

УДК 616-002.2:616-092.6

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ХЕЛАТНЫХ НАНОКОМПЛЕКСОВ (на примере глазной патологии)

Артемов А.В.¹, Бурячковский Э.С.²

¹ ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМНУ», заведующий лабораторией патологической анатомии и консервации тканей, г. Одесса, Украина, e-mail: art_onkol@ukr.net

² Одесский национальный медицинский университет, кафедра патологической анатомии с секционным курсом, г. Одесса, Украина, e-mail: edik1973@ukr.net

Резюме. Цитокинам принадлежит ведущая роль в развитии воспалительных реакций. В офтальмологии интенсивно изучаются такие провоспалительные цитокины, как IL-1 β , IL-6, TNF- α , являющиеся главными медиаторами развития, прогрессирования и терапевтического исхода не только воспалительных заболеваний (увеиты, офтальмогерпес), но и патологии возрастного характера – катаракта и глаукома, где цитокины выступают в качестве опосредованных патогенетических факторов.

Несмотря на обоснованность и перспективность антицитокиновой терапии, в офтальмологической практике её сдерживает высокая стоимость, а также ограниченная эффективность препаратов, созданных по принципу моноклональных антител и нацеленных лишь на один белковый рецептор. Альтернативой может стать мультитаргетная антицитокиновая терапия с использованием инновационного препарата MSC-428 на основе хелатных наноконплексов.

Изучение функциональных и фенотипических изменений в субпопуляциях лимфоцитов крови у больных с различной патологией глаза в ходе лечения препаратом на основе хелатных комплексов показало эффективность в плане снижения активности провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , что препятствует опосредованному ими каскаду деструктивных биологических эффектов.

Ключевые слова: цитокины, антицитокиновая терапия, глазная патология.

Вступление. Важнейшим участником воспалительных заболеваний и связанных с ними пластических и регенеративных процессов являются цитокины – протеиновые медиаторы с небольшой молекулярной массой (до 30 килодальтон), выполняющие регуляторную функцию. Цитокинам принадлежит ведущая роль в развитии воспалительных реакций, сопровождающихся активацией гуморального

иммунитета. На уровне организма цитокины представлены многокомпонентной системой, в функционировании которой обнаруживаются элементы саморегуляции, что позволило некоторым авторам говорить о цитокиновой сети [3]. В классификационном плане, к цитокинам относят: интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей, колониестимулирующие факторы. Эти биологически активные пептиды являются продуктами широкого спектра клеток, участвующих в воспалительной реакции как в качестве эффекторов, так и мишеней. С конца второй половины прошлого века цитокины как маркеры и предикторы патологических изменений широко используются в научно-исследовательских и диагностических целях. Это инициировало развитие нового направления в терапии воспалительных и онкологических заболеваний, основанного на патогенетической роли цитокинов.

Так, иммуномодуляция и активация защитных механизмов, а также иммуносупрессивная терапия, направленная на усиление противоопухолевого иммунитета, стала важным приложением цитокинотерапии.

В офтальмологии на протяжении последних двух десятилетий интенсивно изучаются такие провоспалительные цитокины как IL-1 β , IL-6, TNF- α , рассматриваемые в качестве главных медиаторов развития, прогрессирования и терапевтического исхода не только воспалительных заболеваний (увеиты, офтальмогерпес), но и такой патологии возрастного характера, как катаракта и глаукома, где цитокины выступают в качестве опосредованных патогенетических факторов, сопряженных с альтеративными процессами [8, 9]. Важно отметить, что в ряде работ подчеркивается связь продукции провоспалительных цитокинов именно с тканями глаза. Об этом свидетельствует высокое содержание цитокинов в передней камере глаза и в слезной жидкости,

которое превосходит системные уровни продукции [4, 6].

