



Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік
фармацевтика академиясының

ХАБАРШЫСЫ

• ВЕСТНИК •

“VESTNIK”
of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy

REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕМЛЕКЕТТІК ФАРМАЦЕВТИКА
АКАДЕМИЯСЫНЫҢ ХАБАРШЫСЫ

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

№4(69), 2014

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

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

E-Mail: medacadem@rambler.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
Карабеков А.К., доктор мед.наук, профессор
Махатов Б.К., доктор фарм.наук, профессор, академик КазНАЕН

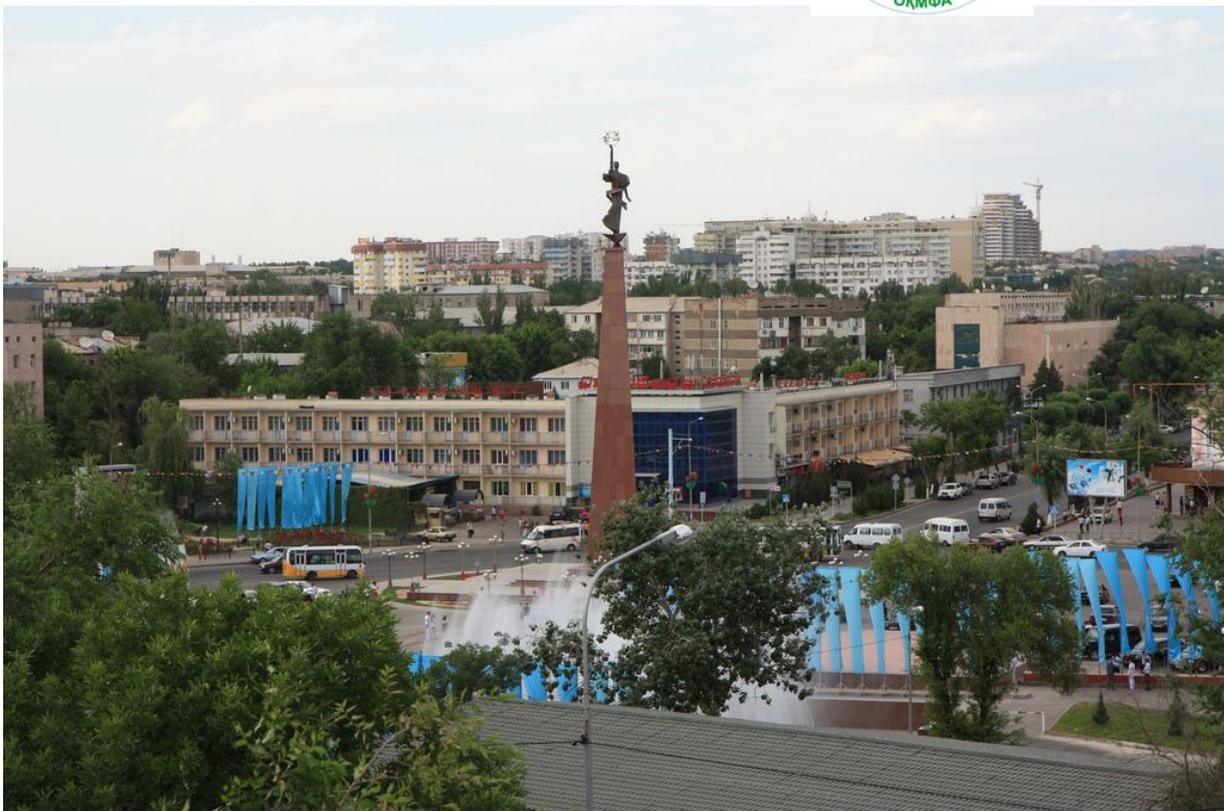
Ордабаева С.К., доктор фарм.наук, профессор
Орманов Н.Ж., доктор мед.наук, профессор
Оспанова С.А., доктор мед.наук, профессор
Сагиндыкова Б.А., доктор фарм.наук, профессор
Сисабеков. К.Е., доктор мед. наук, профессор
Шертаева К.Д., доктор фарм.наук, профессор

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, Республика Польша)



**СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ФОНДА ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН – ЛИДЕРА НАЦИИ и ЮЖНО-
КАЗАХСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

**Вторая международная научная конференция молодых ученых и студентов
«Перспективы развития биологии, медицины и фармации»
Республика Казахстан, Шымкент, 9-10 декабря 2014 года**

