

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДИФИКАТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ГРУППЫ ТИОПОЭТИНОВ В ОНКОЛОГИИ.

Введение

Химиотерапевтическое лечение в настоящее время занимает одно из ведущих мест в составе комплексной терапии злокачественных новообразований. Большинству онкологических пациентов, на различных этапах медицинской помощи, показана химиотерапия. Достижения современной фармакотерапии в разработке новых противоопухолевых химиопрепаратов позволяют повысить эффективность комплексного лечения онкологических пациентов.

Наряду с терапевтической эффективностью, большинство цитостатиков обладают побочными эффектами, которые рано или поздно начинают доминировать при выборе химиопрепарата и лимитировать применяемые дозы. Коррекция ведущих групп осложнений, связанных с системным токсическим воздействием химиопрепаратов и обусловленных иммунологическими нарушениями представляется достаточно реальной.

В то же время недостаточно изученными остаются методы коррекции иммунологических нарушений, связанных с цитотоксическим действием химиопрепаратов на иммуноопоз. В связи с этим, разработке методов системной цитопротекции и реставрации различных звеньев иммунитета с помощью лекарственных средств сопровождения полихимиотерапии придается все большее значение.

Использование существующих импортных лекарственных препаратов, таких как амифостин, кардиоксан, нейпоген, лейкомакс и других, обладающих иммуномодулирующими или гемостимулирующим действием, способствующих улучшению качества жизни и снижению токсических проявлений химиотерапии, ограничено из-за их узкого спектра действия и побочных эффектов.

Таким образом, в настоящее время, в арсенале врача-онколога и химиотерапевта крайне необходимы лекарственные препараты, эффективно осуществляющие иммунологическое и цитопротекторное сопровождение химиотерапии, позволяющие беспрепятственно использовать современные достижения фармакотерапии опухолей, не нанося дополнительного ущерба здоровью пациента.

С этой целью созданы метаболические рецептуры препаратов группы тиопоэтинов, являющихся модификаторами биологического ответа клеток, обладающих свойствами метаболических иммуномодуляторов и цитопротекторов, способных обеспечить защиту различных систем организма от токсического воздействия химиопрепаратов и потенцировать действие химиотерапии. Столь целесообразные, в отношении противоопухолевой

химиотерапии, эффекты тиопозитинов обусловлены их участием в сложной многоуровневой системе биорегуляции клетки, включающей: поддержание на необходимом уровне окислительно-восстановительного трансмембранного потенциала, активацию целого комплекса естественных биорегуляторов (цитокинов, гормонов, ферментов), восстановление чувствительности клеточных рецепторов к действию биорегуляторов, запуск каскада внутриклеточных биохимических реакций, направленных на активацию процессов дифференцировки неизмененных клеток и включение механизма запрограммированной гибели (апоптоза) трансформированных клеток.

Система внеклеточной биорегуляции и тиол-дисульфидный обмен.

Эволюционно сложившаяся структура составляющих системы внеклеточной регуляции, включает сенсорное звено, клетки, продуцирующие биорегуляторы и их внеклеточные депо, собственно биорегуляторы и их рецепторы. Относительная самостоятельность биохимических механизмов функционирования компонентов системы биорегуляции делает возможным избирательное воздействие на них. Ниже приведены биорегуляторы и рецепторы, функциональная активность которых в той или иной степени определяется наличием тиоловых групп и дисульфидных связей.

Интегриновые рецепторы (физиологическая функция - организация функционально дееспособной ткани посредством межклеточных матрикс-клеточных контактов, негативная регуляция митотической активности; молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Имуноглобулиновые рецепторы (физиологическая функция - организация функционально дееспособной ткани посредством межклеточных матрикс - клеточных контактов, негативная регуляция митотической активности; молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Имуноглобулины различных классов (физиологическая функция - гуморальное звено системы иммунитета, молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Цитокины и ассоциированные с ними рецепторы;

