

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Цибизова Александра Александровна

**ИММУНОТРОПНАЯ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ
АКТИВНОСТЬ ХИНАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Иван Николаевич Тюренков

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:
доктор медицинских наук, доцент
Марина Александровна Самотруева

Астрахань – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современные представления о механизмах реализации иммунологических процессов в норме и при патологии	12
1.2. Современные иммуностропные средства: классификация, механизмы действия	23
1.3. Спектр фармакологической активности и механизм действия производных пиримидинов	36
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Дизайн исследования	43
2.2. Экспериментальные животные	45
2.3. Хиназолиновые производные	47
2.4. Методы исследования	48
2.5. Статистическая обработка полученных результатов	52
Глава 3. ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА	53
3.1. Скрининговое изучение иммуностропной активности производных хиназолина	53
3.2. Изучение иммуностропного эффекта хиназолиновых производных в аспекте «доза-эффект» на фоне иммунодепрессии	58
3.2.1. Зависимость иммуностропного эффекта хиназолинового производного с лабораторным шифром VMA-13-03 от вводимой дозы	59
3.2.2. Зависимость иммуностропного эффекта хиназолинового производного с лабораторным шифром VMA-13-04 от вводимой дозы	64
3.3. Изучение иммуностропного эффекта хиназолиновых производных относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии	69
3.3.1. Исследование иммуностропных свойств хиназолинового производного VMA-13-03 относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии	71
3.3.2. Исследование иммуностропных свойств хиназолинового производного VMA-13-04 относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии	75

Глава 4. ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ ХИНАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В УСЛОВИЯХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОГО ИММУННОГО СТРЕССА	79
4.1. Изучение влияния хиназолиновых производных на показатели массы и клеточности иммунокомпетентных органов при остром иммунном стрессе	80
4.2. Изучение влияния хиназолиновых производных на индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа и титр антител в реакции прямой гемагглютинации при остром иммунном стрессе	82
Глава 5. ВЛИЯНИЕ ХИНАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛОЙ КРОВИ И ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ В УСЛОВИЯХ ИММУНОДЕПРЕССИИ И ИММУННОГО СТРЕССА	84
5.1. Влияние хиназолиновых производных на показатели белой крови на фоне иммунодепрессии	84
5.2. Влияние хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов на фоне иммунодепрессии	88
5.3. Влияние хиназолиновых производных на показатели белой крови на фоне иммунного стресса	90
5.4. Влияние хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов на фоне иммунного стресса	94
Глава 6. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ХИНАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ	97
6.1. Изучение противомикробной активности хиназолиновых производных <i>in vitro</i>	97
6.2. Изучение притивомикробной активности хиназолиновых производных <i>in vivo</i>	103
Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	110
ВЫВОДЫ	123
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	127
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Исследования последних лет дают основание утверждать, что иммунная система вовлечена во многие физиологические и патофизиологические процессы, она оказывает разностороннее влияние на весь организм в целом (Инжутова А.И., Филиппова С.А., Ларионов А.А. и др., 2012; Gomes A., Sengupta J., Datta P. et al., 2016). Иммунная система играет важную роль в адаптационных процессах организма, участвует в накоплении энергетического и пластического материала, дефицит которого развивается при воздействии различных негативных факторов (Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев В.А., 2017). Накоплены научные данные, свидетельствующие о роли иммунной системы в синтезе нуклеиновых кислот (Giuliani A.L., Sarti A.C., Di Virgilio F., 2018), гормонов, цитокинов (Кветной И.М., Ингель И.Э., 2000), нейромедиаторов (Александровский Ю.А., Чехонин В.П., 2005), ферментов антиоксидатной защиты (Зборовская И.А., Рогаткина Т.Ф., Мякишев М.В. и др., 2013). Наряду с вышесказанным, иммунной системе отводится роль регулятора апоптоза (Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н., 2009; Wang F., Wei Z.L., Sun X.R. et al., 2017). Установлено, что иммунокомпетентные клетки способны секретировать факторы роста: инсулиноподобные, эпидермальные, трансформирующие, тромбоцитарные, факторы роста фибробластов и др. (Геннадиник А.Г., Нелаева А.А., 2010; Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И., 2015).

