності нормоцитів до ендогенних мікробних токсинів, компонентів хіміотерапії, кращій її переносимості і швидшому досягненню лікувального ефекту в онкологічній практиці [12, 17, 18]. Стимулювальна дія препарату на механізми екзоцитозу сприяє звільненню клітин від чужорідних чинників, зокрема внутрішньоклітинних збудників інфекційних захворювань.

Як прямо, так і опосередковано глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію стимулює активність ферментів 2-ї фази детоксикації ксенобіотиків, дія яких спрямована на нормалізацію окисно-відновного балансу та антиоксидантний захист, нейтралізацію ксенобіотиків, і активує механізми мембранного транспорту різних сполук, зокрема токсинів, що сприяє звільненню від них клітин [23].

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію бере участь в ініціації системи цитокінів — ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІФН- γ , ФНП- α та еритропоетину, сприяє ініціації ефектів ІЛ-2 через індукцію експресії рецепторів ІЛ-2Ra та ІЛ-2Kb [5, 11]. Цей препарат зменшує пошкодження макрофагів та сприяє збереженню їх фагоцитарної активності в легеневій тканині. Внаслідок його прийому збільшується кількість зрілих Т-лімфоцитів, Т-хелперів (Th), їх функціональна активність, рівень продукції ІЛ-2, індукованого ФГА [2, 3, 9].

Імуноделювальну ефективність глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію експериментально підтверджено у дослідженнях апоптоз-регулюючих механізмів, у моделях радіаційного та хімічного імунодефіцитних станів, а також у клініко-експериментальних дослідженнях при лікуванні хворих [11, 14].

Механізм протипухлинної активності глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію реалізується через індуковані ним регуляторні сигнали, які взаємодіють та доповнюють один одного, пригнічують мітотичну активність трансформованих клітин та призводять до їх апоптозу. Препарат сприяє диференціюванню пре-Т лімфоцитів (маркер Thy-1 антиген) кісткового мозку, активує проліферацію та диференціювання CD34⁺ клітин нормальної гемопоетичної тканини і запускає апоптоз-індуковані механізми в активно-проліферуючих клітинах при лейкозах [24, 26].

Отже, глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію має такі імунологічні властивості:

- високу тропність до клітин центральних органів імунітету і системи лімфоїдної тканини, посилення процесів еритропоезу, лімфопоезу і гранулоцито-моноцитопоезу;
- активацію проліферації та диференціювання переважно Т-лімфоцитів в умовах імуносупресії з нормалізацією рівня CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺/56⁺ та CD25⁺-клітин;
- активацію системи фагоцитозу в умовах наявності імунодефіциту;
- ініціацію дії системи цитокінів.

При дії на генетично непошкоджені клітини в організмі глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію сприяє каскаду внутрішньоклітинних протеїназ, проліферації та відновленню чутливості клітин до впливу гуморальних чинників, мобілізує ферменти, пов'язані з обміном глутатіону [4, 24]. У разі генетично пошкоджених клітин запускається механізм апоптозу під дією чинників регуляції клітинного поділу. Апоптоз реалізується як за рахунок збільшення періоду напівропаду білка p53, так і через дію на каскад фосфопротеїназ у реакціях внутрішньоклітинного фосфорилування білків [12, 14, 24, 25].

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію впливає на Ras-сигнальний шлях (механізм передачі сигналів з цитокінових рецепторів) каскаду внутрішньоклітинних реакцій фосфорилування білків, які запускають процес проліферації. Особливістю Ras-сигнального шляху є різноспрямованість його активації. В нормальних клітинах активуються проліферація та диференціювання, у злоякісно перетворених — зростає готовність до апоптозної гибелі. Це зумовлено тим, що у кінці Ras-сигнального шляху фосфокіназні реакції відбуваються у кількох напрямках. У нормальних клітинах напрям проліферації переважає, тоді як у генетично пошкоджених — апоптоз [4, 7, 14, 24]. Унаслідок того, що глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію поліпшує стан генетично здорових клітин та елімінує дефектні, підвищується резистентність організму до екстремальної дії хімічної, фізичної та біологічної природи [8, 18].

