

Ю. И. Фещенко, С. Г. Ищук, Ю. А. Матвиенко
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИННОВАЦИОННОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА
В ПУЛЬМОНОЛОГИИ И ФТИЗИАТРИИ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия — российский инновационный препарат, единственный зарегистрированный представитель нового класса лекарственных средств (IDR, innate defense regulators — регуляторы защитных систем организма), который начинает использоваться в пульмонологии и аллергологии, а во фтизиатрической практике применяется уже широко [28]. Этот препарат инициирует окислительно-восстановительные процессы, образование дисульфидных связей в структуре внеклеточных и поверхностно-клеточных молекул пептидной природы. Основными составляющими фармакологической активности препарата являются активация системы фагоцитоза (в том числе в условиях иммунодефицитных состояний), восстановление уровня нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в периферической крови и функциональной способности тканевых макрофагов, усиление костномозгового кроветворения (процессов эритропоэза, лейкопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза). Положительные эффекты препарата связаны с его способностью регулировать физиологические функции организма.

Для эффективного функционирования организма необходимо координированное взаимодействие между различными биологическими молекулярными, надмолекулярными и субклеточными структурами, клетками и органами, которые представляют собой функционально единую целостную систему. Физиологические функции органа, системы органов и организма в целом невыполнимы обособленными клеточными и, тем более, субклеточными образованиями. Важнейшим эволюционным приобретением стала способность макромолекул к обратимому, специфическому межмолекулярному взаимодействию, приводящему к изменению их функциональной активности, что в итоге предопределило регулируемость физиологических процессов.

В регуляторных процессах принимают участие *молекулы пептидной природы*, обогащенные остатками серы в составе цистеина. Сульфгидрильные группы цистеина в составе рецепторов чувствительны к действию окисляющих реагентов, приводящих к образованию внутримолекулярных и межмолекулярных дисульфидных связей, изменяющих функциональный статус рецепторов (например, повышение тропности и/или специфичности в отношении агониста или агонистов) [32]. Обратимые регулируемые изменения внеклеточных и внутриклеточных *молекул пептидной природы* (включая рецепторы, мембранные транспортеры, ионные каналы, ферменты и другие специализированные *белки*) формируют структуру клетки и ее метаболическую активность [30, 31, 34].

Регуляторное воздействие на остатки серы в составе цистеина определяется, в числе прочего, окислительно-восстановительным взаимодействием [29]. Восстановленный (GSH) и окисленный глутатион (GSSG) представляют одну из основных биохимических пар, соотношение которых (GSH/GSSG) определяет величину окислительно-восстановительного потенциала соответствующего физиологического пространства [18, 33].

Физиологически необходимый уровень GSH/GSSG регулируется и формируется биохимическими системами, отслеживается молекулярными редокс-сенсорами в структуре поверхностно-клеточных рецепторов, ионных каналов, биорегуляторов, ферментов, транспортеров цитоплазматической мембраны и других *белков* внутриклеточного и внеклеточного пространств.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия (Глутоксим®) оказывает селективное воздействие на сульфгидрильные группы поверхностно-клеточных рецепторов, что особенно ярко проявляется в регуляции функции макрофагов. Стимулирующее действие этого препарата на функции моноцитов/макрофагов осуществляется через:

- процессы связывания, распознавания и представления антигенного материала, предопределяющие последующее антителообразование и устранение патогена;
- секрецию гуморальных факторов, нормализующих развитие локальных и системных нейроиммуноэндокринных реакций при хроническом воспалении;
- мобилизацию железа и устранение его перераспределительного дефицита в организме, доступность для синтеза гема и ключевых кофакторов окислительного метаболизма в клетках красного кровяного ростка и других тканей.

Нормализующее влияние препарата на реакции клеточной регуляции, доставку в клетки кислорода, интенсивность окислительного метаболизма в клетках и сопряженных с ним реакций в сочетании с притоком пластического материала (аминокислот) способствуют повышению резистентности нормоцитов к эндогенным и микробным токсинам, компонентам химиотерапии, способствует лучшей переносимости последней и более быстрому достижению лечебного эффекта в клинике онкологии.