Не вызывает сомнений и тот факт, что иммунные нарушения сопровождают развитие многих заболеваний различной этиологии. При этом к возникновению той или иной патологии приводят расстройства, представляющие собой как подавление, так и избыточную активацию различных звеньев иммунитета. Иммунопатология выступает как этиопатогенетическое звено в развитии не только инфекционных, но и онкологических, аутоиммунных, аллергических, нейродегенеративных и других заболеваний (Земсков А.М.,

Земсков В.М., Журихина И.И. и др., 2012). Многочисленные факторы внешней среды могут вызывать первичные и вторичные нарушения иммунологической реактивности организма, возникающие на фоне экологического неблагополучия, стрессорной нагрузки на организм, дефицита витаминов и микроэлементов, длительной фармакотерапии различных хронических заболеваний, в том числе антибактериальными и химиотерапевтическими средствами (Манько В.М., 2016; Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев В.А., 2017).

Перечисленные выше факторы обуславливают необходимость проведения фармакологической профилактики и лечения возникших иммунологических нарушений, что и определяет практическую значимость создания новых безопасных и эффективных иммуностропных лекарственных средств (Сепиашвили Р.И., 2016).

В настоящее время особый интерес представляют пиримидины – природные нуклеотиды, которые, являясь «вездесущими» молекулами и обладая полифункциональным влиянием, регулируют процессы нейротрансмиссии, секреции иммуномедиаторов, пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза и регенерации (Серебряная Н.Б., 2010; Morandi F., Horenstein A.L., Rizzo R. et al., 2018). Повышенное внимание к нуклеотидной регуляции обусловлено доказанной их защитной ролью в таких процессах, как опухолевая трансформация и прогрессия, ишемия, воспаление, модуляция болевой чувствительности и стресс-реакций (Киселева Е.С., Мохова Ю.А., 2010; Giuliani A.L., Sarti A.C., Di Virgilio F., 2018; Shinohara Y., Tsukimoto M., 2018). Доказанные регуляторные функции пиримидинов актуализируют целесообразность поиска в ряду их производных новых средств с иммуностропным действием.

Степень разработанности проблемы. В последнее время проведено немало исследований, посвященных изучению иммуностропных свойств различных соединений как природного, так и синтетического происхождения, в том числе и производных пиримидина (Макляков Ю.С., Иванова Е.В., Овчар С.А. и др., 2006; Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г. и др.,

2007; Зыкова С.И., 2011; Бандура А.Ф., Сергеева Е.О., Саджая Л.А. и др., 2014). В литературе описано весомое количество экспериментальных данных, отражающих многогранность фармакологических эффектов пиримидиновых соединений (Poudapally S., Battu S., Velatooru L.R. et al., 2017; Hameed A., Al-Rashida M., Uroos M. Et al., 2018). Однако иммуотропные свойства хиназолиновых производных изучены недостаточно.

Цель исследования: обосновать перспективы поиска средств с иммуотропной и противомикробной активностью в ряду бензаннелированных соединений из группы хиназолиновых производных.

Задачи исследования:

1. Провести в ряду синтезированных хиназолиновых производных скрининг веществ, обладающих иммуотропной активностью на фоне экспериментальной циклофосамидной иммунодепрессии.
2. Изучить выраженность иммуотропного действия наиболее перспективных соединений хиназолинового ряда в аспектах «доза-эффект» и в зависимости от индукции иммуносупрессии.
3. Провести оценку иммунокорригирующего действия наиболее перспективных изучаемых веществ на фоне экспериментального иммунного стресса.
4. Оценить влияние наиболее перспективных хиназолиновых соединений на показатели белой крови и фагоцитарную активность нейтрофилов на фоне экспериментальных моделей циклофосамидной иммунодепрессии и острого иммунного стресса.
5. Провести оценку противомикробной активности хиназолиновых производных *in vitro* в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* и *Acinetobacter baumannii*.
6. Исследовать эффективность изучаемых субстанций при экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, *in vivo*.