**YOUNG SCIENTISTS' COUNCIL OF THE FUND OF THE FIRST PRESIDENT
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN - LEADER OF THE NATION and
SOUTH – KAZAKHSTAN STATE PHARMACEUTICAL ACADEMY
Second international scientific conference of young scientists and students
“Development prospects of Biology, Medicine and Pharmacy”
December 9-10, 2014**

MAJOR FACTORS OF RISK OF DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS AT PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Systemic lupus erythematosus is the reason of secondary osteoporosis. Decrease in quality of life and forecast deterioration at patients with systemic lupus erythematosus is caused by high risk the osteoporoticheskikh of fractures of bones of a skeleton. We carried out studying of a condition of MPKT in distalny department of a forearm and in a femur a method of x-ray densitometry at patients with systemic lupus erythematosus. 32 patients with the authentic diagnosis of systemic lupus erythematosus according to criteria (1982) are surveyed.

Average age of the surveyed patients made 34.3 ± 3.7 years, and duration of a disease of 8.8 ± 2.1 months. Changes of mineral density of bone fabric were estimated on T – an index. At systemic lupus erythematosus, patients had the greatest risk of development of generalized osteoporosis is sick suffering more than 6 years.

Key words: risk factors of osteoporosis, osteoporosis, systemic lupus erythematosus, mineral density of bone fabric, osteodensitometry.

УДК 615.015:615.33:612.017:615.37

Москвичёв Е.П., Рожковский Я.В.

Одесский национальный медицинский университет, Кафедра организации, экономики фармации и фармакогнозии, Украина, 65082, г. Одесса, переулок Валиховский 2, E-mail: yarro@ukr.net

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ ИНДУКТОРОМ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА АМИКСИНОМ

АННОТАЦИЯ

Цель данного исследования в: изучении роли цитокинзависимых процессов в механизмах формирования доксорубицин-индуцированной иммуносупрессии и установить возможность их фармакологической коррекции индуктором эндогенного интерферона амиксином. Исследования проведены на 228 нелинейных мышах. Доксорубициновую иммуносупрессию на животных моделировали в/м введением доксорубицина в дозе 5,0 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель. Иммунопротекторное действие амиксина оценивали по изменению активности продукции лимфоцитактивирующего фактора перитонеальными макрофагами и чувствительности лимфоцитов периферической крови мышей к комитогенному воздействию ИЛ-1 β в условиях *in vitro*. Профилактическое применение амиксина уменьшает доксорубицин-индуцированные нарушения секреторной активности перитонеальных макрофагов, восстанавливает функциональный резерв продукции ЛАФ при дополнительной стимуляции макрофагов стафилококками в условиях *in vitro* и повышает чувствительность лимфоцитов периферической крови к модулирующему воздействию ИЛ-1 β в РБТЛ.

Заключение: доказано иммуномодулирующее действие амиксина при экспериментальной доксорубин-индуцированной иммуносупрессии

Ключевые слова: экспериментальная доксорубин-индуцированная иммуносупрессия, амиксин, механизмы иммуномодулирующего действия

Введение

Поиск эффективных и безопасных путей снижения иммунотоксического действия противоопухолевых препаратов без ослабления их специфической активности остается актуальной проблемой современной медицины. Большинство схем комбинированного лечения злокачественных новообразований различной локализации содержит противоопухолевый антибиотик доксорубин, который, наряду с высокой эффективностью и широким спектром противоопухолевого действия, обладает высокой системной токсичностью [1-4]. Учитывая ведущую роль оксидативного стресса в механизмах цито- и имунотоксического действия доксорубина [2,5], вполне логичным был поиск средств профилактики иммунотоксических эффектов этого препарата среди иммуномодуляторов с мембранопротекторным и антиоксидантным действием. В этом плане особое внимание привлек индуктор эндогенного интерферона амиксин, который является высокоактивным средством в профилактике и лечении вирусных заболеваний и вторичных иммунодефицитов [6,7]. Однако молекулярные механизмы иммунотропного действия амиксина и возможности его использования с целью коррекции нарушений доксорубин-индуцированных нарушений иммунитета остаются не выясненными.