Стимулирующее воздействие препарата на механизмы экзцитоза способствует освобождению клеток от чужеродных факторов, включая внутриклеточно паразитирующих возбудителей инфекционных болезней, что обеспечивает доступность последних для эффекторных клеток иммунной системы и средств специфической фармакотерапии. Прямо и опосредованно глутамил-цистеинил-глицин динатрия стимулирует активность ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков, действие которых направлено на нормализацию окислительно-восстановительного баланса и антиоксидантную защиту, нейтрализацию ксенобиотиков, а также активирует механизмы мембранного транспорта различных соединений, включая токсины, что способствует освобождению от них клеток и организма в целом.

Перспективы применения глутамил-цистеинил-глицин динатрия в пульмонологии привели к созданию нового ингаляционного препарата Глутовент, обладающего иммуномодулирующим, бронхолитическим, десенсибилизирующим, противовоспалительным и антимикробным действием [15]. Отсутствие побочных эффектов, высокая лечебная эффективность Глутовента позволяют рекомендовать применение препарата у больных бронхообструктивными заболеваниями как в режиме монотерапии, так и в сочетании с симпатомиметиками и антихолинергическими средствами. Последнее позволяет предупредить и уменьшить некоторые побочные реакции

бронхолитической терапии.

Результаты применения Глутоксима® с ингаляционным путем введения у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), бронхиальной астмой и муковисцидозом, изложенные в диссертационной работе А. В. Молодцовой [20], продемонстрировали выраженное бронхолитическое воздействие препарата как в комплексе с базисной бронхолитической терапией, так и при отсутствии в схеме лечения бронхолитиков. Нарушения легочного метаболизма у больных ХОЗЛ, бронхиальной астмой и муковисцидозом характеризуются активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и подавлением антиоксидантной защиты легких. Применение препарата способствует ингибированию процессов ПОЛ путем снижения содержания малонового диальдегида и повышения уровня восстановленного глутатиона и аскорбиновой кислоты. Иммуномодулирующая терапия Глутоксимом® является эффективным средством лечения ХОЗЛ, бронхиальной астмы и муковисцидоза, особенно у пациентов с непрерывно рецидивирующим течением заболевания, а также способствует росту числа зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических клеток в периферической крови. Препарат повышает фагоцитарную активность нейтрофилов в периферической крови и нормализует показатели гуморального звена иммунитета. Включение препарата в комплекс терапии ХОЗЛ, бронхиальной астмы и муковисцидоза позволяет нормализовать цитологические показатели бронхиального смыва за счет снижения содержания нейтрофилов и эозинофилов, увеличения и нормализации числа лимфоцитов и альвеолярных макрофагов.

Совместное применение Глутоксима® с антибактериальными препаратами у больных ХОЗЛ, бронхиальной астмой и муковисцидозом позволяет значительно уменьшить частоту возникновения токсико-аллергических реакций.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия при комплексном применении у больных ХОЗЛ потенцирует действие бронхолитических препаратов и позволяет снизить дозу ингаляционных кортикостероидов. Глутоксим® является эффективным средством сопровождения, позволяющим уменьшить частоту осложнений и побочных реакций, возникающих на фоне проведения антибактериальной терапии.

Успехи применения глутамил-цистеинил-глицин динатрия при бронхиальной астме сделали его предметом интереса в аллергологии. В исследовании Н. Ю. Сотникова и соавторов в течение года участвовали 27 пациентов с выраженными клиническими проявлениями атопического дерматита и герпетической инфекции. 12 пациентов получали стандартную терапию в комплексе с препаратом Глутоксим®, 15 — стандартную терапию. Глутоксим® применяли внутримышечно по 10 мг в сутки (1 % раствор, 1 мл). Курс лечения составлял 2–3 недели (14–21 день) в зависимости от терапевтического эффекта. Введение препарата проводилось в утренние часы, ежедневно в течение всего курса лечения, суммарная курсовая доза составила 140–210 мг [12].