7. Обосновать перспективность разработки новых иммуотропных средств на основе новых бензаннелированных соединений из группы хиназолиновых производных для коррекции различных иммунологических нарушений, а также в качестве противомикробных средств.

Новизна результатов исследования. Впервые осуществлена оценка выраженности иммуотропных и противомикробных свойств новых бензаннелированных соединений из группы хиназолиновых производных, имеющих $C=O$ фрагменты как непосредственно в пиримидиновом цикле, так и в составе заместителей при атоме азота в положении 3 гетероциклической системы, с целью определения наиболее перспективных из них. Определены наиболее эффективные дозы изученных хиназолиновых производных 3-[2-Бензилокси-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03 – 31 мг/кг), 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04 – 34 мг/кг), а также оптимальный период введения в зависимости от фазы индукции иммунопатологии.

Впервые получены данные о том, что хиназолиновые производные VMA-13-03 и VMA-13-04 восстанавливают параметры клеточного и гуморального звеньев иммуногенеза, показатели белой крови и фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови на фоне экспериментальных моделей циклофосфамидной иммунодепрессии и иммунного стресса.

Доказана противомикробная активность хиназолиновых производных VMA-13-03 и VMA-13-04 в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* и *Acinetobacter baumannii*.

Впервые получены данные о том, что хиназолиновые производные VMA-13-03 и VMA-13-04 в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, повышают выживаемость животных, снижают бактериальную обсемененность внутренних органов и крови.

Научно-практическая значимость работы и внедрение результатов исследования. Проведенные исследования позволили установить иммуно-

тропное влияние новых бензаннелированных соединений – хиназолиновых производных, а также их противомикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* и *Acinetobacter baumannii*. В ходе экспериментальных исследований выбраны наиболее перспективные хиназолиновые производные для дальнейшего исследования с целью создания на их основе иммуностропных и противомикробных лекарственных препаратов.

Полученные результаты исследования иммуностропной и противомикробной активности хиназолиновых производных внедрены в образовательный и научный процесс в Астраханском государственном медицинском университете, Волгоградском государственном медицинском университете и его филиале – Пятигорском медико-фармацевтическом институте, Курском государственном медицинском университете, Петрозаводском государственном университете, Пермской государственной фармацевтической академии.

Методология и методы исследования. В работе использован комплексный подход к изучению иммуностропного влияния бензаннелированных соединений из группы хиназолиновых производных на клеточный гуморальный и врожденный иммунитет, показатели белой крови на лабораторных животных в условиях иммунодепрессии и иммунного стресса. Противомикробную активность производных хиназолина изучали на штаммах *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii*, а противомикробную при генерализованной инфекции – с использованием методических рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств (Миронов А.Н., 2012) и применением рекомендованных методов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту.

1. Бензаннелированные соединения из группы хиназолиновых производных, имеющих $C = O$ фрагменты как непосредственно в пиримидиновом цикле, так и в составе заместителей при атоме азота в положении 3 гетероциклической системы на фоне циклофосфамид-индуцированной иммунодепрессии, способствуют увеличению массы и клеточности иммунокомпетентных органов – проявляют иммунотропные свойства, что обосновывает перспективы поиска иммунотропных средств в данном химическом ряду.

2. Наиболее выраженный иммунотропный эффект проявляют новые хиназолиновые производные пиримидина из ряда кетонов с нафтильным заместителем боковой цепи (VMA–13–04, 3-[2-Бензилокси-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он) и сложноэфирное соединение с бензильным радикалом (VMA–13–03, 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он), которые активны как при профилактическом, так и при лечебном введении в широком диапазоне доз 15,5–124 мг/кг (максимальный эффект – 31 мг/кг) и 17–136 мг/кг (максимальный эффект – 34 мг/кг) соответственно, что обосновывает перспективность их дальнейшего изучения с целью разработки на их основе эффективных иммунотропных средств. Вещества VMA–13–03 и VMA–13–04 восстанавливают пролиферативные процессы в иммунных органах, индукцию реакции гиперчувствительности замедленного типа и уровень выработки антител к эритроцитам барана в реакции прямой гемагглютинации на фоне экспериментальной циклофосфамидной иммунодепрессии и острого липополисахаридного иммунного стресса.

