



Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік
фармацевтика академиясының

ХАБАРШЫСЫ

• ВЕСТНИК •

“VESTNIK”

of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy

REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

№1(74), 2016

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕМЛЕКЕТТІК ФАРМАЦЕВТИКА
АКАДЕМИЯСЫНЫҢ ХАБАРШЫСЫ

№ 1 (74), 2016

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
“VESTNIK”

of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy
REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

Основан с мая 1998 г.

Учредитель:

«Республиканское государственное
предприятие на праве хозяйственного
ведения «Южно-Казakhstanская
государственная фармацевтическая
академия»

Журнал зарегистрирован
Министерством связи и информации
Республики Казахстан
Регистрационное свидетельство
№11321-ж от 24.02.2011 года.
ISSN 1562-2967

«Вестник ЮКГФА» зарегистрирован в
Международном центре по
регистрации сериальных изданий
ISSN(ЮНЕСКО, г.Париж,Франция),
присвоен международный номер ISSN
2306-6822

Журнал индексируется в КазБЦ; в
международной базе данных
Information Service, for Physics,
Electronics and Computing (InspecDirect)

Адрес редакции:
160019 Республика Казахстан,
г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1
Тел.: 8(725-2) 40-22-08, 40-82-22(5113)
Факс: 40-82-19
www.ukgfa.kz, ukgma.kz
E-Mail: medacadem@rambler.ru,
raihan_ukgfa@mail.ru
Тираж 300 экз. Журнал отпечатан в
типографии ОФ «Серпилис»,
г. Шымкент.

Главный редактор

Сексенбаев Б.Д., доктор мед. наук., профессор, академик
КазНАЕН

Заместитель главного редактора

Нурмашев Б.К., кандидат медицинских наук

Редактор научного журнала

Шаймерденова Р.А., член Союзов журналистов СССР и
Казахстана

Редакционная коллегия:

Анартаева М.У., доктор мед.наук, доцент
Булешов М.А., доктор мед наук, профессор
Душанова Г.А., доктор мед.наук, профессор
Махатов Б.К., доктор фарм.наук, профессор, академик
КазНАЕН

Ордабаева С.К., доктор фарм.наук, профессор
Орманов Н.Ж., доктор мед.наук, профессор
Оспанова С.А., доктор мед.наук, профессор
Сагиндыкова Б.А., доктор фарм.наук, профессор
Сисабеков. К.Е., доктор мед. наук, профессор
Патсаев А.К., доктор хим.наук, профессор
Шертаева К.Д., доктор фарм.наук, профессор

Редакционный совет:

Азизов И.К., д.фарм. н., профессор (г. Ташкент, Узбекистан)
Галимзянов Х.М., д.м.н., профессор (г. Астрахань, Россия)
Gasparyan Armen Y., MD, PhD, FESC, Associated
Professor (Dudley, UK)

Гладух Е.В., д.фарм.н., профессор (г.Харьков, Украина)
Исупов С.Д., д.фарм.н., профессор (г. Душанбе,
Таджикистан)

Дроздова И.Л., д.фарм.н., профессор (г.Курск, Россия)
Корчевский А. Phd, Doctor of Science(г. Колумбия, США)
Костенко Н.В., д.м.н., профессор (г. Астрахань, Россия)
Маркарян А.А., д.фарм.н., профессор (г. Москва, Россия)
Попков В.А., д.фарм.н., профессор (г. Москва, Россия)
Тихонов А.И., д.фарм.н., профессор (г. Харьков, Украина)
Чолпонбаев К.С., д.фарм.н., проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
Nannette Turner,Phd.MPH(г.Колумбия, США)
Шнитовска М.,Prof.,Phd.,M.Pharm (г.Гданьск,
РеспубликаПольша)

қышқылдану стрессіне (ҚС) алып келетіні байқалды. Егеуқұйрықтарда ЛАҚ негізгі көрсеткіші ретінде малон диальдегиді деңгейінің жоғарылауы жүктіліктің 14-21 күнінде байқалды. Бұл каталаза, ОҚҚ маңызды жүйесі белсенділігінің азаюымен қатар жүрді. ҚС деңгейі ұрпағында пестицид немесе оның метаболиттерін емшек сүтімен алған жағдайда азайды.