Обоснование исследования. Хотя клинико-диагностические исследования указывают на обоснованность и перспективность антицитокиновой терапии, однако в офтальмологической практике её сдерживает не только высокая стоимость инновационных препаратов, но также риск развития побочных эффектов. Следует также учитывать и ограниченную эффективность препаратов, созданных по принципу моноклональных антител, которые нацелены лишь на один белковый рецептор.

В этой связи становится актуальной разработка, изучение и внедрение новых лекарственных препаратов, которые могли бы составить конкуренцию традиционным препаратам антицитокиновой терапии. В качестве такой альтернативы мы обратили внимание на отечественный инновационный препарат MSC-428 (РС МОЗ №UA6098/01/01), который представляется как антагонист трёх белковых мишеней IL-1 β , IL-6, TNF- α .

Действующее вещество MSC-428 представляет собой низкомолекулярное координационное соединение хелатного типа, в котором центральный атом тяжелого металла – ртути – связан с двумя молекулами L-цистеина. Комплексное соединение имеет тетраэдрическое строение, в котором карбоксильные группы, находящиеся на периферии молекулы (якорные молекулы), позволяют взаимодействовать с аминокеттонами белков, влияя на их третичную структуру (конформацию). Размер молекулы составляет 1,2 нм, что на несколько порядков меньше, чем размеры таких участников патологического процесса как лимфоцит (более 25000 нм), вирус герпеса (320 нм) и др. Сверхмалый размер обеспечивает встраивание в активный сайт рецептора клетки, а наличие атома тяжелого металла, предопределяет конформационные изменения в пространственной структуре белка-рецептора. В результате этого утрачивается комплементарность – соответствие между лигандами (цитокинами) и их белковыми рецепторами, относящимися к суперсемейству иммуноглобулинов. При различиях в аминокислотной последовательности, их объединяет наличие трехмерной структуры, необходимой для специфического распознавания своего лиганда (цитокина). Уникальность этой структуры в значительной мере определяется дисульфидными (–S–S–) связями молекулы цистеина [7].

Химическая формула MSC-428 определяет высокую тропность препарата к дисульфидным группам с формированием прочной ионной связи, благодаря чему молекулы MSC-428 способны эффективно конкурировать

за рецептор цитокина. Эффективность препарата показана на ряде опухолевых процессов, в патогенезе которых принимают участие иммунологические механизмы [1,2]. Эти исследования дают нам основания предполагать влияние препарата на другие патофизиологические процессы с участием цитокинов, примером которых могут служить приведённые выше глазные заболевания.

Цель исследования. Изучить эффективность мультитаргетной антицитокиновой терапии с использованием инновационного препарата MSC-428 путём выяснения функциональных и фенотипических изменений в субпопуляциях лимфоцитов крови у больных с различной патологией глаза в ходе лечения данным препаратом.

Материалы и методы. Иммунологическая динамика оценивалась по характеру субпопуляционных изменений лейкоцитов, которые выявляются специфическими моноклональными антителами к соответствующим CD факторам по ранее описанной стандартной методике [1]. В связи с этим были изучены фенотипы лимфоцитов крови по экспрессии активационных маркеров CD25, CD38, CD45, CD54, CD95. Было проведено исследование терапевтического ответа на MSC-428 у 162 пациентов, в том числе у 71 мужчины (ср.возраст – 57 \pm 7,3) и 91 женщины (ср.возраст – 59 \pm 6,1). Среди них больных хроническим увеитом было 23, офтальмогерпесом – 38, возрастной катарактой – 29, начальной открытоугольной глаукомой – 31, простой диабетической ретинопатией – 41. Отбор осуществлялся на основании данных амбулаторных карт, отражающих состояние пациентов на момент исследования. В контрольную группу вошло 30 человек (ср.возраст – 58 \pm 6,6), у которых в анамнезе отсутствовали травмы, хронические воспалительные и аллергические заболевания глаз.