3. Хиназолиновые производные VMA–13–03 и VMA–13–04 способствуют нормализации пролиферативных процессов в иммунных органах, индукции реакции гиперчувствительности замедленного типа и уровня выработки антител к эритроцитам барана в реакции прямой гемагглютинации на фоне экспериментальной циклофосфамидной иммунодепрессии и острого

липополисахаридного иммунного стресса, что свидетельствует о наличии у них иммуномодулирующего действия.

4. Субстанции VMA–13–03 и VMA–13–04 проявляют иммунокорригирующее действие в отношении показателей белой крови и процессов лимфопоэза и стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов.

5. Хиназолиновые производные VMA–13–03 и VMA–13–04 оказывают противомикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Citrobacter freundii*.

6. Соединения VMA–13–03 и VMA–13–04 в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, способствуют увеличению продолжительности жизни лабораторных животных и формированию противомикробного иммунитета.

Личный вклад. Автор принимал непосредственное участие в формулировке рабочей концепции исследования, задач, выводов и научно-практических рекомендаций, разработке дизайна исследования, подборе его методов, разработке протоколов экспериментов. Автором самостоятельно обобщены и проанализированы данные литературы по проблеме, выполнена экспериментальная часть работы, проведена статистическая обработка и описаны результаты исследования.

Степень достоверности и апробации результатов. Достоверность результатов исследования подтверждается значительным объемом экспериментальных данных и адекватных, общепринятых методов и критериев статистической обработки данных.

Апробация диссертационного исследования осуществлена в ходе следующих конференций: Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» (Омск, 2015); Международная научно-практическая конференция «Приоритетные задачи и стратегии развития медицины и фармакологии» (Тольятти, 2016 г.); Научно-практическая конференция с международным участием «Фармацевтиче-

ские науки: от теории к практике» (Астрахань, 2016 г.); IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2016 г.); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 50-летию фармацевтического факультета КГМУ, «Фармацевтическое образование, наука и практика: горизонты развития» (Курск, 2016 г.); Научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, 2018 г.); Межрегиональный конгресс «Межотраслевая интеграция и передовые технологии в здравоохранении» (Ярославль, 2018 г.).

По тематике диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 2 работы, индексируемые в Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций и библиографического списка, включающего в себя 274 источника, из них – 193 отечественных и 81 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 17 таблицами, 30 рисунками и 8 схемами.

ГЛАВА 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о механизмах реализации иммунологических процессов в норме и при патологии

Сегодня большое внимание уделяется вопросам изучения экстраиммунных механизмов регулирования функций иммунной системы и роли ее механизмов в функционировании нейроэндокринной системы. Накоплено значительное количество сведений, доказывающих тот факт, что в основе общерегуляторной системы организма лежит взаимодействие иммунной системы с нервной и эндокринной, обеспечивающее постоянство внутреннего состояния организма (Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренок И.Н., 2009).

Современные научные исследования позволяют сделать вывод о том, что иммунная система выступает одним из главных регулирующих звеньев различных функций организма, что обусловлено высокой степенью динамичности, способствующей постоянному развитию процессов пролиферации и дифференцировки клеток (Кузнецов А.П., Грязных А.В., Сажина Н.В., 2015). В научной литературе иммуногенез рассматривается не только как процесс образования антител в ответ на антигенное стимулированное воздействие извне, но и как синтез различных рецепторных белков и медиаторов, направленных на активацию всех типов иммунокомпетентных клеток, от согласованности действия которых зависит адекватность иммунной реакции (Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренок И.Н., 2009; Гаркавая К.Г., 2013).

Иммунный ответ зависит от согласованной деятельности различных представителей семейства иммунокомпетентных клеток, основу которых составляют Т- и В-лимфоциты, а также антигенпрезентирующие клетки.