Кілт сөздер: уланудың дамуы, фипронил, ұрпақ, қышқылдану стрессі, жүктілік.

SUMMARY

S.K.Tulemetov, M.Yu.Akramova, Z.A.Ahadova, K.S.Sheraliyev

Tashkent state of dental institute, Tashkent pediatric medical institute

PROLONGED EXPOSURE OF LOW DOSES OF FIPRONIL CAUSES OXIDATIVE STRESS IN PREGNANT RATS AND THEIR OFFSPRING

In the present study we the effect of prolonged exposure to low doses of FPN on the state of lipid peroxidation and antioxidant protection of pregnant rats and their offspring. It was found that prolonged exposure to low doses of fipronil leads to oxidative stress in pregnant females and their offspring. In pregnant rats the maximum increase in the level of malondialdehyde as the main indicator of lipid peroxidation, detected on 14-21 days of pregnancy. This was accompanied by a marked reduction in the activity of catalase, one of the important antioxidant defense systems. Similarly, fipronil caused by oxidative stress in the offspring, which had maximum expressed on 7-14 days after birth, in the milk feeding period. Although the degree of oxidative stress in the offspring decreases after cessation of receipt of the pesticide or its metabolites through of breast milk, the effects of fipronil-induced oxidative stress on the developing organism needs further extensive studies.

Key words: developmental toxicity, fipronil, offspring, oxidative stress, pregnancy.

УДК 616.37- 002-036.11

Ненова О.Н.

Одесский национальный медицинский университет, Одесса. Украина, e-mail:

godlevsky@odmu.edu.ua

ИЗМЕНЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИН-1 - ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОМ

АННОТАЦИЯ

Уровень продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1) мононуклеарными клетками у пациентов с профессиональным контактным дерматитом, вызванным солями хрома был существенно (в 3,8 раз) выше, чем у практически здоровых. Включение в комплекс лечебных мероприятий липоевой кислоты и пентоксифиллина сопровождалось снижением стимулируемых бактериальным липополисахаридом ИЛ-1 – зависимой реакции бласттрансформации лимфоцитов и редукцией клинических проявлений заболевания. Данные изменения были существенно более выраженными, чем в условиях традиционного лечения.

Ключевые слова: аллергический профессиональный контактный дерматит, соли хрома, цитокины, альфа-липоевая кислота, пентоксифиллин.

В патогенезе профессионального дерматита, вызванного контактом с солями хрома важная роль принадлежит увеличению продукции провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-1 (ИЛ-1) [3, 7]. ИЛ-1 представляет собой семейство цитокинов, опосредующих широкий спектр изменений в организме при развитии воспалительного процесса и продуцируется моноцитами и макрофагами [1, 7]. Поэтому важным является исследование функционального состояния клеток-продуцентов ИЛ-1 у пациентов с профессиональным контактным дерматитом.

Ранее данный вопрос у рабочих прецизионного машиностроительного производства не исследовался.

Целью данной работы было определение уровня продукции мононуклеарными клетками ИЛ-1 в крови у работников прецизионного машиностроительного производства, у которых был диагностирован аллергический контактный дерматит, вызванный соединениями хрома. Дополнительной задачей работы было исследование ИЛ-1- продуцирующей активности системы мононуклеаров в условиях включения в комплекс лечебных мероприятий альфа-липоевой кислоты и пентоксифиллина (ПТФ). Данные препараты оказывают трапевтическое действие за счет повышения антиоксидантного потенциала тканей, а также снижения продукции провоспалительных цитокинов [4, 5, 6].