После лечения у пациентов отмечалось уменьшение интенсивности зуда, улучшение сна, стихали воспалительные явления, уменьшалась степень лихенизации и сухости кожи, уменьшалась или исчезала выраженность сопутствующей аллергической симптоматики. Терапевтический эффект от стандартной терапии наступал в пределах 1–2 недель, при использовании глутамил-цистеинил-глицин динатрия — на 3–5 день от начала терапии. Клиническое наблюдение за больными показало снижение частоты рецидивов герпеса с 5–6 до 1–2 эпизодов за год и стабилизацию течения атопического

дерматита. Уровень общего IgE после стандартного лечения снижался относительно исходного уровня у 67 % больных, после применения препарата Глутоксим® — у 83 % пациентов. После проведенной стандартной терапии длительная клиническая ремиссия наступила у 53 % больных, после проведения стандартной терапии с включением препарата Глутоксим® — у 92 % пациентов.

Таким образом, включение препарата Глутоксим® в схему лечения атопического дерматита на фоне герпетической инфекции позволяет добиться стойкой клинической ремиссии, снижения числа рецидивов герпетической инфекции, выраженного иммуномодулирующего эффекта в отношении функциональной активности лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, нормализации основных параметров гуморального иммунитета, включая продукцию иммуноглобулинов — IgE, IgA, IgM и снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия заинтересовал ученых, ведущих поиск веществ с высокой антианафилактической активностью. При анафилаксии наряду со специфическими иммунологическими изменениями происходят существенные метаболические сдвиги. В частности, наблюдается активация реакций свободно-радикального окисления на фоне понижения активности антиоксидантных систем защиты, нарушения окислительно-восстановительных процессов, снижение уровня сульфгидрильных групп в крови, сопровождающееся уменьшением содержания всех форм глутатиона в крови и печени. Снижение содержания сульфгидрильных групп в сыроворотке крови отмечено при различных аллергических заболеваниях, в том числе при бронхиальной астме, аллергическом риносинусите. Считается, что от уровня SH-групп зависит выделение гистамина из клеток-мишеней аллергического процесса при действии антигена, а для развития аллергизации определенное значение имеет соотношение сульфгидрильных групп и бисульфидных связей [22].

Свойства Глутоксима® оказывать влияние на антиперекисные ферменты глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу и глутатионпероксидазу, которые в свою очередь активируют внутриклеточные реакции тиолового обмена, а также процессы синтеза серо- и фосфоросодержащих макроэргических соединений, изучено в условиях экспериментальной анафилаксии [5].

Установлено, что глутамил-цистеинил-глицин динатрия оказывает благоприятное влияние на течение экспериментальной анафилаксии: снижает летальность кроликов и морских свинок при анафилактической реакции, уменьшает выраженность реакции активной кожной анафилаксии у мышей, снижает тяжесть анафилактического шока у кроликов в немедленной фазе и предотвращает гибель подопытных животных в затяжной фазе. В этом отношении эффект Глутоксима® (2 мг/кг) сопоставим с действием преднизолона (0,5 мг/кг). Глутамил-цистеинил-глицин динатрия умеренно угнетает антиген-индуцированную дегрануляцию базофилов, оказывает корректирующее влияние на содержание сульфгидрильных групп в крови при сенсibilизации и анафилаксии.

Наличие противоаллергического действия у серосодержащих препаратов может быть полезным в лечении больных с аллергическими заболеваниями, осложненными проявлениями вторичного иммунодефицита (например, атопического дерматита с пиодермией, бронхиальной астмы с сопутствующим хроническим гнойно-обструктивным бронхитом), то есть тех патологий, при которых в первую очередь нарушается рецепция регуляторных эффектов цитокинов.

Многочисленные положительные свойства препарата нашли свое применение во фтизиатрии. При проведении этиотропной терапии туберкулёза врачи-фтизиатры сталкиваются с рядом проблем, такими, как увеличение количества больных с лекарственно-устойчивыми формами заболевания и возникновение нежелательных побочных реакций (прежде всего токсических), ограничивающих эффективную химиотерапию. Они лимитируют, снижают эффективность лечения, увеличивают его длительность [17].