Инсулин, семейство инсулиноподобных факторов роста, рецепторы инсулина и инсулиноподобных факторов роста (физиологическая функция - регуляция гомеостаза глюкозы, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Факторы роста и их рецепторы (физиологическая функция - регуляторное воздействие на пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Семейство цитокинов трансформирующего фактора роста (физиологическая функция - регуляция пролиферации, дифференцировки апоптоза, молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Рецепторы для семейства цитокинов (фактор некроза опухоли) - (физиологическая функция - опосредуют регуляторное воздействие на пролиферацию, дифференцировку, апоптоз; молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Нейротрофные факторы, ингибиторы тканевых протеаз, тропные к протеазам рецепторы (физиологическая функция - цитопротекторы, регуляторы пролиферации, локомоторной активности, дифференцировки, апоптоза, молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Компоненты системы гемостаза (молекулы с тиоловыми группами функционально активны);

Пептидные биорегуляторы (например, трефоиловые пептиды - физиологическая функция - регуляция пролиферации, дифференцировки, апоптоза, молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

Рецепторы небелковых биорегуляторов (физиологическая функция - опосредуют регуляторное воздействие на клеточный метаболизм, молекулы с дисульфидной связью функционально активны);

АТФ-зависимые транспортеры, которые по совместительству выполняют регуляторные функции, другие внеклеточные биорегуляторы определяющие защитные, компенсаторные и адаптивные возможности организма, органов, тканей и отдельных клеток (молекулы с дисульфидной связью функционально активны).

Физиологически активная форма приведенных внеклеточных биорегуляторов и их рецепторов образуется, в числе прочего, за счет дисульфидных (-S-S-) связей, формируемых при окислении тиоловых групп (SH) молекул биорегулятора, рецептора.

Количество образуемых дисульфидных связей в молекулах биорегуляторов, сопряженных с ними рецепторов, соответственно переход этих молекул в физиологически активное состояние контролируется окислительно-восстановительным потенциалом внеклеточного пространства. Окислительно-восстановительный потенциал (red/ox-потенциал) внеклеточного пространства в свою очередь зависит от равновесия между продукцией окислительно-восстановительных эквивалентов, их использованием в организме и удалением из него.

Роль глутатиона в жизнедеятельности клетки.

Ключевыми химическими соединениями внеклеточного пространства, непосредственно вступающими в реакции окислительно-восстановительного обмена, являются восстановленная и окисленная формы глутатиона - GSH и GSSG соответственно. Уровень этих соединений во внеклеточном пространстве отражает вклад биохимических реакций внутриклеточного пространства и физиологические процессы организма в формирование ред/ок-потенциала. 90 % GSH внеклеточного пространства образуется в клетках печени. Поступление GSH из клеток печени во внеклеточное пространство стимулируется гормонами - глюкагоном, катехоламинами, вазопрессином и др. В условиях сбалансированного обмена секретиромый клетками печени GSH частично: расходуется на нейтрализацию свободных радикалов, восстановление дисульфидных связей в структуре биорегуляторов и их рецепторов и другие реакции; поглощается клетками различных тканей посредством АТФ зависимых механизмов; его избыток захватывается клетками эпителия почечных канальцев.

Процессы образования восстановленной формы глутатиона (GSH) в клетках печени и других тканей, его секреции во внеклеточное пространство и удаление из него в норме уравновешены с аналогичными процессами обмена окисленного глутатиона (GSSG).

Подобно GSH основное количество GSSG внеклеточного пространства образуется в клетках печени и секретиромый из них. Механизм секреции GSSG является АТФ зависимым, вследствие чего транспорт GSSG из клеток контролируется её энергетическим статусом. Помимо этого интенсивность транспорта GSSG из клетки зависит от количества конъюгат глутатиона.

Конъюгаты глутатиона, это соединения образующиеся в реакции восстановленного глутатиона с органическими перекисями (GS-радикал). GS-радикалы имеют более выраженное сродство к молекуле транспортера GSSG по сравнению с окисленной формой глутатиона и ингибируют транспорт окисленного глутатиона из клетки. Структура GS-радикал является стабильной и составляет фракцию, теряемую из системы GSH - GSSG.