Реалізація ефекту багатьох цитокінів відбувається саме через активацію Ras-сигнального шляху, а глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію забезпечує функціональну стабільність активації цього шляху, а отже, адекватну імунокорекцію [6, 14, 24]. Здатність препарату збільшувати фракцію рецепторів цитокінів з внутрішньою активністю зумовлює його цитокіноподібну дію [4, 9].

Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію належить до метаболічних імунокоректорів завдяки наявності амінокислот, які транспортуються в уражені клітини. Такий варіант імунокорекції спричиняє не «налагодження», а підтримку адаптивних перебудов внутрішньоклітинного обміну лімфоцитів [26]. Різноманітність внутрішньоклітинних регуляторних ефектів глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію зумовлює доцільність його призначення при гострих та хронічних захворюваннях, головними патогенетичними чинниками яких є гіпоксія, цитоліз та порушення співвідношення процесів проліферації та диференціювання клітин [1, 15, 19].

Установлено, що глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію відновлює фізіологічно адекватну функціональну активність [21, 22]:

- позаклітинних біорегуляторів пептидної природи;
- мембранних транспортерів через стимулювання процесів екзоцитозу з везикул макрофагів з внутрішньоклітинно паразитуючими МБТ. Препарат робить їх доступними для дії ПТП, а змінюючи активність мембранних транспортерів лікарської стійкості, він сприяє підвищенню ефективності засобів антимікобактеріальної хіміотерапії;
- поверхнево-клітинних рецепторів;

- імунокомпетентних клітин, що сприяє нормалізації співвідношення лімфоцитів Th 1 і 2 типу, з усуненням переважаючого Th 2 типу — одного із провідних чинників хронізації туберкульозного процесу;
- макрофагів, підвищуючи активність лізосомальних ферментів, утворення активних форм кисню (АФК), синтез цитокінів, поглинання та знищення МБТ.

Призначення глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію обмежує розвиток і функціонування механізмів стійкості до ліків МБТ, оскільки препарат є чинником негативної регуляції процесів індукованого мутагенезу, запобігаючи зниженню здатності до утворення і відбору хіміорезистентних штамів МБТ при використанні засобів антимікобактеріальної хіміотерапії туберкульозу. Препарат пригнічує індукований мутагенез і механізми передачі мутаційних змін дочірнім клітинам [4, 20].

Зменшення токсичності ПТП при прийомі глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію пояснюється такими механізмами [23]:

- рецептор-опосередкованою стимуляцією синтезу ферментів детоксикації (гемооксигенази-1, глутатіон-S-трансферази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) в гепатоцитах, що сприяє нейтралізації і виведенню токсичних продуктів;
- відновленням редокс-регуляції метаболічних процесів у клітинах печінки;
- прискоренням репаративних процесів у печінці.

За даними літератури [3, 13, 16, 21–23], зазначені механізми сприяють підвищенню ефективності антимікобактеріальної хіміотерапії, скороченню тривалості розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін у легенях, позитивно впливає на динаміку розвитку туберкульозного запалення. Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію зменшує вираженість ексудативного компонента і поширеність специфічного процесу у легенях, посилює обмежуючі реакції в гранульомах печінки [23].

Дослідженнями А.О. Аветисяна (2003) [1] встановлено, що застосування глутаміл-цистеї-

ніл-гліцин динатрію для профілактики післяопераційних ускладнень у хворих на хіміорезистентний фіброзно-кавернозний туберкульоз сприяло поліпшенню загального стану хворих, зменшенню частоти післяопераційних ускладнень.

За даними Б.Е. Кноринг та співавт. (2002) [10], використання в комплексному лікуванні фіброзно-кавернозного туберкульозу глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію сприяло збільшенню кількості зрілих Т-лімфоцитів, Th, підвищувало їх функціональну активність та рівень продукції ІЛ-2. Ефективність лікування залежала від поширеності туберкульозного процесу у легенях: що менш поширеним був процес, то кращими були результати [5].