Результаты исследования. Для изучения терапевтического ответа на MSC-428 было отобрано 162 пациента, у которых на начало приема препарата уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α был повышен более чем на 20%, что нашло подтверждение в гиперэкспрессии маркеров T-лимфоцитов CD25, CD38, CD45, CD54, CD95. Эффект применения препарата MSC-428 оценивался по нормализации показателей экспрессии указанных маркеров.

Так, CD25 в исследуемой группе у 89% пациентов был значительно выше нормы (на 20-30%). В результате приема препарата «MSC-428» у 74% пациентов он снизился до нормы.

Маркер патологической активации клеток CD38 в исследуемой группе был повышен у 91% пациентов, причем уровень экспрессии зависел от тяжести заболевания. После приема препарата MSC-428 данный фактор восстановился до нормы у 78%.

CD45 до лечения был снижен у 38% пациентов, у 57% был, наоборот, повышен, что связано с дисрегуляцией киназ семейства Src и JAK, приводящей к активации воспалительного процесса и активации деструктивных биологических эффектов, индуцируемых высоким уровнем провоспалительных цитокинов. После приема MSC-428 отмечен smart-эффект на терапию, проявившийся тем, что у 79% пациентов с низким уровнем CD45 произошло повышение до нормы, а у 81% пациентов с первично высокой экспрессией CD45, наоборот, произошло снижение до нормы.

CD54 (ICAM-1) до приёма MSC-428 был увеличен у 97% пациентов. При приеме MSC-428 у 84% пациентов произошло снижение до нормы CD54, что коррелирует с уменьшением воспаления, снижением уровня провоспалительных цитокинов и уменьшением миграции лимфоцитов в очаг воспаления.

Особая роль в модуляции воспалительных и деструктивных изменений принадлежит CD95, гиперэкспрессия которого препятствует апоптозу активированных Т-клеток в очаге воспаления. Прием MSC-428 сопровождался снижением CD95 до физиологической нормы у 82% пациентов, что коррелировало с уменьшением выраженности воспаления.

За все время приема MSC-428 не выявлено развития побочных эффектов или непереносимости. Динамика изменений фенотипических маркёров представлена в (таб.1).

Таблица 1

Динамика фенотипических маркеров лимфоцитов у офтальмологических больных, принимавших препарат MSC-428

Фенотипический маркер	Количество офтальмологических пациентов с отклонением от нормы – в %		Эффективность терапии MSC-428 в %
	До лечения	После лечения	
CD25	89	15	74
CD38	91	13	78
CD45	92	19	73
CD54	97	15	82
CD95	91	9	82

Обсуждение результатов. Как известно, в патогенезе хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний принимает участие широкий спектр цитокинов, которые поддерживают возникший порочный круг и становятся ключевым звеном в повреждении тканей, в т.ч. и глаза. Выбор фенотипических маркеров для оценки эффективности лечебного эффекта основывался на их роли в патогенезе заболеваний, где ведущим звеном являются альтеративные изменения и связанные с ними воспалительные реакции при участии клеток лимфоцитарного типа. Подтверждением этому служат данные об участии каждого из изученных нами факторов, регулирующих цитокинный гомеостаз, которые можно представить следующим образом.

Ключевая роль в регулировании адаптивной иммунной системы через контроль выживания и пролиферации регуляторных Т клеток принадлежит CD25, который в функциональном отношении представляет собой альфа-субъединицу рецептора интерлейкина 2 (IL-2R α). На экспрессию CD25 в значительной мере влияет высокий уровень провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF. Поэтому по динамике снижения экспрессии CD25 можно судить о способности препарата ингибировать повышенный уровень провоспалительных цитокинов.