GSSG внеклеточного пространства не поглощается клетками, а выводится через почки, с секретами поджелудочной и кишечных желез, желчью.

Восстановленная и окисленная форма глутатиона во внеклеточном пространстве воздействуют на дисульфидные и тиоловые группы молекул биорегуляторов и рецепторов.

Следствием воздействия GSH на дисульфидные группы биорегуляторов и рецепторов будет образование функционально неактивных форм молекул биорегуляторов и рецепторов.

Напротив, следствием воздействия GSSG на тиоловые группы биорегуляторов и рецепторов будет образование функционально активных форм молекул биорегуляторов и рецепторов.

Таким образом, окислительно-восстановительный (red/ox-потенциал) потенциал внеклеточного пространства, контролируемый соотношением GSH/GSSG, определяет, за счет окисления тиоловых (GSH) и восстановления дисульфидных (GSSG) групп, количество активных и инактивируемых молекул биорегуляторов и их рецепторов.

Одними из следствий воздействия патогена на клетку является дефицит АТФ и окислительный стресс.

В условиях окислительного стресса в клетке активно идет образование GSSG и конъюгатов глутатиона с органическими и неорганическими радикалами - GS-радикал. В этих условиях секреция GSSG во внеклеточное пространство оказывается сниженной до минимальных величин. Снижение секреции GSSG во внеклеточное пространство обусловлено и дефицитом АТФ, ингибирующим влиянием конъюгатов GS-радикалы на молекулы транспортера. В дополнение к этому дефицит АТФ негативно сказывается на возможности клетки экспортировать внеклеточный GSH (транспорт GSH в клетку АТФ-зависимый процесс).

Таким образом, при развитии патологического процесса в клетке имеет место выраженная тенденция к накоплению GSSG, снижению red/ox-потенциала, соответственно развитию связанных с этим негативных реакций.

Дисбаланс между GSH/GSSG внутриклеточного пространства в клетках, подвергшихся воздействию повреждающего фактора, приводит к изменению соотношения этих соединений во внеклеточном пространстве.

Механизм формирования дисбаланса между GSH и GSSG во внеклеточном пространстве носит комплексный характер. Как отмечено выше, клетки при действии патогена, развитии компенсаторных и адаптивных реакций расходуют GSH, основным продуктом интенсивного использования которого будут GSSG и GS-радикалы. Образование GSSG и GS-радикалов в этих условиях не компенсируется их нейтрализацией или удалением из пораженной клетки. Таким образом, клетки подвергшиеся действию повреждающего фактора мало влияют на формирование уровня окисленного и восстановленного глутатиона внеклеточного пространства.

Характер кровообращения при развитии компенсаторных и адаптивных реакций (централизации кровообращения) и его нарушения при последующих стадиях развития патологического процесса приводят к относительной изоляции значительного числа

нормальных клеток и соответственно их возможности влиять на уровень GSSG во внеклеточном пространстве.

Следствием подобной деформации обмена GSSG между внутриклеточным и внеклеточным пространствами будет сниженное поступление GSSG во внеклеточное пространство в первую очередь из пораженных клеток и в дополнение к этому из части нормальных клеток.

Снижение секреции GSSG из пораженных и части нормальных клеток сочетается с усиленным насыщением внеклеточного пространства GSH. Поступление GSH из внутриклеточного пространства при действии патогена стимулируется избыточной активностью гуморальных факторов, в частности, катехоламинами и глюкагоном. Формирование избыточного уровня катехоламинов в этих условиях является эволюционно сложившимся ответом организма.

Однако насыщение внеклеточного пространства GSH при действии патогена сочетается со сниженной активностью его поглощения как пораженными, так и значительной частью нормальных клеток. Причины подобного развития молекулярных событий различны для нормальных и пораженных клеток. Пораженные клетки испытывают недостаток АТФ вследствие негативных изменений в их биоэнергетике при действии патогена, вследствие этого, их способность экспортировать GSH из внеклеточного пространства ограничена. Расстройства кровообращения в области поражения лишь усугубляют ситуацию с использованием восстановленного глутатиона внеклеточного пространства пораженными клетками. Значительная часть нормальных клеток также слабо будет влиять на уровень GSH внеклеточного пространства вследствие централизации и других расстройств кровообращения, относительного дефицита АТФ.

