



ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛУТАМИЛ-ЦИСТЕИНИЛ-ГЛИЦИНА ДИНАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-378-381

УДК: 613.98, 616-002.5, 615.322

Пухальская А. Э. ¹, Медведева М. Д. ^{2*}

¹ ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

² ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

*Автор, ответственный за переписку, Медведева Мария Дмитриевна.
E-mail: rsc-ide@yandex.ru

Резюме

Изучали влияние сочетания глутамил-цистеинил-глицина динатрия и бедаквилина на лечение мультирезистентного туберкулеза у кроликов разного возраста. Комбинированная терапия улучшала состояние животных, уменьшала воспаление и размеры поражений в легких, особенно эффективно проявляя себя у пожилых особей. Полученные данные подчеркивают значимость учета возраста пациента при назначении противотуберкулезной терапии.

АКТУАЛЬНОСТЬ. Высокая заболеваемость туберкулезом и трудности его лечения у лиц старших возрастов являются актуальной проблемой фтизиатрии и гериатрии. Растущая лекарственная устойчивость микобактерий и увеличение количества больных с иммунодефицитными заболеваниями обуславливает поиск и разработку новых лекарственных средств. Глутамил-цистеинил-глицин динатрия показал высокую эффективность как средство профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с радиационными, химическими и инфекционными факторами. Являясь структурным аналогом окисленного глутатиона, глутамил-цистеинил-глицин динатрия обладает высокой биодоступностью, модулирующим действием на внутриклеточные процессы тиолового обмена, способствует инициации системы цитокинов, активации фагоцитоза. Глутамил-цистеинил-глицин динатрия разрешен к применению при туберкулезе легких, однако возраст-ассоциированные эффекты не изучались.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка возраст-ассоциированных эффектов глутамил-цистеинил-глицина динатрия в сочетанном применении с бедаквилином при мультирезистентном туберкулезе у кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Были сформированы 3 группы по 25 кроликов в каждой со стандартными лабораторными условиями содержания: 1-я — животные молодого возраста (1 год), масса тела — 1000–1200 г; 2-я — животные среднего возраста (4 года), масса тела — 1700–1900 г; 3-я — животные пожилого возраста (7 лет), масса тела — 2000–2300 г. В каждой возрастной группе было выделено по 3 подгруппы: 1-я (n = 5) — контроля заражения (зараженные животные, без лечения); 2-я (n = 10) — контроля лечения (зараженные животные, получавшие только бедаквилин); 3-я (n = 10) — основная (зараженные животные, получавшие бедаквилин + глутамил-цистеинил-глицин динатрия). Таким образом, было сформировано девять подгрупп: 1.1 — подгруппа контроля заражения животных молодого возраста; 2.1 — подгруппа контроля заражения животных среднего возраста; 3.1 — подгруппа контроля заражения животных пожилого возраста; 1.2 — подгруппа контроля лечения животных молодого возраста; 2.2 — подгруппа контроля лечения животных среднего возраста; 3.2 — подгруппа контроля лечения животных пожилого возраста; 1.3 — основная подгруппа животных молодого возраста; 2.3 — основная подгруппа животных среднего возраста; 3.3 — основная подгруппа животных пожилого возраста. Заражение проводили внутривенно клиническим штаммом *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. Лечение бедаквилином и глутамил-цистеинил-глицином динатрия начиналось на 3-й день после заражения. Наблюдала за состоянием животных, физической активностью, потреблением пищи и воды, динамикой веса. Использовали КТ легких и тесты на реакцию гиперчувствительности. Данные обрабатывались с помощью пакета программ Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Мониторинг состояния животных через 6 недель после заражения позволил получить следующие результаты.

Молодые кролики (1 год). Подгруппа контроля заражения: плохое состояние, низкая активность, малое потребление пищи и воды. Подгруппа контроля лечения: удовлетворительное состояние, хорошая активность, нормальное потребление пищи и воды. Основная подгруппа: отличное состояние, максимальная активность, усиленное потребление пищи и воды.