В-лимфоциты отвечают за реализацию гуморального звена иммунитета, их основной функцией является синтез иммуноглобулинов. Плазматические клетки способны переключаться в синтезе иммуноглобулинов с одного

класса на другой, обеспечивая тем самым быстрый иммунный ответ (Галактионов В.Г., 2005; Супрун Е.Н. 2014).

За процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, реализующих клеточное звено иммунитета, отвечают тимоциты, которые являются продуцентами различных по функциональной нагрузке подтипов клеток. Так, роль Т-хелперов (CD4+) проявляется во время формирования иммунного ответа в виде продукции ряда интерлейкинов и INF- γ , активирующих через каскад иммунобиохимических реакций гуморальное звено иммунитета. Цитотоксические лимфоциты-супрессоры (CD8+) определяют противоопухолевую защиту, а также предотвращают развитие иммунной аутоагрессии (Чеснокова Н.П., Жевак Т.Н., Бизенкова М.Н., 2014; Козлов В.А., 2016). Антигенпрезентирующие клетки представлены макрофагами и дендритными клетками, которые обеспечивают специфическую направленность иммунного ответа, презентуя на своей поверхности антигены (Сенников С.В., Хантакова Ю.Н., 2017).

Наряду со способностью иммунной системы участвовать в поддержании резистентности к различным патогенным агентам, доказана ее способность оказывать регулирующее влияние на все системы организма (Зайцева Н.В., Ланин Д.В., Черешнев В.А., 2016; Punderde K., Heim C., Wadhwa P.D. et al., 2018). Изучение широкого класса эндогенных соединений, продуцируемых иммунокомпетентными клетками, дало возможность рассматривать их как участников разнообразных физиологических процессов.

Доказанная способность клеток иммунной системы синтезировать нейропептиды легла в основу развития такого направления, как нейроиммунология. В последние годы установлено, что иммунокомпетентные клетки, наряду с иммуномедиаторами, продуцируют нейромедиаторы, нейропептиды и другие регуляторные молекулы, первоначальное значение которых было определено на уровне нервной системы (Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В. и др., 2013; Kipnis J., 2016). Так, клетки иммунной системы (гранулоциты, макрофаги, лимфоциты) секретируют большое количество ацетилхо-

лина при воспалении и инфекции, оксида азота, с которыми связывают регуляцию митотического деления, трофическую, барьерную и защитную функции (Fujii T., Mashimo M., Moriwaki Y. et al., 2017). Определена способность Т-лимфоцитов регулировать уровень катехоламинов (Патракеева В.П., Самодова А.В., 2017), при этом в лимфоцитах соотношение норадреналин/адреналин полностью соответствует их соотношению в плазме крови (Pállinger E., Csaba G., 2008; Скоркина М.Ю., Беляева С.С., Клочкова Г.Н. и др., 2015). Установлено, что на мембране лимфоцитов и макрофагов расположены рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), допамину, серотонину и др. (Wu C., Qin X., Du H. et al., 2017). Подтверждением теории существования локальной иммунной системы в структурах головного мозга является доказанная способность цитокинов образовываться в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, вентральном поле покрышки, лимбической системе и др. Установлен тот факт, что клетки микроглии и астроглии способны продуцировать IL-1, IL-2 и IL-6; клетки таламуса и гиппокампа участвуют в синтезе IL-3. Известно, что клетки головного мозга в высокой концентрации содержат гормоны тимуса, а в ткани гипофиза обнаруживается значительное количество IgG (Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренок И.Н., 2009; Дмитриенко Е.В., Корнева Е.А., 2013).