Формируемый во внеклеточном пространстве при действии повреждающего фактора избыток GSH относительно GSSG негативно сказывается на образовании активных форм биорегуляторов, рецепторных образований, протеолитических ферментов, функционально активные формы, которых имеют в своей структуре дисульфидную связь.

Регистрируемым следствием перераспределительного избытка GSH во внеклеточном пространстве будет десенситизация рецепторов, функциональная несостоятельность биорегуляторов.

Иными словами формируется порочный круг, в котором нарушенный обмен GSH и GSSG между клеткой и внеклеточным пространством, снижает возможность внеклеточных механизмов регуляции её адаптивных реакций нормализовать клеточный метаболизм, что в свою очередь еще более расстраивает тиол-дисульфидный обмен, усугубляющий расстройства внеклеточной регуляции.

Комплекс негативных изменений тех или иных составляющих внеклеточной системы регуляции клеточных процессов, включающей и рецепторное звено, предопределяет патобиохимические реакции в клетке и утрирует терапевтическую активность лекарственных средств.

Тиопозетины - это лекарственные препараты, повышающие уровень окисленной формы глутатиона во внеклеточном пространстве. Следствием действия тиопозетина на тиоловые группы рецептора будет образование дисульфидной связи и восстановление его физиологической активности. Аналогичное действие тиопозетина на тиоловые группы биорегулятора приведет к образованию его физиологически активной формы. Таким образом, тиопозетины восстанавливают активность ключевых элементов системы внеклеточной регуляции функциональной активности клеток.

Воздействие внеклеточных биорегуляторов на физиологически активные рецепторы нормальных и пораженных клеток предопределяет ситуационно обусловленный дифференцированный клеточный ответ тех и других, обеспечивая, таким образом, дифференцированный эффект тиопозетинов в отношении нормальных и пораженных клеток.

Эффекты тиопозетинов в отношении нормальных клеток:

- активация процессов пролиферации и дифференцировки (**гемапоэтическое, цитопротекторное действие**) вследствие эскалации уровня окислительно-восстановительного (red\ox) потенциала клеток (регуляция тиол-дисульфидного обмена клеток и уровня НАД⁺/НАД.Н и НАДФ⁺/НАДФ.Н).

Эффекты тиопозетинов в отношении трансформированных клеток:

- запуск **апоптоз-индуцирующих** механизмов (генетически программируемой клеточной гибели) через «внешний» и «внутренний» сигналы апоптоза, а именно:

А) посредством активации семейства TNF – рецепторов.

Б) вследствие воздействия на G-белки митохондриальных мембран, что приводит к деполяризации внутренней мембраны митохондрий.

Подавление неоангиогенеза в опухоли вследствие хелатирования ионов меди в опухолевых клетках и торможения секреции фактора роста фибробластов.

Стимулирование специализированных реакций противоопухолевого иммунитета, в том числе за счет повышения содержания и функциональной дееспособности **НК-клеток**, эндогенной продукции **интерферонов α и γ** , а также формирование **антигенной презентации трансформированных клеток**, т.е. процесса узнавания опухолевых клеток резидентными макрофагами.

Модуляция эндогенной продукции цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN, TNF), что определяет иммуномодулирующие свойства препаратов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МОДИФИКАТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ГРУППЫ ТИОПОЭТИНОВ

В экспериментальных исследованиях было показано, что по отношению к нормальным клеткам органов иммуно- и гемопоэза тиопоэтины осуществляют инициацию системы цитокинов, в том числе регулирует эндогенную продукцию широкой палитры интерлейкинов и гемопоэтических факторов: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, IFN; GM-CSF и эритропоэтина; воспроизведение эффектов IL-2 посредством индукции экспрессии рецепторов IL-2Ra и IL-2Kb.