Известно, что одним из главных клеточных эффекторов резистентности организма является система мононуклеарных фагоцитов. Как основной источник иммунорегуляторных цитокинов, эти клетки осуществляют взаимодействие неспецифических и специфических факторов резистентности [8]. Способность цитокинов выполнять функцию коммуникационного сигнала между разными популяциями клеток, проникать внутрь клетки, изменяя ее метаболизм, осуществлять дистанционное воздействие на ЦНС, открывает реальную перспективу расширения представлений о механизмах компенсаторных реакций [9].

Широкий спектр регуляторных эффектов цитокинов, их реальное влияние на резистентность организма и чрезвычайная чувствительность их эндогенной секреции влиянию всевозможных негативных факторов может служить основанием для использования динамики их продукции в качестве интегральной оценки функционального состояния организма. Классической моделью мононуклеарных фагоцитов является перитонеальные макрофаги. Известно, что лимфоцитактивирующая активность (ЛАФ-активность) перитонеальных макрофагов отражает общую продукцию провоспалительных цитокинов этими клетками, прежде всего интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей [10]. С другой стороны, процесс регуляции иммунных функций зависит не только от интенсивности продукции цитокинов, но и от чувствительности клеток - мишеней к их модулирующему воздействию [8,9].

Поэтому, принимая во внимание то, что наиболее важной составной частью лимфоцитактивирующего фактора (ЛАФ) является ИЛ-1, нами одновременно исследовалась чувствительность лимфоцитов периферической крови животных к комитогенному влиянию ИЛ - 1 β в реакции бласттрансформации. Характер нарушений секреторной активности мононуклеарных фагоцитов и чувствительности лимфоцитов к комитогенному воздействию цитокинов как в условиях формирования доксорубин - индуцированной иммуносупрессии, так и профилактического применения амиксина остаётся не выясненным.

Целью исследований было выяснение участия цитокинзалежных процессов в механизмах формирования доксорубин-индуцированной иммуносупрессии и определения возможностей их фармакологической коррекции индуктором эндогенного интерферона амиксином.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 228 нелинейных мышах массой 18-22 г, выращенных в питомнике вивария Одесского национального медицинского университета на стандартном рационе согласно санитарно - гигиеническим нормам и требованиям GLP. Все манипуляции на животных проводили согласно требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985). Доксорубициновую иммуносупрессию на животных моделировали в/м введением доксорубина в дозе 5,0 мг/кг один раз в неделю в течение 4-х недель [11]. Амиксин-ІС («ИнтерХим», Украина) вводили профилактически в течение всего периода воспроизведения доксорубициновой иммуносупрессии в/брюшинно в дозе 2,0 мг/кг. Контрольная группа животных получала соответственно по 0,5 мл воды для инъекций.

Выделение макрофагов с перитонеальной полости декапитированных животных проводили путём их смыва 5 мл среды 199 («Sigma-Aldrich», Германия) с добавлением 100 ЕД/мл бензилпенициллина натрия («Киевмедпрепарат», Украина). Выделенные перитонеальные макрофаги суспендировали в среде 199 в концентрации 3 млн. клеток/мл и размещали в 24-луночную плату по 2 мл в каждую лунку для культивации (Scientific flow laboratories, UK). Для индукции образования лимфоцитактивирующего фактора (ЛАФ) использовали *Staphylococcus aureus* (P-209) в расчете 20-30 убитых нагреванием микробных тел на 1 фагоцит. Активированные *in vitro* и неактивированные мононуклеарные фагоциты инкубировали в течение 2 часов при 37°C в атмосфере 7 % углекислого газа (CO₂ - инкубатор, Flow laboratories, UK), удаляли супернатант с неприлипшими клетками и добавляли в том же количестве среду 199 с 5% сывороткой крупного рогатого скота, 100 Ед/мл бензилпенициллина натрия и 2 мМ глутамин.

Суспензию клеток инкубировали еще в течение 18 часов в тех же условиях и удаляли центрифугированием (1500 g при 400 ° C в течение 30 мин). До измерения активности ЛАФ супернатант держали при -20°C. ЛАФ-активность инкубатов мононуклеарных фагоцитов оценивалась по их способности вызывать комитогенное влияние на пролиферацию тимоцитов, стимулированных субоптимальными дозами лектинов [12]. Культивацию клеток проводили в 96 - луночных планшетах (Flow laboratories, UK). В каждую лунку вносили 100 мкл суспензии тимоцитов (0,5 млн. клеток), 50 мкл Con A (0,25 мкг) и 50 мкл исследуемых образцов супернатантов в различных разведениях (1:16, 1:32). Контролем были культуры без супернатантов и культуры с препаратом ИЛ-1β (бателайкин) в оптимальной стимулирующей концентрации (250 нг/мл). Каждую опытную и контрольную пробы ставили в 3-4 параллельные лунки.