Стремительное развитие иммуноэндокринологии показало тесную взаимосвязь иммунной и эндокринной систем. Доказано, что иммунокомпетентные клетки способны синтезировать ряд гормонов (Dardenne M., Saade N., Safieh-Garabedian B., 2006; Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренок И.Н., 2009). Научными исследованиями обосновано, что лимфоциты могут синтезировать адренокортикотропный (АКТГ), тиреотропный (ТТГ), соматотропный (СТГ) гормоны, пролактин, мелатонин; клетки тимуса – тимулин, тимозин, тимопоэтин, лютеинизирующий гормон (ЛГ); макрофаги – натрийуретический пептид; клетки костного мозга, эозинофилы, тучные клетки и естественные киллеры – мелатонин (Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И., 2012; Пальцев М.А., Кветной И.М., Кветная Т.В. и др., 2014). В свою очередь, гормоны при-

нимают активное участие в регуляции функционального состояния иммунокомпетентных клеток. Доказано, что ТТГ опосредованно через Т-лимфоциты может усиливать процессы антителообразования; СТГ стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки Т-эффекторов. Известно, что АКТГ активизирует рост и процессы дифференцировки В-лимфоцитов, при этом угнетает антителообразование (Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др., 2014). Установлено, что глюкокортикоидные гормоны угнетают процессы гуморального и клеточного иммунного ответа. Исследования показали, что тироксин и трийодтиронин также способны стимулировать цитотоксические функции лимфоцитов; паратгормон приводит к снижению пролиферативной активности тимоцитов (Полетаева А.В., Леванюк А.И., Сергеева Е.В. др., 2009; Робинсон М.В., Обут Т.А., Мельникова Е.В. и др., 2013).

Изучена роль иммунной системы в физиологических процессах репродукции (репродуктивная иммунология). Особый интерес представляет система иммунитета яичников (Заморина С.А., Горбунова О.Л., Ширшев С.В., 2010). Доказано, что иммунологические показатели зависят от фаз менструального цикла. Так, процесс овуляции сопровождается увеличением количества лимфоцитов, фибробластов и естественных киллеров в тканях яичников, а образование и регресс желтого тела сопровождается инфильтрацией моноцитами (Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В. и др., 2016). Половые гормоны также принимают активное участие в регуляции иммунитета: эстрогены способны снижать количество Т-лимфоцитов и стимулировать образование иммуноглобулинов, повышать фагоцитарную активность макрофагов, а также подавлять секрецию *tumor necrosis factor* (TNF- α), IL-1 и IL-6 (Симонова Е.Ю., Косырева А.М., 2014).

Обоснована взаимосвязь компонентов иммунной и сердечно-сосудистой систем, изучением этого направления занимается кардиоиммунология. Установлена роль провоспалительных цитокинов в развитии многих фоновых заболеваний, а именно – атеросклероза и гипертонической болезни

(Мустафина О.Е., Тимашева Я.Р., 2008; Фатхуллина А.Р., Пешкова Ю.О., Кольцова Е.К., 2016). Доказано, что кардиомиоциты способны продуцировать фактор некроза опухоли (TNF) и трансформирующий фактор роста, ингибирующий синтез провоспалительных цитокинов. К цитокинам, участвующим в качестве патогенетического фактора в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт и миокардит, относятся IL-1 и IL-6. Сердечно-сосудистая патология протекает на фоне снижения количества Т-лимфоцитов, а также увеличения уровня маркеров гуморального иммунитета, концентрации IgA и IgG (Ковальчук Л.В., Шевченко О.П., 2010; Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др., 2012; Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А. и др., 2013; Xiang F., Ma S.Y., Zhang D.X. et al., 2016).

В последние годы внимание различных специалистов в области иммунологии направлено на углубленное изучение механизмов иммунологической реактивности, обусловленной способностью клеток иммунной системы к синтезу цитокинов различных классов (Литвицкий П.Ф., 2007; Floros T., Tarhini A.A., 2015). Иммунная система реализует свои иммунорегуляторные функции при участии интерферонов, интерлейкинов и пептидных факторов (TNF, GM-CSF и факторы роста) (Totsch S.K., Sorge R.E., 2017).

Известно четыре вида интерферонов: α , β , γ и ω . Основной функцией лейкоцитарного INF- α является ингибирование вирусной РНК, а также блокада пролиферации фибробластов и гемопоэтических клеток. Фибробластный INF- β способен активировать естественные киллеры и фагоциты; лимфоцитарный INF- γ – усиливать противовирусную и антипролиферативную активность INF- α и β (Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M., 2014). Продуцируемый естественными киллерами, Т-лимфоцитами и макрофагами INF- ω является противовоспалительным цитокином, снижающим функциональную активность В-лимфоцитов и продукцию IgE (Mahajan B.B., Kaur S., 2015; Grootjans J., Kaser A., Kaufman R.J. и др., 2017; Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., 2018).