Кролики среднего возраста (4 года). Подгруппа контроля заражения: плохое состояние, сниженная активность, малое потребление пищи и воды. Подгруппа контроля лечения: удовлетворительное состояние,

хорошая активность, повышенное потребление пищи и воды. Основная подгруппа: хорошее состояние, высокая активность, умеренное потребление пищи и воды.

Кролики пожилого возраста (7 лет). Подгруппа контроля заражения: критичное состояние, сильная потеря активности, минимальное потребление пищи и воды. Подгруппа контроля лечения: удовлетворительное состояние, хорошая активность, достаточное потребление пищи и воды. Основная подгруппа: удовлетворительное состояние, средняя активность, средние показатели потребления пищи и воды.

В первые 3 недели после заражения отмечен прирост массы тела во всех подгруппах, в 4-ю и 5-ю недели на фоне отчетливого снижения этого показателя в подгруппах контроля заражения и контроля лечения наблюдали повышение средней массы животных в основных подгруппах. В ответ на внутрикожное введение пробы с туберкулезным рекомбинантным аллергеном («Диаскинтест») через 18 дней после инокуляции микобактерий туберкулеза у интактных экспериментальных животных отмечали отрицательную реакцию, у всех модельных кроликов регистрировали положительный результат пробы в виде развития эритемы размером $(18,50 \pm 1,49)$ мм ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о наличии сенсибилизации и подтверждало развитие туберкулезного процесса. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки животных из подгрупп контроля заражения (подгруппы 1.1, 2.1, 3.1) во всех 3 изучаемых возрастных группах показала наличие крупных полициклических инфильтратов гетерогенной плотности в верхних долях легких, наиболее вероятно специфического характера. При этом в группе животных пожилого возраста патологические изменения формировались быстрее и носили более выраженный характер. КТ органов грудной клетки животных из подгрупп контроля лечения (подгруппы 1.2, 2.2, 3.2) во всех 3 изучаемых возрастных группах показала наличие небольших фокусов инфильтрации в легких с участками по типу матового стекла по периферии. При этом наблюдаемые изменения в группах кроликов среднего и пожилого возраста носили более отчетливый характер и отличались большей длительностью с тенденцией к хронизации патологического процесса. КТ органов грудной клетки животных из основных подгрупп (подгруппы 1.3, 2.3, 3.3) во всех 3 изучаемых возрастных группах показала наличие в легких очагово-инфильтративных изменений слабой интенсивности, которые имеют меньшую выраженность, чем у животных из подгрупп контроля лечения соответствующих возрастных групп. У молодых кроликов после заражения наблюдали мелкие очаговые тени в субплевральных областях легких, соответствующие первичным очагам инфекции. У кроликов среднего и пожилого возрастов были выявлены более обширные инфильтраты и очаговые тени, занимающие значительные участки легкого. У кроликов пожилого возраста наблюдали признаки активного воспаления с наличием экссудата в альвеолах. Увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов, особенно бронхопупмональных и трахеобронхиальных, наблюдали у кроликов всех изучаемых возрастных групп. Масса тела кроликов была нестабильной на протяжении всего эксперимента. Изменения зависели от возраста и режима лечения. КТ легких подтвердила формирование туберкулезных изменений разной степени тяжести в зависимости от возраста и лечения. В целом леченые животные демонстрировали лучшие показатели здоровья, активности и аппетита по сравнению с нелечеными.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты подтверждают наличие воспалительного процесса у животных в подгруппах контроля заражения всех возрастов. Воспалительные изменения также наблюдались в основных подгруппах и подгруппах контроля лечения, причем они были более выражены в последних. КТ легких в основных подгруппах показала менее выраженные очагово-инфильтративные изменения по сравнению с подгруппами сравнения, что указывает на потенцирующее действие глутамил-цистеинил-глицина динатрия. Исследование демонстрирует потенциал этого вещества в сочетании с бедаквилином и открывает перспективы для его включения в схемы лечения туберкулеза, в том числе с учетом возрастных аспектов.

Ключевые слова: слова: глутамил-цистеинил-глицин динатрия; мультирезистентный туберкулез; возраст-ассоциированные эффекты.