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия является средством выбора для потенцирования антибактериального эффекта противотуберкулезных препаратов, преодоления лекарственной устойчивости *Micobacterium tuberculosis* [8, 23, 32], уменьшения токсических осложнений противотуберкулезной химиотерапии и стимуляции репаративных процессов [10, 30].

Совокупность оказываемых препаратом эффектов определяется восстановлением физиологически адекватной функциональной активности:

- внеклеточных биорегуляторов пептидной природы;
- мембранных транспортеров — стимулируя процессы экзоцитоза из везикул макрофагов с внутриклеточно паразитирующими *Micobacterium tuberculosis*, Глутоксим® делает их доступными для действия антибактериальных препаратов, а изменяя активность мембранных транспортеров лекарственной устойчивости препарат способствует повышению эффективности средств противотуберкулезной химиотерапии [18];
- поверхностно-клеточных рецепторов;
- иммунокомпетентных клеток, что приводит к нормализации соотношения лимфоцитов — Т-хелперов (Th1 и Th2), с устранением преобладания Th2, одного из ведущих факторов хронизации туберкулезного процесса;
- макрофагов, повышая активность лизосомальных ферментов, образование активных форм кислорода, синтез цитокинов, в том числе интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора и других, поглощение и уничтожение микобактерий [7, 24].

Кроме того, показано, что применение Глутоксима® ограничивает развитие и функционирование механизмов лекарственной устойчивости *Micobacterium tuberculosis*, так как препарат является фактором негативной регуляции процессов индуцированного мутагенеза, предопределяя тем самым снижение способности образования и отбора лекарственно устойчивых штаммов микобактерий при применении средств противотуберкулезной терапии [21, 26, 27, 25].

Накопление генных мутаций в микроорганизмах (в частности, в микобактериях туберкулеза) в результате длительной индукции данного процесса химическими мутагенами, являются одним из определяющих факторов в формировании лекарственной резистентности к противотуберкулезным препаратам. Глутоксим® характеризует способность подавлять индуцированный мутагенез и механизмы передачи мутационных изменений дочерним клеткам [19].

Какие же клинические эффекты у пациентов, страдающих туберкулёзом, оказывает Глутоксим®? Как он влияет на обозначенные выше проблемы лечения больных туберкулёзом?

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия увеличивает эффективность противотуберкулезной терапии, сокращает сроки рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в легких, положительно влияет на динамику развития туберкулезного воспаления [4, 14]. Он уменьшает выраженность экссудативного компонента и распространенность туберкулезной пневмонии и усиливает отграничительные реакции в гранулемах печени [3]. В работе О. Ионовой и соавторов показано, что

по окончании первых двух месяцев терапии рассасывание инфильтративных и очаговых изменений наступило у 93,2 % больных, получавших наряду с химиотерапией Глутоксим®, по сравнению с 62,2 % ($p < 0,05$) у пациентов, получавших только химиотерапию [13].

Глутоксим® увеличивает частоту прекращения бактериовыделения во время фазы интенсивной химиотерапии и сокращает сроки достижения абациллирования. Частота прекращения бактериовыделения к концу 1-го месяца лечения среди больных, у которых к химиотерапии был добавлен Глутоксим®, оказалась достоверно выше, чем среди больных, получавших только химиотерапию, в большей степени за счёт пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулёзом ($p < 0,05$) [7].

К концу 2-го месяца лечения среди больных, у которых к химиотерапии был добавлен Глутоксим®, бактериовыделение прекратилось у 91,1 % больных с лекарственно чувствительными *Micobacterium tuberculosis* и у 75,1 % пациентов с лекарственно устойчивыми *Micobacterium tuberculosis*. Среди больных, получавших только химиотерапию, бактериовыделение прекратилось у меньшего количества пациентов [6].