Планшеты помещали в CO₂-инкубаторе с 5% газа при температуре 37°C и 100 % влажности. Через 56 часов в культуру вносили меченый тритием тимидин в расчете 5 мкКи/мл ("Изотоп", РФ). Через 16 часов после окончания культивации клетки переносили на фильтры с помощью полуавтоматического харвестера. Включение меченого тимидина в ДНК разделенных клеток оценивали с помощью сцинтилляционного β-счетчика (ЛКВ). За единицу активности лимфоцитактивирующего фактора принимали такую его концентрацию (в мл), которая усиливала пролиферацию тимоцитов на 50 % относительно её максимальной стимуляции, вызываемой субоптимальной дозой лектина в предложенной тест-системе.

Лимфоциты периферической крови выделяли общепринятым методом. Для осуществления реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) периферической крови клетки культивировали *in vitro* с Con A (0,75 мкг / мл) и препаратом бателайкин («ГосНИИ ОЧБ ФГУП», РФ) в дозе 0,06 мкг/мл. Включение меченого H3-тимидина оценивали с помощью сцинтилляционного β - счетчика (ЛКВ). Реакцию оценивали количественно по включению метки в ДНК лимфоцитов в течение 1 минуты [13]. Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью критерия Стьюдента [14].

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что перитонеальные макрофаги интактных мышей ЛАФ-активностью не обладают, в то время как стимуляция макрофагов стафилококками в условиях *in vitro* приводит к инициации продукции цитокинов этими клетками.

Установлено, что курсовое введение доксорубина сопровождается выраженными изменениями продукции ЛАФ, характер которых зависит от длительности применения цитостатика. В частности однократное введение доксорубина не вызывало спонтанной продукции ЛАФ перитонеальными макрофагами животных, тогда как их стимуляция с помощью *Staphylococcus aureus* в условиях *in vitro* инициировала продукцию ЛАФ, но не выявила достоверного увеличения этого показателя по сравнению с стимулированными макрофагами интактных животных.

Двукратное введение доксорубина инициировало продукцию ЛАФ макрофагами, которая регистрировалась в течение 48 часов, в то время как стимуляция этих клеток дополнительно увеличивала продукцию цитокинов во все сроки наблюдений, но по своей интенсивности не превышала стимулированную продукцию макрофагов у интактных животных.

Как известно, ЛАФ-активность супернатантов макрофагов отражает продукцию ряда цитокинов этими клетками, а именно: ИЛ-1, ИЛ-6, (TNF) - фактора некроза опухолей, и, таким образом, является прямым доказательством активного синтеза иммунорегуляторных пептидов в ответ на воздействие экзогенных факторов. Вероятно, что повторное введение доксорубина, вследствие инициации оксидативного стресса, может изменять метаболизм макрофагов и побудить их к секреции цитокинов [2,5].

Таблица 1 - Влияние курсового введения доксорубина (5,0 мг/кг, в/м) на динамику продукции ЛАФ перитонеальными макрофагами мышей без и после дополнительной стимуляции *Staphylococcus aureus* в условиях *in vitro* (ЛАФ-активность × 10⁻³ ед/мл) (M ± m) (n = 8)

Группа животных	Продолжительность наблюдений (часы)	ЛАФ-активность (без стимуляции)	ЛАФ-активность (после стимуляции)
Интактная группа		0	4,8±0,4
Введение доксорубина 1 раз	0	0	4,6±0,4
	24		
	48		
	72		
Введение доксорубина 2 раза	0	3,4±0,2	4,2±0,3
	24	3,0±0,3	3,8±0,4*
	48	2,3±0,4	3,3±0,4*
	72	0	4,0±0,4
Введение доксорубина 3 раза	0	2,5±0,3	2,5±0,4*
	24	2,0±0,5	2,1±0,3*
	48	2,1±0,2	1,9±0,2*
	72	1,2±0,3	1,3±0,3*
Введение доксорубина 4 раза	0	2,2±0,3	1,4±0,2*
	24	2,0±0,4	1,5±0,3*
	48	2,0±0,3	1,0±0,3*
	72	0,8±0,2	1,0±0,4*

Примечание: * - изменения достоверны по сравнению с интактной группой, (P < 0,05).