Для цитирования: Пухальская А. Э., Медведева М. Д. Возраст-ассоциированные эффекты глутамил-цистеинил-глицина динатрия в комплексной схеме лечения мультирезистентного туберкулеза (экспериментальное исследование). *Российский журнал гериатрической медицины*. 2025 ; 35 (23) : 378–381. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-378-381

Поступила: 10.04.2025. Принята к печати: 17.04.2025. Дата онлайн-публикации: 26.09.2025.

AGE-ASSOCIATED EFFECTS OF DISODIUM GLUTAMYL-CYSTEINYL-GLYCINE IN A COMPLEX TREATMENT REGIMEN FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (EXPERIMENTAL STUDY)

Puhalskaya A. E. ¹, Medvedeva M. D. ^{2*}

¹ St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia

² Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

* Corresponding author: Medvedeva Maria Dmitrievna. E-mail: rsc-ide@yandex.ru

Abstract

The effect of a combination of glutamyl-cysteinyl-glycine disodium and bedaquiline on the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis in rabbits of different ages was studied. Combination therapy improved the condition of animals, reduced inflammation and the size of lesions in the lungs, especially effective in elderly individuals. The data obtained emphasize the importance of taking into account the patient's age when prescribing anti-tuberculosis therapy.

BACKGROUND. The high incidence of tuberculosis and the difficulties of its treatment in older people are an urgent problem of phthisiatry and geriatrics. The growing drug resistance of mycobacteria and an increase in immunodeficiency diseases lead to the search and development of new medicines. Disodium glutamyl-cysteinyl-glycine has shown high efficacy as a means of preventing and treating secondary immunodeficiency conditions associated with radiation, chemical and infectious factors. Being a structural analog of oxidized glutathione, disodium glutamyl-cysteinyl-glycine has high bioavailability, modulating effect on intracellular processes of thiol metabolism, promotes initiation of cytokine system, activation of phagocytosis. The drug glutamyl-cysteinyl-glycine disodium is approved for use in pulmonary tuberculosis, but age-associated effects have not been studied.

OBJECTIVE. Evaluation of age-associated effects of glutamyl-cysteinyl-glycine disodium in combination with bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis in rabbits

MATERIALS AND METHODS. Three groups of 25 rabbits each with standard laboratory conditions were formed.: 1st – young animals (1 year old), body weight – 1,000–1,200 g; 2nd – middle-aged animals (4 years old), body weight – 1,700–1,900 g; 3rd – elderly animals (7 years old), body weight – 2,000–2,300 g. Three subgroups were identified in each age group: 1st (n = 5) – infection control (infected animals without treatment); 2nd (n = 10) – treatment control (infected animals receiving only bedaquiline); 3rd (n = 10) – main (infected animals receiving bedaquiline + glutamyl-cysteinyl-glycine disodium). Thus, nine subgroups were formed: 1.1 – a subgroup for the control of infection of young animals; 2.1 – a subgroup for the control of infection of middle-aged animals; 3.1 – a subgroup for the control of infection of elderly animals; 1.2 – a subgroup for the control of treatment of young animals; 2.2 – a subgroup for the control of treatment of middle-aged animals; 3.2 – a subgroup for the control of treatment of elderly animals; 1.3 – the main subgroup of young animals; 2.3 – the main subgroup of middle-aged animals; 3.3 – the main subgroup of elderly animals. Infection was carried out intravenously with a clinical strain of *M. tuberculosis* with multiple drug resistance. Treatment began on the third day after infection with bedaquiline and glutamyl-cysteinyl-glycine disodium. The condition of the animals, physical activity, food and water intake, and weight dynamics were monitored. CT scans of the lungs and hypersensitivity reaction tests were used. The data was processed using a package Statistica 7.0.