Материалы и методы исследования. В исследовании наблюдали 27 рабочих машиностроительного предприятия «Микрон», которым в комплекс лечебных мероприятий включали альфа - липоевую кислоту и ПТФ. При этом применяли пентоксифиллин («Sigma», США) (5- 10 внутривенных инфузий из расчета 0,1- 0,2 г на одну инфузию), а также препараты липоевой кислоты «ASTAMedicaAG», Германия из расчета 0,01- 0,02 г в сутки.

Традиционное лечение в отдельной группе пациентов проводили с применением десенсебилизирующей, а также дезинтоксикационной терапии с обязательным устранением пациентов от контакта с аллергеном.

Стаж работы на предприятии состави не менее 3,5 лет и в среднем составил 11,3+2,1 года. У всех пациентов был поставлен диагноз аллергического контактного дерматита, индуцированного солями хрома. Пациенты были заняты на участках гальванизации, машиноборочного и юстировочного цехов, а также использовали в технологическом процессе цемент. Стаж работы на предприятии составил в среднем 14,5+2,7 года. Средний возраст пациентов составил 47,8+3,4 года.

Группой контроля служили 25 рабочих завода, у которых также диагностировали контактный аллергический дерматит и которым осуществляли традиционное лечение. Кроме того, 27 инженерно- технических работника завода, которые относились к категории практически здоровых, составили группу сравнения. Обе группы не отличались от основной группы по показателю возраста.

Методика определения ИЛ-1 осуществлялась по [1, 2] с некоторыми модификациями и заключалась в выделении мононуклеарных клеток из крови в градиенте плотности фикол- верографин. Для разделения прилипающих и неприлипающих клеток суспензию мононуклеаров с концентрацией 2×10^6 на 1 мл среды RPMI=1640 с 10% инактивированной АВ (IV) сыворотки разливали по 0,2 мл в лунки пластиковых плоскодонных планшет и культивировали в течение 45 мин при 37° С и 5% содержании CO₂. Собирали неприлипшие клетки (93,5% лимфоцитов) и хранили при 4° С до использования.

Прилипшие клетки (более 90% моноцитов) осторожно промывали несколько раз средой 199. Во все лунки добавляли по 0,1 мл среды RPMI-1640 содержащей 0,1% полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000 “Serva”, Германия) и 50 мкг/мл гентамицина. Клетки активировались липополисахаридом (ЛПС) E. coli 055 (“Serva”, Германия) импульсным методом. Для этого в часть лунок с моноцитами вносили по 0,02 (20 мкг/мл) ЛПС, в другие- 0,02 мл среды RPMI-1640 и инкубировали при 37° С и 5% содержании CO₂ в течение различных интервалов времени (0,5 и 1,5) [1]. По окончании культивирования отсасывали всю жидкость и лунки с клетками промывали средой 199. Затем к монослою моноцитов добавляли по 0,2 мл неприлипших клеток (лимфоцитов) с концентрацией 2×10^6 /мл среды РМ -1640 с 20 мМ глутамина, 10% инактивированной АВ (IV) сыворотки и 50 мкг/мл гентамицина.

В клеточную смесь, состоящую из активированных или интактных моноцитов и лимфоцитов добавляли субоптимальную дозу (1мкг/мл) фитогемагглютинаина (ФГА, "Серва", Германия) в объеме 0,02 мл. Планшеты помещали в термостат при 37° С с 5% CO₂ и культивировали в течение 72 ч. После окончания реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) готовили мазок клеток, в которых морфологически определяли бластные клетки. Активность ИЛ-1 выражали индексом стимуляции пролиферации лимфоцитов (ИСПЛ) и определяли по формуле: ИСПЛ= О/К, где О- процент бластных клеток в пробах, содержащих моноциты, активированные ЛПС импульсным методом, и ФГА- стимулированные лимфоциты; К-

относительное число бластных клеток в пробах содержащих неактивированные (интактные) моноциты и ФГА- стимулированные лимфоциты. Иммунологические исследования осуществляли на первые и 7-е сутки с момента начала лечебных мероприятий.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием общепринятых в медико- биологических исследованиях критериев оценки различий между группами.

Результаты исследования и их обсуждение.