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия уменьшает сроки закрытия полостей распада. Через 4 месяца комплексной полихимиотерапии, включающей препарат Глутоксим®, полости распада легочной ткани сохраняются у меньшего количества пациентов. По окончании 4 месяцев терапии закрытие полостей распада определялось у 88,3 % больных, получавших наряду с химиотерапией Глутоксим®, и лишь у 70,8 % пациентов ($p < 0,05$), получавших только химиотерапию. У пациентов, выделявших лекарственно устойчивые *Micobacterium tuberculosis*, не получавших Глутоксим®, по окончании 2 месяцев терапии полости распада сохранялись [11].

Глутоксим® обеспечивает доступность *Micobacterium tuberculosis* действию противотуберкулезных препаратов, восстанавливает функциональную активность легочных макрофагов (увеличивает активность лизосомальных ферментов, переваривающую способность, завершенность фагоцитоза, поглощение и уничтожение микобактерий) и в комплексе с полихимиотерапией значительно усиливает их суммарную антимикробную активность. Уменьшается внутриклеточный рост *Micobacterium tuberculosis* [9]: добавление препарата Глутоксим® к изониазиду приводит к десятикратному уменьшению числа микроколоний *Micobacterium tuberculosis* в клеточной среде, добавление этого препарата к рифампицину приводит к пятикратному уменьшению числа микроколоний. Присоединение препарата Глутоксим® к сочетанию циклосерина и рифабутина аналогично приводит к значительному уменьшению числа микроколоний *Micobacterium tuberculosis*. Присоединение препарата Глутоксим® к сочетанию циклосерина и протинамида приводит к пятикратному уменьшению числа микроколоний *Micobacterium tuberculosis* в клеточной среде [16].

Микобактерии паразитируют в лёгочных макрофагах, нарушая созревание фагосом. Метаболическая активность микобактерий в фагосомах макрофагов индуцирует механизмы, подавляющие чувствительность рецепторного аппарата макрофагов к действию регуляторов. Глутоксим® восстанавливает и тем самым стимулирует функционально-метаболическую активность макрофагов, что сопровождается либо секрецией (экзоцитозом) фагосом, либо их нормальным развитием с последующим перевариванием микобактерий. В дополнение к способности инициировать реакции удаления микобактерий туберкулеза из фармакологического убежища в макрофагах,

препарат ограничивает активность механизма их проникновения в макрофаги.

Способность микобактерий туберкулеза использовать макрофаги в качестве убежища от эффекторов иммунной системы, средств фармакотерапии определяется рядом условий, включая депрессию процессов обмена кальция в макрофагах, низкую активность реакций опсонизации *Micobacterium tuberculosis*. Воздействие препарата Глутоксим® на макрофаги восстанавливает физиологически необходимую интенсивность кальциевого обмена и активность Ca^{2+} -зависимых путей индукции созревания фагосом и тем самым способствует формированию должного специфического иммунного ответа [22].

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия способствует улучшению качества жизни больных при проведении противотуберкулезной терапии (ускоряет ликвидацию симптомов интоксикации, слабость, улучшает общее состояние). У пациентов, получающих, наряду с химиотерапией Глутоксим®, температура тела и показатели периферической крови нормализуются в более короткие сроки (преимущественно в первые два месяца терапии). У значительной части пациентов, получающих только химиотерапию, показатели нормализуются лишь в течение третьего месяца. Глутамил-цистеинил-глицин динатрия способствует уменьшению токсичности противотуберкулезной химиотерапии, тем самым улучшая ее переносимость и способствуя проведению специфической терапии туберкулеза в полном объеме, без перерывов в лечении и сокращения запланированных доз препаратов. Глутоксим® уменьшает частоту развития и степень выраженности токсических реакций: гемато-, гепато-, нефро-, нейротоксичности и других (тошнота/рвота, диспепсия). Токсические реакции при сочетанном применении противотуберкулезных препаратов в высоких концентрациях встречаются в 11 % случаев лечения. При включении в терапию препарата Глутоксим® такие реакции наблюдаются значительно реже — у 4,3 % пациентов.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия восстанавливает детоксикационную активность клеток печени, повышает устойчивость гепатоцитов в условиях токсического воздействия эндогенных и экзогенных токсинов. Глутоксим® предупреждает обострение хронического гепатита при проведении противотуберкулезной полихимиотерапии, а у больных с уже развившимся медикаментозным поражением печени позволяет продолжать специфическую терапию в полном объеме, не прибегая к ее временной отмене. Препарат более чем в 4 раза снижает частоту развития токсического гепатита на фоне стандартной полихимиотерапии туберкулеза (с 31 % у пациентов при стандартной терапии до 7 % у пациентов при добавлении Глутоксима® к стандартной терапии).