RESULTS. Monitoring the condition of the animals 6 weeks after infection allowed us to obtain the following results. *Young rabbits* (1 year old). Infection control – poor condition, low activity, low consumption of food and water. Treatment control – satisfactory condition, good activity, normal diet and drink. The main subgroup is in excellent condition, maximum activity, increased intake of food and water. *Middle-aged rabbits* (4 years old). Infection control – poor condition, decreased activity, low intake of food and water. Treatment control – satisfactory condition, good activity, increased intake of food and water. The main subgroup is in good condition, high activity, moderate intake of food and water. *Elderly rabbits* (7 years old). Infection control is a critical condition, severe loss of activity, minimal intake of food and water. Treatment control – satisfactory condition, good activity, sufficient intake of food and water. The main subgroup is satisfactory condition, average activity, and average food and water intake. In the first 3 weeks after infection, an increase in body weight was noted in all subgroups, in the 4th and 5th weeks, against the background of a clear decrease in these indicators, an increase in the average weight of animals in the main subgroups was observed in the infection control and treatment control subgroups. In response to intradermal administration of a sample with a tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest) 18 days after inoculation of mycobacterium tuberculosis in intact experimental animals, a negative reaction was noted, and in all model rabbits a positive test result was recorded in the form of erythema with a size of (18.50 ± 1.49) mm ($p < 0.0001$), which indicated the presence of sensitization and confirmed the development of the tuberculosis process. CT scans of the chest organs of animals from the infection control subgroups (subgroups 1.1, 2.1, 3.1) in all three age groups studied showed the presence of large polycyclic infiltrates of heterogeneous density in the upper lobes of the lungs, most likely of a specific nature. At the same time, in the group of elderly animals, pathophysiological changes formed faster and were more pronounced. CT scans of the thoracic organs of animals from the treatment control subgroups (subgroups 1.2, 2.2, 3.2) in all three age groups studied showed the presence of small foci of infiltration in the lungs with areas like frosted glass around the periphery. At the same time, the observed changes in the groups of middle-aged and elderly rabbits were more pronounced and had a longer duration with a tendency to chronicle the pathological process. CT scans of the thoracic organs of animals from the main subgroups (subgroups 1.3, 2.3, 3.3) in all three age groups studied showed the presence of focal infiltrative changes in the lungs of low intensity, which are less pronounced than in animals from the treatment control subgroups of the corresponding age groups. After infection, small focal shadows in the subpleural regions of the lungs, corresponding to the primary foci of infection, were observed in young rabbits. In middle-aged and elderly rabbits, more extensive infiltrates and focal shadows were detected, occupying significant areas of the lung. In elderly rabbits, signs of active inflammation with the presence of exudate in the alveoli were observed. An increase in the size of the intrathoracic lymph nodes, especially bronchopulmonary and tracheobronchial, was observed in rabbits of all age groups studied. The rabbits' body weight was unstable throughout the experiment. The changes depended on age and treatment regimen. Computed tomography of the lungs confirmed the formation of tuberculous changes of varying severity depending on age and treatment. In general, the treated animals showed better health, activity, and appetite compared to the untreated ones.

CONCLUSION. The results obtained confirm the presence of an inflammatory process in animals in the infection control subgroups of all ages. Inflammatory changes were also observed in the main subgroups and treatment control subgroups, and they were more pronounced in the latter. Computed tomography of the lungs in the main

subgroups showed less pronounced focal infiltrative changes compared with the comparison subgroups, which indicates the potentiating effect of glutamyl-cysteinyl-glycine disodium. The study demonstrates the potential of this substance in combination with bedaquiline and opens up prospects for its inclusion in tuberculosis treatment regimens, including age-related aspects.

Keywords: glutamyl-cysteinyl-glycine disodium; multidrug-resistant tuberculosis; age-associated effects.

For citation: Puhalskaya A. E., Medvedeva M. D. Age-associated effects of disodium glutamyl-cysteinyl-glycine in a complex treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis (experimental study). *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025 ; 3S (23) : 378–381. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-378-381

Received: 10.04.2025. Accepted: 17.04.2025. Published online: 26.09.2025.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции

статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ORCID АВТОРОВ:

Пухальская А. Э. / Puhalskaya A. E. — 0009-0004-7818-5225
Медведева М. Д. / Medvedeva M. D. — 0009-0008-7591-2801