Трёхразовое, с недельным интервалом, введение доксорубина также приводит к активации перитонеальных макрофагов и вызывает еще более длительную (свыше 72 часов) продукцию ЛАФ. Но уровень этой продукции был достоверно ниже, чем у животных предыдущей группы. После 3-разового введения цитостатика перитонеальные макрофаги подопытных животных практически не отвечали повышением продукции ЛАФ в ответ на дополнительную стимуляцию клеток стафилококками в условиях *in vitro*. При этом стимулированная продукция ЛАФ была более чем в два раза меньше, чем соответствующий показатель у интактных животных. Наиболее характерным признаком трёхразового применения доксорубина был тот факт, что стимуляция макрофагов уже не способствовала дополнительному увеличению их ЛАФ - активности.

Однако, наиболее выраженные изменения секреторной активности макрофагов были зафиксированы после 4-разового введения доксорубина (табл.1).

Продукция ЛАФ перитонеальными макрофагами животных этой группы была еще менее интенсивной, но по сравнению с другими периодами применения цитостатика, более длительной, и сохранялась свыше 72 часов. Учитывая известные литературные данные, свидетельствующие о негативном влиянии длительной продукции цитокинов на функцию иммунокомпетентных клеток [9], этот факт можно рассматривать как один из вероятных механизмов развития иммуносупрессии, которая имеет место в условиях длительного применения доксорубина.

Наиболее характерным признаком доксорубин-индуцированной иммуносупрессии было снижение стимулированной продукции ЛАФ до уровня даже ниже, чем спонтанная продукция цитокинов. Если без стимуляции активность продукции ЛАФ макрофагами животных этой группы составила $2,2 \pm 0,3$ ($\times 10^{-3}$ ед/мл), то после дополнительного воздействия стафилококков она снижалась до уровня $1,4 \pm 0,2$ ($\times 10^{-3}$ ед/мл) (P < 0,05). Это означает, что при данных условиях эксперимента дополнительная стимуляция макрофагов вызывает противоположный эффект и, наоборот, подавляет продукцию ими ЛАФ. Снижение реакции макрофагов в ответ на воздействие микробных агентов может рассматриваться нами как один из вероятных патогенетических механизмов развития инфекционных осложнений в условиях длительной химиотерапии доксорубином.

Известно, что лимфоциты периферической крови животных отвечают реакцией бласттрансформации на воздействие ИЛ-1 β в присутствии субоптимальной дозы лектинов - в этом проявляется хорошо известный комитогенный эффект ИЛ-1 β [15,16]. В наших экспериментах в условиях *in vitro* препарат ИЛ-1 β - беталейкин вызывал такое действие в дозе 0,06 мкг/мл в

присутствии субоптимальной (0,625 мкг/мл) дозы Con A. Нами установлено, что индуцированное ИЛ-1 β включение НЗ-тимидина в ДНК лимфоцитов периферической крови интактных животных увеличивалось в 8,42 раза, о чем свидетельствовало увеличение зарегистрированных импульсов с 788 \pm 59 до 6639 \pm 310 ($P < 0,05$).

Таблица 2 - Влияние амиксина на продукцию ЛАФ ($\times 10^{-3}$ ед/мл) перитонеальными макрофагами и чувствительность лимфоцитов периферической крови к комитогенному влиянию ИЛ-1 β in vitro (импульсов в минуту) у животных на фоне экспериментальной доксорубициновой иммуносупрессии, индуцированной 4-разовым введением доксорубицина 1 раз в неделю в дозе 5,0 мг/кг, в/м (n= 8 -10) (M \pm m)