Изучение ИСПЛ в группе пациентов с традиционным лечением показало, что к концу первых суток с начала лечения уже при длительности инкубации с ЛПС в течение 0,5 ч отмечалась выраженная тенденция к стимуляции РБТЛ у пациенток - число бластных клеток составило 27,2+ 3,2%, а в группе сравнения- 21,3+ 3,3% ($P>0,05$) (Рис. 1, А). Увеличение продолжительности инкубации до 1,5 ч имело своим следствием возрастание ИСПЛ в 3,8 раза - число бластных клеток у пациентов составило 229,3+ 18,9%, в то время как у практически здоровых - 61,0+ 4,5% ($P<0,05$). Определение данного показателя на 7-й день с момента начала традиционного лечения показало, что ИСПЛ в этот период также оставался весьма высоким - 2,6 (у пациентов число бластных клеток составило 155,3+ 12,1 и у практически здоровых- 59,4+ 5,3% ($P<0,05$)).

В группе пациентов с применением разработанного лечения (альфа- липоевая кислота+ ПТФ) обнаружено, что к концу первых суток с момента начала лечения, при продолжительности инкубирования моноцитов обработанных ЛПС в течение 0,5 ч не отмечалось влияния на РБТЛ иммунокомпетентных клеток: количество бластных клеток составило в контроле (активированные моноциты практически здоровых)- 18,8+ 3,2% и у пациентов с аллергическим контактным дерматитом - 21,2+ 2,7% ($P>0,05$) (Рис. 1, Б).

Продолжительность инкубации с ЛПС в течение 1,5 ч вызывало отчетливую способность усиливать пролиферацию лимфоцитов в ответ на субоптимальную дозу ФГА, что проявлялось увеличением показателя ИСПЛ в среднем до 2,2 - возрастанием числа бластных клеток до 128,5+ 11,8 в сравнении с 54,5+ 4,8 в контроле (практически здоровые) ($P<0,05$). На 7-й день с момента начала лечения наблюдалось снижение индекса ИСПЛ- до 1.2 -при этом число бластных клеток у пациенток составило 68,2+ 5,5% а в контроле- 56,4+ 4,7% ($P>0,05$) (Рис. 1, Б).

Таким образом, проведенные исследования показали, что в условиях развития контактного аллергического дерматита у рабочих контактирующих с солями хрома у пациентов наблюдается возрастание продукции ИЛ-1 моноцитами крови. Данный эффект проявляется выраженным увеличением продукции цитокина до начала лечения, что соответствует ранее представленным данным [5] свидетельствующим о важном патогенетическом значении ИЛ-1 в формировании профессиональных аллергических дерматитов в ответ на действие соединений металлов. Важным является тот момент, что ранее речь шла об идентификации воспалительных изменений кожи, как источника цитокинов. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что профессиональный контактный аллергический дерматит возможно рассматривать как системный процесс гиперпродукции цитокинов, в котором принимают участие мононуклеарные клетки крови, поскольку их инкубация с ЛПС сопровождается активированием ИЛ-1 зависимых изменений со стороны лимфоцитов [3].

Благоприятная динамика со стороны исследуемых иммунологических показателей, а также клинических проявлений аллергического дерматита в условиях применения разработанного лечения, включающего применение альфа- липоевой кислоты и ПТФ связана с некоторым снижением содержания ИЛ-1 в плазме крови, в то время как у пациентов, получавшим традиционное лечение, подобный эффект был выражен в значительно меньшей степени.

Приведенные данные свидетельствуют о противовоспалительном и противоаллергическом характере влияний комплексного лечения с применением альфа- липоевой кислоты и ПТФ, которое может быть реализовано посредством снижения продукции цитокинов и, в частности ИЛ-1, мононуклеарными клетками. Поэтому применение в комплексе лечебных мероприятий альфа- липоевой кислоты и ПТФ возможно рекомендовать при профессиональных аллергических дерматитах, вызванных не только соединениями хрома, но и солями других металлов, которые сегодня широко применяются в условиях машиностроительного производства.