Установлено, що глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію зменшує ризик пошкодження макрофагів і сприяє збереженню їх фагоцитарної активності. Так, М.В. Синіцин (2007) [20] вказує на те, що цей препарат у комбінації з основними ПТП у 10 разів підвищував антимікробний ефект ізоніазиду (H) та у 5 разів — рифампіцину (R). За наявності резистентності до комбінації HRS при додаванні глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію антимікробний ефект комбінації цикloserин-рифабутін (CsRb) зростав утричі, а Cs-Протіонамід (CsPt) — у 5 разів. Це сприяло підвищенню ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, про що свідчило скорочення тривалості лікування, зменшення частоти виникнення побічних реакцій на ПТП, швидше припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях.

Таким чином, глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію — це препарат вибору для потенціювання антибактеріального ефекту ПТП, подолання лікарської стійкості МБТ, зменшення токсичних ускладнень антимікобактеріальної хіміотерапії та стимуляції репаративних процесів.

Дані про вплив імуномодулятора глутамін-цистеїніл-гліцин динатрію на цитокіновий профіль у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень відсутні, тому це стало метою наших подальших наукових досліджень.

Список літератури

1. Аветисян А.О. Профилактика специфических послеоперационных осложнений у больных лекарственно-резистентным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением препарата Глутоксим: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2003.— 22 с.
2. Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Василенко К.П., Бурова Е.Б. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом глутоксим // Первый Всерос. науч. форум «Инновационные технологии медицины XXI века»: сб. тез.— М., 2005.— С. 405–407.
3. Баласаниянц Г.С., Суханов Д.С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях // Тер. архив.— 2011.— № 8.— С. 21–24.
4. Богущ Т.А. и др. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp // Антибиотики и химиотерапия.— 2010.— № 55 (5–6).— С. 56–61.
5. Васильева С.Н. Экспериментальное обоснование использования глутоксима в качестве средства сопровождения этиотропной терапии генерализованного туберкулеза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2004.— 24 с.
6. Васильева С.Н. и др. О перспективах использования во фтизиатрии нового класса лекарственных средств — тиопоэтинов // Большой целевой журнал о туберкулезе.— 2001.— № 3–14.— С. 51.
7. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Модификаторы биологического ответа // Современные иммуномодуляторы для клинического применения: руководство для врачей.— СПб: Политехника, 2001.— С. 180–187.
8. Елькин А.В., Репин Ю.М., Левашев Ю.Н. Хирургическое лечение послеоперационных рецидивов туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза.— 2004.— № 2.— С. 28–32.
9. Ионова О.Г., Хокканен В.М., Соловьева М.В. Эффективность Глутоксима при экспериментальном туберкулезе глаз в зависимости от способа введения // Туберкулез сегодня: Мат. 7-го Рос. съезда фтизиатров.— М.: Бином, 2003.— С. 332.
10. Кноринг Б.Е. и др. Предоперационная иммунокоррекция Глутоксимом при ФКТ легких // 12-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания.— М., 2002.— С. 228.
11. Кожемякин Л.А., Балазовский М.Б. Глутамед (МФ) — метаболический иммуномодулятор и гемопоэтический фактор // 5-й Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: сб. тез.— М., 1996.— 576 с.
12. Кожемякин Л.А., Смирнов А.И., Зайдинер Б.М. О роли Глутоксима в паллиативной терапии онкологических больных // Известия ВУЗов, Северо-Кавказский регион. Естественные науки.— 2000.— № 4.— С. 82.
13. Минаева Л.В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2007.— 22 с.
14. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И., Коненков В.И. Химически чистые и синтезированные иммуномодуляторы. Глутоксим // Профилактическая иммунология.— М.— Тверь: Триада, 2004.— С. 272–278.
15. Можокина Г.Н., Елистратова Н.А., Михайлова Л.П., Куничан А.Д. Влияние Глутоксима на формирование и течение туберкулезного воспаления у экспериментальных животных // Цитокины и воспаление.— 2002.— Т. 1, № 4.— С. 47–51.
16. Можокина Г.Н., Соколова Г.Б., Елистратова Н.А., Михайлова Л.П. Глутоксим в комплексной химиотерапии лекарственно-резистентного туберкулеза // Новые лекарства.— 2003.— № 5.— С. 18–20.
17. Одинцов С.В., Николаев А.П., Виноградова Н.Н. Опыт использования препарата Глутоксим у онкологических больных в медицинском центре // 8-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: сб. тез.— М., 2001.— 87 с.
18. Орлов С.В. и др. Комбинированная иммунохимиотерапия и эндоскопическая лазерная фотодеструкция при распространенном раке легкого // 10-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме.— СПб, 2000.— 240 с.
19. Семиголовский Н.Ю., Юсупов Э.С., Симбирцева Н.Ю., Гайденов Г.В. Применение Глутоксима в комплексной интенсивной терапии синдрома малого сердечного выброса // 8-й Всерос. съезд анестезиологов и реаниматологов: сб. тез.— М., 2002.— С. 184–185.
20. Синец М.В. Применение тиопоэтинов в комплексном лечении больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2007.— 23 с.
21. Синец М.В., Богадельникова И.В., Перельман М.И. Глутоксим — 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) // Туберкулез и болезни легких.— 2010.— № 11.— С. 3–9.
22. Соколова Г.Б., Синец М.В. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия.— 2002.— № 2.— С. 20–23.
23. Фещенко Ю.И., Ищук С.Г., Матвиенко Ю.А. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии // Укр. пульмон. журн.— 2012.— № 3.— С. 50–54.
24. Fimiani V. et al. Immunomodulatory effect of glutoxim on some activities of isolated human neutrophils and in whole blood // Immunopharmacol. Immunotoxicol.— 2002.— Vol. 24, N 4.— P. 627–638.
25. Nirmala R., Mathew R., Narayanan P.R. Reduced cytokine secretions by LAK cells of pulmonary tuberculosis patients in response to target in vitro // J. Interferon Cytokine Res.— 2002.— Vol. 22, N 6.— P. 617–620.
26. Townsend D.M. NOV-002, a glutathione disulfide mimetic, is a pleiotropic modulator of cellular redox balance // Cancer Res.— 2008.— Vol. 68 (8).— P. 2870–2877.