Известно, что CD38 положительно коррелирует с высоким содержанием провоспалительных цитокинов, связанных с патогенезом ВИЧ-инфекции, лейкозов, миеломы, сахарного диабета II типа. Продуктом активности CD38 является циклическая АДФ-рибоза, способствующая мобилизации Ca²⁺ в цитозоль, с чем связана регуляция универсальной сигнальной системы клеток. В очагах воспаления происходит повышенная экспрессия гена CD38, что вызывает дисрегуляцию PI3K/Akt сигнального пути и способствует прогрессированию воспалительного процесса. При хроническом воспалении CD38 препятствует апоптозу активированных лимфоцитов, что поддерживает персистенцию воспалительного процесса. В этой связи, в рамках наблюдавшихся нами глазных заболеваний, CD38 можно рассматривать, как важный показатель успешности противовоспалительной терапии. Терапевтический эффект MSC-428 в отношении нормализации CD38 можно объяснить способностью препарата конкурировать за фосфатные группы кодируемой геном Syk нерецепторной тирозинкиназы. Активность последней связана с регуляцией экспрессии CD38, которая полностью блокируется при ингибировании Syk; медиатором транскрипции CD38 является NF-kB [5]. Можно пола-

гать, что препарат MSC-428 способен снижать гиперэкспрессию CD38 двумя путями: прямо – через ингибирование Syk тирозинкиназы и опосредованно – через снижение выработки провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, ответственны за гиперактивацию NF- κ B.

Важная роль в патогенезе воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессов принадлежит CD45, относящемуся к семейству рецепторов тирозиновых протеинфосфатаз, регулирующих важнейшие внутриклеточные процессы, осуществляя передачу сигнала внутрь клетки с T-клеточного рецептора. При этом осуществляется связывание CD45 с корецепторами CD4 или CD8, что обеспечивает эффективное прохождение сигнала внутрь клетки. Потеря экспрессии CD45 на поверхности T-лимфоцитов приводит к ослаблению сопряжения TCR/CD3-сигнального пути с кальциевыми сигналами в клетке. Снижение экспрессии CD45 повышает порог чувствительности для TCR/CD3-комплекса, что приводит к дефектам селекции лимфоцитов, а также потенцирует Fas-зависимый апоптоз. CD45 также подавляет Jnk-киназы и, таким образом, функционирует как отрицательный регулятор передачи сигналов цитокинового рецептора. Таким образом, нарушение регуляции CD45 приводит к активации воспалительного процесса и деструктивных биологических эффектов, индуцируемых высоким уровнем провоспалительных цитокинов.

Молекула клеточной адгезии CD54 (ICAM-1, Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) присутствует в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. При стимуляции цитокинами, среди которых IL-1 и TNF- α , экспрессия ICAM-1 на цитоплазматической мембране резко увеличивается. ICAM-1 является лигандом интегринового рецептора LFA-1, обнаруживаемого на лейкоцитах, которые при активации связываются с эндотелием посредством комплекса ICAM-1/LFA-1 и проникают в ткань. ICAM-1 тесно связан с потенциалом развития воспаления. Провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α увеличивают продукцию ICAM-1 через активацию ядерного фактора каппа-B (NF- κ B). Гиперэкспрессия адгезивных молекул ICAM-1 на эндотелии и лимфоцитах сопровождается возникновением некротических или дистрофических изменений. Такая неконтролируемая гиперпродукция может стать ключевым моментом последующего повреждения тканей

глаза с развитием более тяжелых форм заболеваний.