Воспроизведение эффектов ряда цитокинов модификаторами биологического ответа имеет исключительное значение, ибо, при заболеваниях, для которых характерно формирование выраженной иммунодепрессии, например при онкопатологии, в первую очередь нарушается рецепция регуляторных эффектов цитокинов. Приведенные элементы специфической активности, в том числе иммуномодулирующей эффективности тиопоэтинов, получили свое экспериментальное подтверждение в опытах по изучению апоптоз-регулирующих механизмов; в моделях радиационной и химической (циклофосфан) гемоиммуносупрессии; а также в процессе клинических исследований при лечении онкологических больных.

Результаты выполненных клинико-экспериментальных исследований позволяют считать, что базовым механизмом общебиологической эффективности тиопоэтинов является регулируемая эскалация редокс-состояния клеток и модификация «критических цистеинов»-ключевых белков сигнал-передающих систем. Новый уровень редокс-контура клеток, а также динамики фосфолирования (соотношения содержания цАМФ/цГМФ) и активности транскрипционных факторов NFkB и AP-1, формирует цепную реакцию генетически детерминированных биохимических механизмов функционального ответа клеток.

Кроме того, получен фактический материал экспериментального и клинико-экспериментального характера, свидетельствующий:

- об индукции дифференцировки пре-Т лимфоцитов (маркер Thy-1 антиген) костного мозга;
- о возможности активации пролиферации и дифференцировки клеток нормальной гемопоэтической ткани и запуске апоптоз-индуцирующих механизмов (определяемых методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к Fas-антигену).

Представленные механизмы действия объясняют функциональную целостность наблюдаемых иммунофизиологических эффектов, включающих:

- высокую тропность тиропоэтинов к клеткам центральных звеньев иммунитета и системы лимфоидной ткани с активацией иммунопоэза и формированием цитопротекторных механизмов;
- индукцию эритро- и тромбоцитопоэза, гранулоцито-моноцитопоэза, и, соответственно восстановление содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови;
- активацию системы фагоцитоза, и функциональной активности НК-клеток, в том числе, в условиях приобретенного иммунодефицита.

В целом, модификаторы биологического ответа группы тиропоэтинов можно классифицировать как метаболические иммуномодуляторы, обладающие мультицитокин-активирующей, гемопоэтической активностью и, следовательно, способностью к индукции противоопухолевого иммунитета.

Влияние тиропоэтинов на основные системы внутриклеточной регуляции.

Модификаторы биологического ответа группы тиропоэтинов являются первой группой лекарственных средств дифференцированного действия, оказывающих позитивный комплексный эффект на нормальные клетки организма с одной стороны, а с другой – инициирующих процесс элиминации из организма генетически дефектных клеток (опухолевых, пораженных вирусами). Элиминация генетически поврежденных клеток осуществляется за счет восстановления их способности к запрограммированной клеточной гибели - апоптозу. В частности, действие тиропоэтинов на генетически неповрежденную клетку способствует активации каскада внутриклеточных протеинкиназ, пролиферации и восстановлению чувствительности клетки к влиянию гуморальных факторов и мобилизует ферменты редокс-комплекса, связанные с обменом глутатиона (Kozhemyakin et al., 1999). Эффект на генетически поврежденные клетки выражается в их реакции на действие гуморальных факторов индукции апоптоза, а также на действие факторов регуляции клеточного деления и апоптоза, зависящих от редокс-состояния клетки. На молекулярном уровне, модификаторы биологического ответа группы тиропоэтинов, являясь структурными аналогами окисленного глутатиона, активируют глутатионредуктазу, глутатионтрансферазу и глутатионпероксидазу, которые, в свою очередь, активируют внутриклеточные реакции тиолового обмена, а также сопрягают процессы синтеза серо- и фосфоросодержащих макроэргических соединений, необходимых для нормального функционирования

внутриклеточных регуляторных систем. Известно, что с помощью активной АТФ-зависимой системы клетка осуществляет захват окисленного глутатиона, в то время, как захват его восстановленной формы минимален. Стабилизация дисульфидной связи окисленного глутатиона в метаболических рецептурах многократно усиливает их фармакологические эффекты, по сравнению с действием окисленного глутатиона с нестойкой S-S связью.