Группа животных	Продолжительность наблюдений(часы)	ЛАФ-активность ($\times 10^{-3}$ ед/мл)		РБТЛ (на Con A)	
		Без стимуляции	После стимуляции	Без ИЛ-1 β	С ИЛ-1 β
Интактная группа		0	4,8 \pm 0,4	788 \pm 59	6639 \pm 310
Контроль (доксорубициновая иммуносупрессия)	0	2,2 \pm 0,3	1,4 \pm 0,2#	400 \pm 30#	628 \pm 49#
	24	2,0 \pm 0,4	1,5 \pm 0,3#	508 \pm 59#	688 \pm 68#
	48	2,0 \pm 0,3	1,0 \pm 0,3#	478 \pm 50#	700 \pm 90#
	72	0,8 \pm 0,2	1,0 \pm 0,4#	603 \pm 49#	1136 \pm 128#
Доксорубицин + амиксин	0	4,8 \pm 0,6*	6,6 \pm 0,4*#	660 \pm 47*#	4551 \pm 240*#
	24	3,6 \pm 0,4*	5,3 \pm 0,4*	689 \pm 40*	4674 \pm 225*#
	48	0,5 \pm 0,3*	5,0 \pm 0,6*	700 \pm 61*	4864 \pm 347*#
	72	0	4,5 \pm 0,7*	682 \pm 59	6392 \pm 346*

Примечание: 1. * - ($P < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы;

2. # - ($P < 0,05$) по сравнению с интактными животными

Курсовое 4-разовое введение доксорубицина приводило практически к полной утрате ответной реакции лимфоцитов на комитогенное воздействие ИЛ-1 β . Показатель, характеризующий интенсивность РБТЛ при этом снижался с 6639 \pm 310 до 628 \pm 49 имп/мин, что в 10,6 раз меньше, по сравнению с аналогичным у интактных животных. Достоверно уменьшалась на 49,2 % - с 788 \pm 59 до 400 \pm 30 имп/мин ($P < 0,05$) и митотическая активность лимфоцитов в условиях их культивации только с Con A без присутствия ИЛ-1 β . Таким образом, лимфоциты периферической крови животных в условиях доксорубицин-индуцированной иммуносупрессии теряли чувствительность к ИЛ-1 β и переставали отвечать пролиферацией в ответ на его комитогенное влияние. Уменьшение интенсивности бласттрансформации лимфоцитов наблюдалось в течение всего срока наблюдения (0-72 часов).

Таким образом, нами установлено, что модель доксорубициновой иммуносупрессии приводит к снижению продукции ЛАФ перитонеальными макрофагами, и, что особенно важно, характеризуется снижением функционального резерва продукции ЛАФ макрофагами при их дополнительной стимуляции стафилококками, а также резким угнетением пролиферативной активности лимфоцитов в РБТЛ в ответ на комитогенное влияние ИЛ-1 β .

Профилактическое применение амиксина существенно меняло показатели резистентности организма. На фоне иммуномодулирующей терапии перитонеальные макрофаги животных сразу же после окончания курсового введения доксорубицина секретировали ЛАФ гораздо интенсивнее, чем без коррекции, но продолжительность этой секреции сокращалась до 48 часов, тогда как в условиях доксорубициновой иммуносупрессии без коррекции этот срок превышал 72 часа (табл.2).

Учитывая, что избыточная и продолжительная продукция цитокинов может вызвать повреждающее влияние на некоторые показатели резистентности организма, зафиксированные нами ограничения длительной продукции ЛАФ может расцениваться как одно из проявлений иммунопротекторного действия амиксина.

При этом иммунокоррекция способствовала активному восстановлению функционального резерва продукции ЛАФ макрофагами в условиях их дополнительной стимуляции стафилококком. Если в условиях доксорубициновой иммуносупрессии стимулированная in vitro продукция ЛАФ макрофагами нелеченных животных составила 1,4 \pm 0,2 ($\times 10^{-3}$ ед/мл), то при профилактическом применении амиксина она увеличивалась до 6,6 \pm 0,4 ($\times 10^{-3}$ ед/мл) ($P < 0,05$). Иммунокоррекция

амиксином увеличивала резерв стимуляции секреторной активности макрофагов (соотношение стимулированной и нестимулированной продукции ЛАФ) в периоде наблюдения 0 часов - в 1,38 раза ($P < 0,05$), через 24 часа - в 1,47 раза ($P < 0,05$), через 48 часов - в 10,0 раз ($P < 0,05$).

Это указывает на способность амиксина восстанавливать утраченную в условиях химиотерапии доксорубицином способность макрофагов отвечать на действие микробных агентов активным синтезом иммунорегуляторных пептидов, обеспечивая участие этих клеток в реализации противоинфекционной иммунной реакции.