А.С. Шальмин, Е.Н. Разнатовская, Р.Н. Ясинский
Запорожский государственный медицинский университет

Возможности коррекции иммунологических нарушений препаратом глутамил-цистеинил-глицин динатрия и мировой опыт его применения у больных химиорезистентным туберкулезом легких

Приведен обзор литературы относительно возможности коррекции иммунологических нарушений препаратом глутамил-цистеинил-глицин динатрия и мировой опыт его применения у больных химиорезистентным туберкулезом легких.

Ключевые слова: глутамил-цистеинил-глицин динатрия, иммунологические нарушения, химиорезистентный туберкулез легких.

O.S. Shalmin, O.M. Raznatovska, R.M. Yasinskiy
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Possibilities of immunological disorders correction by using Glutamyl-Cysteinyl-Glycine disodium and world experience of its using in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis

The article provides a review of the literature on the possibilities of immunological disorders correction using Glutamyl-Cysteinyl-Glycine disodium and world experience of its using in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis.

Key words: Glutamyl-Cysteinyl-Glycine disodium, immunological disorders, drug-resistant pulmonary tuberculosis.

Контактна інформація:

Шальмін Олександр Самуїлович, д. мед. н., проф., зав. кафедри фтизіатрії і пульмонології
69035, м. Запоріжжя, вул. Перспективна, 2
Тел. (061) 236-64-81

Стаття надійшла до редакції 13 лютого 2014 р.