TNF, продуцируемый макрофагами, нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами,

наряду с активацией воспаления, способен ингибировать рост опухолей (Дунаев П.Д., Бойчук С.В., Мустафин И.Г., 2012; To S.Q., Knower K.C., Clyne C.D., 2013; Zhou X., Li Z., Zhou J., 2017). Доказано, что колониестимулирующий фактор (GM-CSF), продуцируемый Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, другими лейкоцитами, способен стимулировать процессы пролиферации и активировать функциональную активность стволовой кроветворной клетки (Зурочка А.В., Зурочка В.А., Зуева Е.Б., 2015; Zheng Q., Li X., Cheng X., 2017). Сегодня изучено большое количество ростовых факторов, обеспечивающих рост, дифференцировку, а также функциональную активность клеток различной тканевой принадлежности, наиболее значимыми из которых являются эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста тромбоцитов и трансформирующие факторы роста (Zeng F., Harris R.C., 2014; Werner H., Le Roith D., 2014; Lesyk G., Fong T., Ruvolo P.P. et al., 2015).

Многогранность системы иммунитета объясняется поливалентной характеристикой такого обширного класса цитокинов, как интерлейкины, представительство которых насчитывает около 30 типов (Будчанов Ю.И., 2008; Passalacqua G., Mincarini M., Colombo D. et al., 2016; Wawrocki S., Druszczynska M., Kowalewicz-Kulbat M. et al., 2016; Орадова А.Ш., Садуакасова К.З., Лесова С.Д., 2017). IL-1 и IL-2, синтезирующиеся различными лимфоидными клетками, индуцируют пролиферацию и рост Т-лимфоцитов. Доказано, что IL-1 играет роль провоспалительного агента и пирогена (Richmond J., Tuzova M., Cruikshank W. et al., 2014; Skundric D.S., Cruikshank W.W., Drulovic J., 2015; Palomo J., Dietrich D., Martin P. et al., 2015), тогда как IL-2 способен предотвращать развитие иммунологической толерантности и защищать клетки от апоптоза (Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В. и др., 2012; Floros T., Tarhini A.A., 2015; Passalacqua G., Mincarini M., Colombo D. et al., 2017). Указанные интерлейкины способны оказывать прямое стимулирующее действие на клетки-предшественницы гемопоэза. IL-3 и IL-4 участвуют в дифференцировке Т- и В-лимфоцитов. Кроме того, IL-3 включа-

ется в процессы регуляции кроветворения при стрессах и является фактором роста тучных клеток. IL-4, являясь антагонистом IL-2 и γ -INF, совместно с IL-5 и IL-15 способен регулировать синтез IgE, IgM и IgG. Стимулировать синтез IgM в В-клетках в присутствии IL-1 способен и IL-6 (Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R., 2016; Valeri M., Raffatellu M., 2016; Eyerich K., Dimartino V., Cavani A., 2017).

Принимая во внимание тот факт, что иммунная система является одним из основных регуляторных звеньев системы гомеостаза, очевидным и научно доказанным является наличие причинно-следственной связи иммунных нарушений с патологическими процессами, затрагивающими различные системы организма. На уровне многоцентровых клинических исследований определена основная этиопатогенетическая роль нарушений функционирования различных звеньев иммунитета в развитии онкологических, аллергических и аутоиммунных заболеваний (Verbsky J.W., Chatila T.A., 2013; Сепиашвили Р.И., 2015). Кроме того, иммунный компонент патогенеза отмечается в развитии патологических процессов со стороны нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, репродуктивной и других систем (Созаева Д.И., Бережанская С.Б., 2014).