Вместе с тем известно, что эффективность модуляции иммунного ответа зависит не только от интенсивности продукции иммуномедиаторов, но и от чувствительности клеток-мишеней к их регулируемому воздействию. В частности нами установлено, что лимфоциты периферической крови в условиях иммунокоррекции доксорубицин-индуцированной иммуносупрессии, в отличие от животных нелеченной группы, сохраняли способность к бласттрансформации в присутствии Con A фактически на уровне показателей интактной группы и отвечали значительным усилением РБТЛ в ответ на дополнительное комитогенное влияние ИЛ-1 β . Если комитогенное влияние ИЛ-1 β на пролиферацию лимфоцитов у животных контрольной группы (без иммунокоррекции) в сроке наблюдения 0 часов проявляло себя увеличением количества радиоактивных импульсов с 400 ± 30 до 628 ± 49 имп/мин ($P < 0,05$), то на фоне профилактического применения амиксина этот показатель увеличивался с 660 ± 47 до 4551 ± 240 имп/мин ($P < 0,05$). Подобный характер активирующего влияния амиксина на показатели стимулированной *in vitro* бласттрансформации лимфоцитов наблюдался и в другие сроки наблюдения (24 - 72 часа) после последнего введения доксорубицина.

ВЫВОДЫ:

1. Курсовое введение доксорубицина сопровождается угнетением иммуносекреторной активности перитонеальных макрофагов и интенсивности бласттрансформации лимфоцитов вследствие потери их чувствительности к комитогенному влиянию ИЛ - 1 β в условиях *in vitro*.
2. Профилактическое применение индуктора эндогенного интерферона амиксина уменьшает доксорубицин-индуцированные изменения цитокинпродуцирующей активности перитонеальных макрофагов, восстанавливает функциональный резерв продукции ЛАФ в условиях дополнительной стимуляции макрофагов стафилококками в условиях *in vitro* и повышает чувствительность лимфоцитов периферической крови к модулирующему влиянию ИЛ - 1 β в РБТЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления / М.Г.Матяш, Т.Л.Кравчук, В.В.Высоцкая и др. // Сибирский онкол. журнал. - 2008. - №6(30). - С.66-76.
2. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron / T. Simůnek, M. Stěrba, O. Popelová et al. // Pharmacol. Rep. - 2009. - Vol.61, №1. - P.154-171.
3. Doxorubicin acts via mitochondrial ROS to stimulate catabolism in C2C12 myotubes / L. A. Gilliam, J. S. Moylan, E. W. Patterson et al. // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. - 2012. - Vol. 302, №1. - P.195-202.
4. Клиническое значение кардиотоксичности антрациклинов: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению / Фандеев О.А., Васечкин С.С., Алехин М.Н. и др. // Кардиология. - 2011. - №7. - С.40-47.
5. Саенко Ю. В. Изучение органоспецифических механизмов оксидативного стресса: дис... на соиск. учён. степен. канд. биол. наук: 14.00.25 – фармакология / Ю.В.Саенко. - Ульяновск, 2006. - 168 с.
6. Вивчення впливу інтерферогену «Аміксин-ІС» на інтерферогенез і цитотоксичну активність НК-клітин у хворих на хронічний гепатит С / Є.В.Нікітін, К.Л.Сервецький, К.М.Усиченко, О.О.Буйко // Досягнення біології та медицини. - 2008. - №2(12). - С.4-8.
7. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers / D.S. Silin, O.V. Lyubomska, F.I. Ershov et al. // Current Pharmaceutical Design. - 2009. - Vol.15. - P.1238-1247.
8. Innate immunity in aging: impact on macrophage function / J. Plowden, M. Renshaw-Hoelscher, C. Engleman et al. // Aging Cell. - 2004. - Vol.3, №4. - P.161-167.
9. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. - С-Пб.: Фолиант, 2008. - 552 с.
10. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник / Л.В.Ковальчук, Л.В.Ганковская, Р.Я.Мешкова. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. - 640 с.
11. Ефективність застосування тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії / І.С.Чекман, Т.С.Трофімова, І.А.Мазур, Н.О.Горчакова // Запорозький медичинський журнал. - 2010. - Т.12, №5. - С.207-210.
12. Rosenwasser L. J. Ability of human leukocytic pyrogen to chance phytohemagglutinin induced murine thymocyte proliferation / L.J.Rosenwasser, C.A. Dinarello // Cell. Immunol. - 1981. - V. 63, № 1. - P. 134 – 142.