Можно также полагать, что применение разработанного лечебного комплекса представляется перспективным в контексте разработки методов лечения заболеваний, в патогенезе которых имеет значение повышенная продукция цитокинов.

ВЫВОДЫ: 1. Развитие аллергического дерматита вызванного контактом рабочих с солями хрома в условиях машиностроительного производства, связаны с высокой способностью мононуклеарных клеток продуцировать ИЛ-1. 2. Применение в комплексе лечебных мероприятий альфа- липоевой кислоты и пентоксифиллина обеспечивает повышение эффективности лечения, обеспечивает снижение активности мононуклеарной системы в отношении продукции ИЛ-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаменко Г.П. Метод определения интерлейкина- 1 в культуре лимфоцитов и активированных импульсным способом моноцитов крови человека//Лаб. дело.- 1990.- № 5.- С. 42-45.
2. Адаменко Г.П., Козин В.М. Клинико- лабораторная оценка цитокинов при воспалительных заболеваниях кожи// Вестник дерматологии и венерологии.- 1993.-№3, С.11-15
3. Аллергический контактный дерматит и ассоциированные алергодерматозы: современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике/О.Л.Иванов, А.Н.Львов, Е.С.Феденко, С.С.Землякова// Российский журнал кожных и венерических болезней.- 2010.-N 4.-С.47-51.
4. Дьяченко Ю.Ю. Современные аспекты фармакотерапии алергодерматозов/ Ю.Ю.Дьяченко // Новая аптека, 2014.-N 6.-С.87-89.
5. Clark S.C., Zirwas M.J. Management of occupational dermatitis/ S.C.Clark, M.J.Zirwas //Dermatol.Clin.-2009.- Vol.27, N3.- P. 365-383
6. Pentoxiphylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts/ Meiners I., Hauschildt S., Nieber K., Munch G. // J. Neural. Transm.- 2014.- Vol. 111, N3.- С.441-447.
7. Pellegrino M., Minervini B. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. Two possible mediators of allergic inflammation// Minerva Pediatr.- 2006.- V.48, N7-8:- P.309-312.

ТҮЙІН

Ненова О.Н.

Одесса ұлттық медициналық университеті, Одесса, Украина, e-mail: godlevsky@odmu.edu.ua

КӘСІБИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІҢ МОНОНУКЛЕАР ЖАСУША ҚАНЫНЫҢ ИНТЕРЛЕЙКИН-1 - ПРОДУКЦИЯЛАНУ ФУНКЦИЯСЫНЫҢ ӨЗГЕРУІ

Кәсіби контактілі дерматиті бар пациенттердің хром тұздары әсерінен интерлейкин-1 продукциясының (ИЛ-1) деңгейінің мононуклеарлы жасушалармен өзгеруі сау адамдарға қарағанда (3,8 есе) көп болуы байқалды. Емдеу шараларына липолық қышқыл және пентоксифиллинді қосу стимулданған бактериалды липополисахаридтің бласттрансформациясына, лимфоциттердің ИЛ-1 – тәуелді реакциясына және аурудың клиникалық көріністерінің редукциясына алып келді. Бұл дәстүрлі емдеуге қарағанда жақсы көрініс тапты

Кілт сөздер: аллергиялық кәсіби контактілі дерматит, хром тұзы, цитокин, альфа-липоелік қышқыл, пентоксифиллин.

SUMMARY

Nenova O.N.

Odessa National Medical University, Odessa , Ukraine, e-mail: godlevsky@odmu.edu.ua

PECULIARITIES OF BLOOD MONONUCLEAR CELLS INTERLEUKIN-1-PRODUCTION IN PATIENTS WITH OCCUPATIONAL ALLERGIC DERMATOSIS

The level of production of interleukin-1(IL-1) by blood mononuclears in patients with professional contact dermatitis induced with chromium salts was substantially (by 3,8 times) increased when compared with healthy control. Administration of lipoic acid together with pentoxiphyllin was followed of pronounced decrease of bacterial lypopolysacharide stimulated and IL-1 depended reaction of lymphocytes blasttransformation along with the reduction of production along with lessening of clinical manifestations. These changes were greater in comparison with that one observed in traditionally treated patients.