Экспериментальные и клинические результаты применения модификаторов биологического ответа группы тиопозтинов позволили выявить их противоопухолевую активность, реализуемую через депрессию редокс-потенциала в трансформированных клетках. Показано, что депрессия редокс-потенциала может вызвать апоптоз как за счет увеличения периода полужизни белка p53, так и посредством воздействия на каскад фосфопроteinкиназ Ras-сигнального пути. Полученные результаты исследований *in vitro* действия тиопозтинов на количество клеток HL60 в течение 48 часов инкубации показывают, что концентрация 100 мкг/мл вызывает почти 100% гибель злокачественных клеток, несмотря на дефект гена p53. Внесение тиопозтинов в культуральную среду с трансформированными фибробластами индуцирует апоптоз и показывает, что в реализации апоптоза, вызванного тиопозтинами, участвует Ras-сигнальный каскад. Однако, если через 2-ое суток после внесения тиопозтинов (клетки C8), уровень апоптозной гибели в клетках с усиленно продуцируемым Ras-белком и нормально функционирующем p53-белком составляет почти 100%, то при дефекте гена p53 в тех же условиях гибнет только половина клеток. Таким образом, индукция апоптоза тиопозтинами реализуется с участием Ras-сигнального каскада протеинкиназ, как по p53-зависимому, так и по p53-независимому пути. При целостности обоих путей эффект тиопозтинов выше, чем в случае работы только одного из них.

Модификаторы биологического ответа группы тиопозтинов действуют на Ras-сигнальный путь каскада внутриклеточных реакций фосфорилирования белков, запускающих, в конечном итоге, процесс клеточного деления – пролиферацию. Особенностью Ras-сигнального пути является двойственный эффект его активации. В нормальных клетках при этом активируется пролиферация и дифференцировка. В злокачественно перерожденных клетках или клетках с резким нарушением соотношения ГТФ – ГДФ (истощение по ГТФ), увеличивается готовность к апоптозной гибели. Это обусловлено тем, что в конце пути каскад Ras-зависимых фосфокиназных реакций разделяется на несколько ветвей. В нормальных клетках активны компоненты ветви пролиферации, тогда как в генетически поврежденных клетках потенциально активна ветвь самоуничтожения клетки – апоптоза, что и объясняет двойственный эффект активации Ras-сигнального пути модификаторами биологического ответа группы тиопозтинов.

Активация Ras-белка требует отщепления его С-концевого трипептида, которое происходит в силу образования макроэргической связи между атомами серы в молекуле цистеина трипептида и фосфора в молекуле GTP. Воздействуя на этот процесс, тиопозтины способствуют нормализации процессинга Ras-белка. Только после отщепления цистеинсодержащего трипептида Ras-белок адекватно прикрепляется к цитоплазматической мембране.

Наличие среди факторов Ras-сигнального каскада большого количества других ГТФ-связывающих белков, содержащих «критические цистеины», также не исключает взаимодействия с ним тиопозтинов. Многокомпонентный эффект модификаторов биологического ответа группы тиопозтинов на нормализацию Ras-зависимого каскада внутриклеточных реакций обосновывает их профилактическую роль при повышенном онкологическом риске.

Реализация эффекта многих цитокинов осуществляется через активацию Ras-сигнального пути. Модификаторы биологического ответа группы тиопозтинов, обеспечивая функциональную стабильность активации Ras-сигнального пути, способствуют адекватной иммунокоррекции.

Воздействие модификаторов биологического ответа группы тиопозтинов на процесс клеточной пролиферации, дифференцировки и программируемой гибели через Ras-сигнальную систему.

Таким образом, действие тиопозтинов на ключевые процессы клеточной жизнедеятельности в пораженном опухолью организме способствует как реставрации специфического противоопухолевого иммунитета, так и усилению апоптозной гибели злокачественных клеток.