13. Гончаров А.Г. Основы клинической иммунологии и методологические подходы к оценке иммунного статуса: практикум / А. Г. Гончаров, И. С. Фрейдлин, В. С. Смирнов – Калининград: Изд-во КГУ, 1997. – 73 с.
14. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К.: Морион, 2001. – 320 с.
15. Hedger M. P. Divergent cell-specific effects of activin-A on thymocyte proliferation stimulated by phytohemagglutinin, and interleukin 1 beta or interleukin 6 in vitro / M. P. Hedger, D. J. Phillips, D. M. Kretser // Cytokine. – 2000. – Vol. 12, № 6. – P. 595 – 602.
16. Олейник А. А. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста / А. А. Олейник, Р. С. Вастьянов // Успехи физиол. наук. – 2008. – т.39, № 2. – С. 47 – 57.

ТҮЙІН

Москвичёв Е.П., Рожковский Я.В.

Одесса ұлттық медицина университеті, ұйымдастыру бөлімі, фармация және фармакогнозия экономикасы, Украина, 65082, Одесса, Valihovsky 2 Электрондық пошта : yarro@ukr.net

ЭНДОГЕНДІ ИНТЕРФЕРОН АМИКСИН ЭКСПЕРИМЕНТТІК ДОКСОРУБИЦИН ТУЫНДАҒАН ИММУНОСУПРЕС ИНДУКТОР МҮМКІН ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ТҮЗЕТУ

Бұл зерттеудің мақсаты: Доксорубин туындаған иммунитеттің қалыптасуына тетіктеріне tsitokinзavisimyh процестерді рөлін зерттеу және эндогенді Интерферон Амиксин олардың фармакологиялық түзету индуктор құру мүмкіндігі. Тергеу 228 сызықтық тышқандар жүргізілді. Доксорубин иммуносупрессии 4 апта аптасына бір рет 5,0 мг / кг дозада Доксорубин жануарлар / м әкімшілігін модельдеу. Immunoprotektoornoe amiksina әсер перитонеальдық макрофагтар мен пробиркалар жағдайында Ил-1 β komitogenному ұшыраған тышқандар перифериялық қан лимфоциттердің сезімталдықты limfotsitaktiviruuschego фактор өндіріс өзгерістер бағалады.

Профилактикалық пайдалану amiksina перитонеальдық макрофагов секреторлық қызметінің Доксорубин туындаған бұзылуына азайтады, функционалдық резервтік өнімдері LAF пробиркалар стафилококкты Макрофагов қосымша ынталандыру қалпына RBTL Ил-1 β Модулирующие әсеріне лимфоцитах перифериялық қан сезімталдығын арттырады.

Қорытынды: эксперименттік Доксорубин туындаған иммунитеттің жылы amiksina дәлелденген иммуномодуляторлық әсерлер

Кілт сөздер: эксперименттік doksorubin туындаған иммуносупрессии, механизмдер иммуномодуляторлық іс-шаралар amiksin.

SUMMARY

E.P.Moskvichov, Ya.V.Rozhkovsky

Odessa State Medical University, Department of Organization, Economics of Pharmacy and Pharmacognosy, Ukraine, 65082, Odessa, lane Valihovsky, 2, E-mail: yarro@ukr.net

POSSIBLE PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXPERIMENTAL DOXORUBICIN-INDUCED IMMUNOSUPPRESSION OF ENDOGENOUS INTERFERON INDUCERS AMIXIN

Purpose. To examine the role cytokine-dependent processes in the formation mechanisms of doxorubicin-induced immunosuppression and the opportunity to establish their pharmacological correction inducer of endogenous interferon Amixin.

Materials and methods. The study was performed on 228 mice nonlinear. Doxorubicin immunosuppression simulated animal intramuscular injection of doxorubicin at a dose of 5.0 mg / kg once per week for 4 weeks. Immunotropic effect amixin evaluated by changes in production LAF-factor peritoneal macrophages and sensitivity of peripheral blood lymphocytes of mice exposed to comitogenic IL-1 β in conditions in vitro.

Results. The use of prophylactic amixin reduces doxorubicin-induced disorders of the secretory activity of peritoneal macrophages, restores functional reserve LAF-production with additional stimulation of macrophages in staphylococci in vitro and increases the sensitivity of peripheral blood lymphocytes to the modulating effects of IL-1 β in blasttransformation test.

Amixin proven immunomodulatory effects in experimental doxorubicin-induced immunosuppression.

Key words: experimental doxorubin-induced immunosuppression, amixin, mechanisms immunomodulatory action