Key words: allergic occupational contact dermatitis, chromium salts, cytokines, alpha-lipoic acid, pentoxiphyllin.

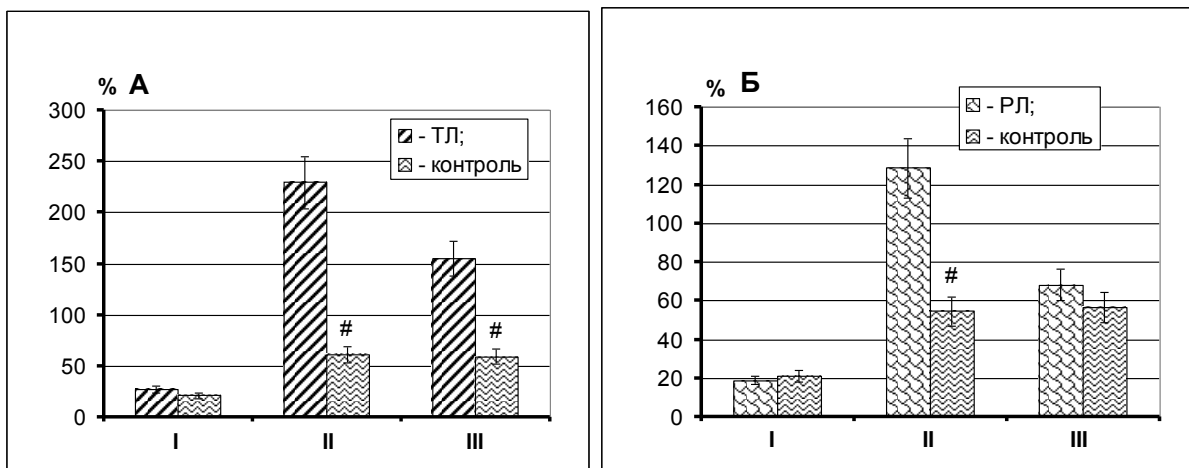


Рисунок 1 - Изменения ИЛ-1-продуцирующей активности мононуклеарных клеток в различных условиях лечения аллергического контактного дерматита.

Обозначения: по оси абсцисс – число бластных клеток в % по отношению к общему числу мононуклеарных клеток, принятому за 100%.

По оси ординат- I – и II- первые сутки с момента начала лечения, длительность инкубации соответственно – 0,5 и 1,5 ч III- 7-е сутки с начала лечения, длительность инкубации – 1,5 ч. РЛ- разработанное лечение и ТЛ- традиционное лечение.

#-P<0,05 в сравнении с соответствующим показателем в группе наблюдения (ANOVA+ Newman- Keuls тест).

УДК: 616.024-009.27.612.37

Ненова О.Н.

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина, e-mail:
godlevsky@odmu.edu.ua

ВЛИЯНИЕ ДИАЗЕПАМА И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ "ОТКРЫТОГО ПОЛЯ"

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей исследовательской поведенческой активности крыс в тесте "открытого поля" в условиях применения диазепам. Приведенные результаты показали, что в условиях применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) через 24 часа с момента воздействия отмечалось снижение двигательной активности животных, проявлявшееся в уменьшении числа пересеченных квадратов- на 38,6% в сравнении с контролем (P<0,05). При этом речь шла об эффекте уменьшения числа пересеченных внешних квадратов-на 46,9 %. Сравнимое с эффектом ТМС действие оказывало применение диазепам (0,5 мг/кг, в/бр) - число пересеченных квадратов было меньше такового в контроле на 35,8 %, в том числе внешних квадратов- на 34,8% (P<0,05). В условиях сочетанного применения ТМС и диазепам число пересеченных квадратов было меньше, чем в контроле на 53,1%, что