Как известно, важную роль в осуществлении апоптоза играет CD95 – Fas/APO-1/CD95, который относится к семейству рецепторов TNF (tumor necrosis factor) и обладает свойствами рецептора, передающего цитотоксический сигнал при связывании со специфическими антителами. Показано участие данного фактора в удалении активированных T-клеток в конце иммунного ответа, элиминации зараженных вирусом или раковых клеток, апоптозе клеток, инициирующих воспаление в таких иммуно-привилегированных структурах как глаз [3]. CD95 – двухфункциональный рецептор. Так, при физиологических условиях, цитокин TNF связывается с CD95 на активированных T-лимфоцитах, что вызывает апоптоз, обуславливающий контроль гомеостаза иммунных клеток и прекращение иммунного ответа. Вместе с тем, CD95 действует как рецептор, который оказывает про- и антиапоптотические сигналы в зависимости от клеточной микросреды и от стимулирующих сигналов, прежде всего со стороны провоспалительных цитокинов [5]. При стойком увеличении уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , они активируют антиапоптотические белки, что приводит к выживанию клеток. Этот механизм «поломки» характерен не только для активированных лимфоцитов, которые генерируют молекулы, вызывающие воспаление, но и для опухолевых и вирусинфицированных клеток. Кроме того, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и повышенная экспрессия CD95 способствует выживанию активных T-лимфоцитов, что поддерживает дальнейший воспалительный ответ организма и обеспечивает условия для формирования аутоиммунной патологии.

Хотя CD95 является одной из наиболее привлекательных терапевтических целей, известные таргетные антитела (antibody RK8, HFE7A, R-125224), разрабатываемые как противоопухолевые средства, обладают выраженным системным токсическим действием, что служит препятствием для их применения в широкой клинической практике. Исходя из того, что Fas/APO-1 (поверхностный рецептор CD95) содержит внеклеточный домен, богатый цистеином, он представляет собой химически уязвимую мишень для MSC-428. Таргетный эффект MSC-428 обеспечивается за счет тропности наноконлекса к цистеину, в результате чего рецептор утрачивает комплементарность к своему лиганду (TNF) с последующим ингибированием активности Jnk-киназы. Это при-

водит к снижению экспрессии CD95 и физиологическому апоптозу активных Т-клеток. По этой причине изучение CD95 позволяет оценить тяжесть воспалительного процесса и отображает как высокий уровень провоспалительных цитокинов, так и активацию Т-клеток, предопределяющую негативный исход заболевания.

Положительное влияние препарата MSC-428 на цитокинный гомеостаз у офтальмологических больных с альтеративно-воспалительными изменениями в тканях глаза можно объяснить конформационной перестройкой трехмерной структуры цитокинного рецептора под воздействием иона тяжелого металла, что нарушает комплементарность, т.е. пространственное соответствие рецептора своему лиганду – провоспалительному цитокину. Как известно, рецептор, утративший способность присоединять молекулу цитокина, не может передавать внутрь клетки деструктивные сигналы, инициируемые провоспалительными цитокинами [5]. Так, с помощью молекулы MSC-428 осуществляется мультитаргетная терапия, направленная против трех белков мишеней – IL-1 β , IL-6, TNF- α , что предопределяет больший спектр его влияния по сравнению с традиционной антицитокиновой терапией, когда ингибирование касается только одного белка мишени.

Выводы. 1. Применение антицитокиновых препаратов в офтальмологической практике ограничено не только очень высокой стоимостью брендовых препаратов, но и риском развития побочных эффектов и ограниченной эффективностью препаратов, ориентированных только на одну антигенную детерминанту в составе белка-мишени.

2. Инновационный препарат таргетной терапии MSC-428 является антагонистом белков-мишеней, представляющих рецепторы к IL-1 β , IL-6, TNF- α , что создаёт преимущество перед традиционной антицитокиновой терапией, построенной на использовании препаратов на основе моноклональных антител.

3. Применение мультитаргетной терапии на основе MSC-428 у офтальмологических больных показало её эффективность в плане снижения активности провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , что препятствует опосредованному ими каскаду деструктивных биологических эффектов. Это предоставляет новые терапевтические возможности в комплексной терапии такой распространённой глазной патологии как увеиты, офтальмогерпес, катаракта, глаукома, диабетическая ретинопатия.