Механизмы уменьшения токсичности противотуберкулезной терапии при применении Глутоксима®:

- оказывает рецептор-опосредованную стимуляцию синтеза ферментов детоксикации (гемооксигеназы-1, глутатион-S-трансферазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) в гепатоцитах и, как следствие, способствует нейтрализации и выведению токсичных продуктов;
- восстанавливает редокс-регуляцию метаболических процессов клеток печени;
- ускоряет репаративные процессы в печени.

Препарат увеличивает активность мембранных транспортеров гепатоцитов, что увеличивает поступление токсичных продуктов в гепатоцит и выведение нейтрализованных продуктов из клетки.

При его применении улучшаются результаты хирургического лечения больных туберкулезом, так как увеличивается

частота абацилляции в фазе интенсивной предоперационной подготовки. После интенсивной предоперационной подготовки в группе пациентов, получавших наряду с химиотерапией Глутоксим®, удалось абациллировать почти в 2 раза больше больных (38,3 % vs 20,0 %), чем в контрольной группе. Увеличивается клиническая эффективность предоперационной подготовки [1].

Глутоксим® улучшает непосредственные результаты хирургического лечения. Полный клинический эффект, с прекращением бактериовыделения и отсутствием полостей распада, наблюдается у 93 % больных, получавших наряду с химиотерапией Глутоксим® и лишь у 80 % пациентов, получавших только химиотерапию. Восстановление пневматизации легочной ткани происходило у 82 % больных, получавших наряду с ХТ Глутоксим® и лишь у 35 % пациентов, получавших только химиотерапию. В группе пациентов, получавших наряду с химиотерапией Глутоксим®, выздоровление без осложнений отмечено у 64,9 % оперированных, тогда как в контрольной группе — только у 41,4 % ($p < 0,05$).

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия уменьшает частоту послеоперационных осложнений и уменьшает сроки лечения в хирургическом стационаре. Глутоксим® в 2 раза уменьшает частоту развития специфических послеоперационных осложнений у больных лекарственно-резистентным туберкулезом легких. Послеоперационные осложнения (эмпиема плевры, прогрессирование специфического процесса, неспецифическая пневмония) возникали у 6,9 % больных, получавших наряду с химиотерапией Глутоксим® и у 32,0 % пациентов ($p < 0,05$), получавших только химиотерапию. Средние сроки пребывания в стационаре больных, получавших наряду с химиотерапией глутамил-цистеинил-глицин динатрия, составило ($42,1 \pm 1,7$) койко-дня, а пациентов, получавших только химиотерапию, — ($62,3 \pm 8,1$) койко-дня, $p < 0,05$.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия ускоряет репаративные процессы в легких. Экспериментально подтверждено, что под влиянием препарата наблюдается активация лимфоидных скоплений в корне легкого, заселение лимфоидными элементами периваскулярных и перибронхиальных пространств, увеличивается фагоцитарная активность, показатели завершенности фагоцитоза, восстанавливается структура бронхиального эпителия, регистрируется более полное и быстрое нарастание массы единственного легкого. Всё это способствует сохранению эластичности ткани легких, снижению тяжести дыхательной недостаточности, предотвращает развитие гипоксии, возникающей после обширной резекции.

Совокупность эффектов, присущих глутамил-цистеинил-глицин динатрию, включают:

- повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом за счет обеспечения доступности внутриклеточно паразитирующих микобактерий действию противотуберкулезных препаратов;
- уменьшение частоты развития и степени выраженности токсических реакций при проведении полихимиотерапии;
- улучшение переносимости полихимиотерапии, позволяющее уменьшить частоту отмен противотуберкулезных препаратов.