Модификаторы биологического ответа группы тиопозтинов улучшают состояние генетически нормальных и инициирует элиминацию генетически дефектных клеток, индуцирует широкий спектр клеточных реакций, в том числе на генетическом уровне, обеспечивая тем самым повышение устойчивости организма к экстремальным воздействиям химической, физической и биологической природы.

Многогранность внутриклеточных регуляторных эффектов тиопозтинов определяет целесообразность их лечебного применения при острых и хронических заболеваниях, ведущим патогенетическим фактором которых являются синдромы гипоксии, цитолиза и нарушения соотношения процессов пролиферации и дифференцировки клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Модификаторы биологического ответа группы тиопозтинов, входящие в метаболические рецептуры, являются синтетическими аналогами гексапептида - окисленного глутатиона (GSSG), присутствующего в клетках и внеклеточном пространстве организма человека.

Абсорбция. После внутримышечной, внутривенной или подкожной инъекции биодоступность превышает 90%. Отмечается линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме крови. Максимальная концентрация препарата в плазме при в/венном введении наблюдалась в течение 2-5 мин., при внутримышечном – в течение 7-10 мин.

Распределение. После внутривенного вливания здоровым добровольцам препарат преимущественно находится в дополнительных компартментах (исключая плазму крови), во внутриклеточном и внеклеточном пространстве или избирательно накапливается в определенных тканях.

Метаболизм. Тиопозтины подвергается быстрому захвату различными органами. Максимальный захват наблюдался в печени, почках и органах иммуногенеза и гемопоэза, минимальный в жировой ткани. После значительного восстановления препарата естественными метаболическими системами клетки (в основном за счет ферментативного восстановления глутатионредуктазой) возможно внутриклеточное расщепление продукта метаболизма препарата до составляющих его аминокислот.

Выведение. Как естественный продукт пептидной природы препарат метаболизируется в органах и тканях организма с элиминацией через почки.

ПОКАЗАНИЯ

1. Препараты группы топоэтинов осуществляют принципиально новое качество иммунологического сопровождения противоопухолевой химиотерапии при всех стадиях опухолевого процесса, что позволяет обеспечить:

- **восстановление подавленных иммунных реакций и угнетенного состояния костномозгового кроветворения;**

-**стимулирование специализированных реакций противоопухолевого иммунитета**, в том числе за счет повышения содержания и функциональной дееспособности НК-клеток, повышения чувствительности опухолевых клеток к цитостатической терапии и формирования антигенной презентации трансформированных клеток;

-**гепато-ренопротекторное воздействие и эффекты системной цитопротекции** при проведении как обычных, так и ударных доз противоопухолевой химиотерапии;

-**потенцирование действия химиотерапевтических средств;**

2. -поддержание качества жизни и снижение динамики опухолевой прогрессии при абсолютно некурабельных случаях, следовательно, **продление ожидаемой продолжительности жизни**

3.- **торможение опухолевого роста и регрессию опухолей** вследствие индукции механизмов апоптоза в трансформированных клетках;

4.- эффективную иммунотерапию опухолевого процесса в монорежиме у больных первой стадией, особенно в случае гормонозависимых опухолей (молочных и предстательных желёз);

5.- **эффективную паллиативную терапию** у онкобольных в далеко зашедших случаях (IV стадия онкопатологии), когда тяжесть клинического состояния пациентов не позволяет проводить полихимиотерапию. (Ослабление или снятие болевого синдрома, нормализация температуры, повышение аппетита и двигательной активности, нормализация печеночных и почечных биохимических показателей).

6. -**профилактику послеоперационных гнойных осложнений** в операбельных случаях, наряду с сокращением сроков послеоперационного восстановления качества жизни у онкологических больных.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

зависит от локализации опухоли, гистологической структуры, распространенности процесса, клинического состояния, режимов противоопухолевой или лучевой терапии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Применение тиопозтинов противопоказано только в случаях возникновения индивидуальной непереносимости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При экспериментальном изучении токсичности; специфической и общей фармакологической активности топозтинов и их клиническом применении не отмечено побочного действия и негативных эффектов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом, защищенном от солнца месте, при $+4^{\circ}$ - $+6^{\circ}\text{C}$.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.