Литература:

1. Артемов А.В. Иммунологические механизмы противоопухолевого действия ртутьсодержащих препаратов на основе хелатных нанок комплексов / А.В. Артемов, Э.С. Бурячковский // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ столітті», Львів, 29-30 травня. – Львів, 2015. – С. 109-112.
2. Артемов А.В. Особенности связывания ртутьсодержащих комплексов с сигнальным рецептором лимфоцитов у пациентов с различными типами злокачественных опухолей / А.В. Артемов, Э.С. Бурячковский // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медицина наука та практика ХХІ століття», 5-6 лютого 2016р. – Київ, 2016. – С. 8-11.
3. Еричев В.П. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней / В.П. Еричев, С.Ю. Петров, А.М. Суббот и др. // Национальный журнал глаукома. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 85-99.
4. Чередниченко Л.П. Значение провоспалительных цитокинов в развитии первичной открытоугольной глаукомы / Л.П. Чередниченко, Л.Ю. Барычева, А.А. Берновская // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2013. – Т. 8. – № 2. – С. 52-54.
5. Bradshaw RA, Dennis EA. Functioning of Transmembrane Receptors in Signaling Mechanisms // Cell Signaling Collection. – 2011. – V.1 (Apr).
6. Chua J., Vania M., Cheung C.M., Ang M. et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Molecular Vision* 2012; 18:431-438.
7. Rajpal G., Arvan P. Disulfide Bond Formation. *Handbook of Biologically Active Peptides. 2nd Edition*. 2013.
8. Zenkel M., Lewczuk P., Junemann A., Kruse F.E., Naumann G.O., Schlotzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathology*. 2010; 176(6):2868-2879. doi:10.2353/ajpath.2010.090914.
9. Zhang P., Zhang X., Brown J. et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 87(3): 293–301.

УДК 616-002.2:616-092.6

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЦІЛЬОВОЇ АНТИЦИТОКІ-

НОВОЇ ТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ ХЕЛАТНИХ НАНОКОМПЛЕКСІВ

Артьомов О.В.¹, Бурячківський Е.С.²

¹ ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМНУ», завідуючий лабораторії патологоанатомічної анатомії та консервації тканин, м. Одеса, Україна, e-mail: art_onkol@ukr.net

² Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом, м. Одеса, Україна, e-mail: edik1973@ukr.net

Резюме. Цитокіни відіграють провідну роль у розвитку запальних реакцій. Прозапальні цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α є основними медіаторами розвитку, прогресування та терапевтичного результату не тільки запальних захворювань (увеїт, офтальмологічний герпес), але також і патологій вікового характеру – катаракта і глаукома, де цитокіни діють як опосередковані патогенетичні фактори.

Незважаючи на обґрунтованість і перспективи антицитокінової терапії, в офтальмологічній практиці це ускладнюється високою вартістю, а також обмеженою ефективністю препаратів, створених за принципом моноклональних антитіл і спрямованих лише на один білковий рецептор. Альтернативою може бути багатоцільова терапія на основі хелатних наноконструкцій, одним із прикладів якої є препарат MSC-428.

Активна речовина MSC-428 являє собою низькомолекулярну хелатну координаційну сполуку, в якій центральний атом важкого металу – ртуть, зв'язаний з двома молекулами L-цистеїну. Комплексна сполука має тетраедричну структуру, в якій карбоксильні групи, розташовані на периферії молекули, дозволяють взаємодіяти з аміногрупами білків, впливаючи на їх третинну структуру (конформацію).

Застосування мультитаргетної терапії на основі MSC-428 у офтальмологічних хворих показало її ефективність щодо зниження активності прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α , що перешкоджає опосередкованому ними каскаду деструктивних біологічних ефектів. Це надає нові терапевтичні можливості в комплексній терапії очних захворювань, в патогенезі яких важлива роль належить альтернативним запальним процесам.

Ключові слова: цитокіни, антицитокінова терапія, патологія очей.