Вышеуказанные факторы наряду с показанным недавно в эксперименте антимутагенным действием препарата, основой для уменьшения риска развития множественной лекарственной устойчивости и её преодоления, а также, как следствие, улучшения эпидемиологических показателей, уменьшения затрат на лечение больных, в том числе сокращения длительности пребывания в стационаре, снижения потребления пре-

паратов резерва и средств сопроводительной терапии [2].

Таким образом, высокая лечебная эффективность глутамил-цистеинил-глицин динатрия, отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать применение препарата в клинике фтизиатрии, пульмонологии и аллергологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян, А. О. Профилактика специфических послеоперационных осложнений у больных лекарственно-резистентным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением препарата Глутоксим® [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Аветисян, Армен Оникович ; НИИ фтизиопульмонологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию — СПб., 2003. — 22 с.
2. Васильева, С. Н. Экспериментальное обоснование использования Глутоксима® в качестве средства сопровождения этиотропной терапии генерализованного туберкулеза [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Васильева Светлана Николаевна ; НИИ фтизиопульмонологии — С-П., 2007. — 22 с.
3. Влияние Глутоксима® на формирование и течение туберкулезного воспаления у экспериментальных животных [Текст] / Г. Н. Можикина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2000.
4. Возможный механизм устранения антибиотико-резистентности микобактерий туберкулеза препаратом Глутоксим® [Текст] / А. Е. Антушевич [и др.] // Материалы первого всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века». — 2005. — С. 405–407.
6. Гладкова, Н. Н. Влияние серосодержащих соединений Глутоксима® и унитиола на течение экспериментальной анафилактики [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Гладкова Наталья Николаевна ; Тверская государственная медицинская академия — Старая Купавна. — 2004. — 23 с.
7. Глутоксим® в комплексной терапии туберкулеза [Текст] / Г. Б. Соколова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 2. — С. 20–23.
8. Глутоксим® в комплексной терапии туберкулеза: пособие для врачей [Текст] / Г. Б. Соколова [и др.] // ММА им. И.М. Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии. — М.: Гелла-принт. — 2007. — С. 17.
9. Глутоксим® как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp [Текст] / Т. А. Богуш [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2010. — Том 55, № 5–6. — С. 18–23.
10. Ерохин, В. В. Клеточная и субклеточная морфология репаративных процессов при туберкулезе легких [Текст] / В. В. Ерохин // Проблемы туберкулеза. — 1996. — № 6. — С. 10–14.
11. Ерохин, В. В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза [Текст] / В. В. Ерохин // Проблемы туберкулеза. — 2009. — № 11. — С. 3–8.
12. Ерохин, В. В. Патоморфогенез туберкулеза [Текст] / В. В. Ерохин // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. — 2000. — С. 13–17.
13. Иммуномодулирующий эффект и эффективность Глутоксима® в лечении больных с атопическим дерматитом на фоне герпетической инфекции [Электронный ресурс] / Н. Ю. Сотникова [и др.] // Режим доступа: <http://medinfo.ru/article/14/115517/>
14. Ионова, О. Г. Применение Глутоксима® в комплексном лечении туберкулезных хориоретинитов [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Ионова Оксана Геннадиевна ; НИИ фтизиопульмонологии — СПб. — 2006. — 22 с.
15. Использование Глутоксима® в терапии больных туберкулезными хориоретинитами [Текст] / О. Г. Ионова [и др.] // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внегочечного туберкулеза: Материалы Всерос. Науч.-практ. Конф. — СПб. — 2006. — С. 163–167.
16. Кожемякин, Л. А. Препараты группы Глутоксима® в пульмонологической практике [Электронный ресурс] / Л. А. Кожемякин, Т. Е. Гембицкая, А. В. Молодцова, М. А. Зайцева // Режим доступа: <http://www.mmm.spb.ru/MAPO/5/Inset/1.php>