UDC 616-002.2:616-092.6

PROSPECTS OF TARGET ANTI-CYTOKINE THERAPY APPLICATION BASED ON THE CHELATE NANOCOMPLEXES

A.V. Artemov¹, E.S. Buryachkovsky²

¹ The Filatov's Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy. NAMSU. Odessa, Ukraine, e-mail: art_onkol@ukr.net

² Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine, e-mail: edik1973@ukr.net

Abstract. Cytokines have a leading role in the development of inflammatory reactions. In the ophthalmology, proinflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, TNF- α , which are the main mediators of the development, progression and therapeutic outcome of not only inflammatory diseases (uveitis, ophthalmic herpes), but also pathologies of the age-related diseases (cataract and glaucoma), where cytokines act as mediated pathogenetic factors, are intensively studied.

Despite the validity and prospects of anti-cytokine therapy, in ophthalmic practice it is hampered by the high cost, as well as the limited effectiveness of drugs created by the principle of monoclonal antibodies and aimed only at one protein receptor. Alternative may be multi-target anti-cytokine therapy using an innovative preparation MSC-428 based on chelate nanocomplexes.

The active substance MSC-428 is a low molecular weight chelating coordination compound in which the central atom of a heavy metal, mercury, is bound to two molecules of L-cysteine. The complex compound has a tetrahedral structure in which the carboxyl groups located on the periphery of the molecule (anchor molecules) allow interaction with amino groups of proteins, affecting their tertiary structure (conformation).

The ultra-small size provides integration into the active site of the cell receptor, and the presence of the heavy metal atom, predetermines conformational changes in the spatial structure of the receptor protein.

The aim of the investigation was to study the effectiveness of multi-target anti-cytokine therapy using the innovative preparation MSC-

428 by elucidating the functional and phenotypic changes in the subpopulations of blood lymphocytes in patients with various pathologies of the eye during treatment with this drug.

In connection with this, the phenotypes of blood lymphocytes were studied by expression of the activation markers CD25, CD38, CD45, CD54, CD95. A study of the therapeutic response to MSC-428 was performed in 162 patients, including 71 men (mean age 57 ± 7.3) and 91 women (mean age 59 ± 6.1). The effect of MSC-428 was evaluated by normalizing the expression of the markers.

Thus, CD25 in the study group was significantly higher than normal in 89% of patients (by 20-30%). As a result of taking the drug MSC-428 in 74% of patients it decreased to normal.

The marker of pathological activation of CD38 cells in the study group was increased in 91% of patients, the level of expression depended on the severity of the disease. After taking MSC-428, this factor was restored to normal in 78%.

CD45 before treatment was reduced in 38% of patients, in 57% was increased, which is associated with the dysregulation of Src and JAK family kinases, leading to the activation of the inflammatory process and the activation of destructive biological effects induced by a high level of pro-inflammatory cytokines. After receiving MSC-428, a smart effect on therapy was noted, which was manifested by the fact that 79% of patients with a low CD45 level had increased to normal, and 81% of patients with primarily high

expression of CD45, on the contrary, experienced a decrease to the norm.

CD54 (ICAM-1) was increased in 97% of patients before receiving MSC-428. With the admission of MSC-428, 84% of patients experienced a decrease to the norm of CD54, which correlates with a decrease in inflammation, a decrease in the level of proinflammatory cytokines, and a decrease in the migration of lymphocytes to the focus of inflammation.

During the entire period of application of MSC-428, no side effects or intolerance were identified.

Thus, the innovative targeted therapy MSC-428 has proved to be an antagonist of target proteins that represent receptors for IL-1 β , IL-6, TNF- α , which creates an advantage over traditional anti-cytokine therapy based on the use of monoclonal antibodies drugs.

The use of multi-target therapy based on MSC-428 in ophthalmic patients has shown its effectiveness in reducing the activity of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , which prevents from cascading destructive biological effects. This provides new therapeutic options in the complex therapy of such a common ocular pathology as uveitis, ophthalmic herpes, cataract, glaucoma, diabetic retinopathy.

Key words: cytokines, anti-cytokine therapy, eye pathology.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2018 р.