17. Куничан, А. Д. Влияние Глутоксима® на рост лекарственно резистентных микобактерий туберкулеза при его сочетании с противотуберкулезными препаратами второго ряда в культуре легочной ткани мышей [Текст] / А. Д. Куничан, Г.Б.Соколова, М.И.Перельман // Антибиотики и Химиотерапия. — 2002. — № 47. — С. 6.
18. Лечение лекарственно- резистентного туберкулеза. Пособие для врачей-фтизиатров [Текст] / Г. Б.Соколова [и др.] // — Москва. — 2002. — С. 15.
19. Минаева, Л. В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.20 / Минаева Любовь Валерьевна ; Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова — Санкт-Петербург. — 2007. — 22 с.
20. Молекулярная медицина и лечение туберкулеза [Текст] / Перельман М. И [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2001. — Т. 3. — С. 69–72.
21. Молодцова, А. В. Оценка эффективности иммуномодулятора Глутоксима® в лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Молодцова Анна Владимировна ; НИИ фтизиопульмонологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию — Санкт-Петербург. — 2005. — 23 с.
22. Основные направления повышения эффективности диагностики и лечения туберкулеза глаз [Текст] / В. М. Хакканен [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 11. — С. 24–28.
23. Роль тирозинкиназ и тирозинфосфатаз в действии окисленного глутатиона и препарата Глутоксим® на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах [Текст] / З. И. Крутецкая [и др.] // Доклады академии наук. — 2007. — Т. 417. — С. 1–3.
24. Сеницын, М. В. Глутоксим® — 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) [Текст] // М. В. Сеницын, И. В. Богдельникова, М. И. Перельман — Туберкулёз и болезни лёгких. — 2010. — № 11. — С. 3–9.
25. Сеницын, М. В. Глутоксим® в хирургическом лечении больных туберкулезом легких [Текст] / М. В. Сеницын, И. В. Богдельникова // Проблемы туберкулеза. — 2007. — № 5. С. — 17–20.
26. Сеницын, М. В. Применение Глутоксима® для профилактики послеоперационных осложнений у больных, оперированных по поводу туберкулеза легких [Текст] / М. В. Сеницын, И. В. Богдельникова // Всерос. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. Всемирному дню борьбы с туберкулезом: Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии. — 2006. — С. 89–92.
27. Сеницын, М. В. Применение тиопозтинов в комплексном лечении больных туберкулезом легких. [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Сеницын Михаил Валерьевич ; НИИ фтизиопульмонологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию — Москва. — 2007. — 23 с.
28. Сеницын, М. В. Тиопозтины в комплексном лечении туберкулеза [Текст] / М. В. Сеницын, И. В. Богдельникова, Г. Б. Соколова // Всерос. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. Всемирному дню борьбы с туберкулезом: Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии. — 2006. — С. 92–94.
29. Яблонский, П. К. Расчет потенциальной клинико-экономической эффективности использования препарата Глутоксим® во фтизиатрии [Текст] / П. К. Яблонский, Д. Л. Айзиков, Г. С. Баласанянц // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 2. — С. 260–261.
30. *In vivo* pharmacokinetic and pharmacodynamic behavior of NOV-002, a redox modulating glutathione disulfide mimetic [Text] / D. M. Townsend [et al.] // — Poster. — 2009.
31. *Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives* [Text] / D. M. Easton [et al.] // — Trends in Biotechnology. — Vol. 27, No.10. — 2009.
32. Serpin-A1 and A3 as potential pharmacodynamic biomarkers for NOV-002, a redox modulating anticancer agent [Text] / C. L. Grek [et al.] // — Poster. — 2010.
33. *Steintraesser, L. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality* [Text] / L. Steintraesser, U. Kraneburg, F. Jacobsen, S. Al-Benna // Immunobiology. — 2010. — Vol. 5. — P. 67.
34. *The Possible Involvement of Calcium Ions in the Regulatory Effect of Oxidized Glutathione on Macrophages* [Text] / Z. I. Krutetskaya [et al.] // Doklady Biological Sciences. — 2007. — Vol. 412. — P. 11–14.
35. *The redox modulator NOV-002 inhibits proliferation of ovarian tumor cells but increases proliferation of myeloid cells* [Text] / R. R. Bowers [et al.] // — Poster. — 2010.