Исследования последних лет доказывают, что все нервно-психические заболевания протекают на фоне измененной иммунной реактивности (Сепиашвили Р.И., 2015). При депрессивных состояниях различного генеза отмечается нарушение пролиферативной реакции Т-лимфоцитов и снижение количества и активности естественных киллеров, а также резкое уменьшение иммуноглобулинов класса G (Подсеваткина С.В., Говш Е.В., Кирюхина С.В. и др., 2013). Заболевания, сопряженные с нарушением мозгового кровообращения, также сопровождаются выраженным Т-клеточным иммунодефицитом, проявляющимся в снижении субпопуляций CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов (Охтова Ф.Р., 2014). Научные исследования подтверждают иммунную гипотезу развития таких нейродегенеративных заболеваний, как шизофрения, паркинсонизм, мультисистемная атрофия и др. Установлено, что в сыворотке больных шизофрени-

ей отмечается повышенное содержание антител к фактору роста нервов, а также снижение количества и активности естественных киллеров (Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J. et al., 2015; Бодэ И.И., Полякова В.О., Еричев А.Н., 2016). Доказано, что демиелинизирующий процесс при рассеянном склерозе является результатом воздействия провоспалительных цитокинов, продуцированных цитотоксическими Т-лимфоцитами и моноцитами (Hemmer B., Kerschensteiner M., Korn T., 2015; Yadav S.K., Mindur J.E., Ito K. et al., 2015; Вивчар Р.Я., Лаповец Л.Е., 2018). Изучение патогенеза болезни Альцгеймера выявило, что высвобождение протеолитических ферментов в тканях мозга происходит за счет активации пролиферации Т-лимфоцитов и повышения концентрации IL-1 и IL-6 (Bossù P., Salani F., Ciaramella A. et al., 2018).

Работы последних лет свидетельствуют о молекулярном взаимодействии иммунной и сердечно-сосудистой систем. Установлено, что иммунное воспаление при инфаркте миокарда определяет глубину повреждения кардиомиоцитов (Красносельский М.Я., Воробьев П.А., Цурко В.В., 2010; Chen B., Frangogiannis N.G., 2017; Bracamonte-Baran W., Čiháková D., 2017). При этом наблюдаемые сдвиги иммунной системы могут способствовать как распространению ишемического процесса, так и регенерации очага инфаркта. Считается, что ишемия миокарда приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов, одним из которых является TNF- α . Ранее считалось, что TNF- α усиливает апоптоз кардиомиоцитов, однако последние исследования доказали наличие у него кардиопротективных свойств, что связано с плеiotропностью данного цитокина (Егорова Е.Н., Калинин М.Н., Мазур Е.С., 2012; Saparov A., Ogay V., Nurgozhin T. et al., 2017). Также отмечено, что снижение кровотока миокарда способствует повышению IL-6 и IL-10, которые обладают кардиопротективностью и обеспечивают регенерацию поврежденных участков сердечной мышцы. Оценка иммунологических параметров способна прогнозировать риск повторного инфаркта миокарда. Повышенная концентрация TNF- α , IL-1, IL-4, IL-12, IFN- γ свидетельствует о высокой актив-

ности атеросклеротического процесса и воспаления в стенке сосудов, что, как известно, является основным фоновым фактором развития инфаркта миокарда (Lambertsen K.L., Biber K., Finsen B., 2012; Шаленкова М.А., Мухаметова Э.Т., Михайлова З.Д., 2013; Fanola C.L., Morrow D.A., Cannon C.P. et al., 2017). Показатели клеточного иммунитета при ишемических процессах миокарда также имеют свои особенности. Доказано, что при ишемической болезни сердца наблюдается увеличение количества Т-эффекторов (CD16+) и Т-хелперов (CD4+) при дефиците клеток супрессоров (CD8+), угнетающих иммунный ответ организма посредством снижения пролиферативных и дифференцировочных процессов в популяции В-лимфоцитов (Methe H., Brunner S., Wiegand D. et al., 2005; Ковальчук Л.В., Хорева М.И., Варивода А.С. и др., 2008; Саидов М.З., Алиева М.Г., Абдуллаев А.А. и др., 2015).

Во многих работах подчеркнуто, что цереброваскулярные заболевания, сопровождающиеся повышением систолического давления, протекают на фоне гиперпродукции CD8+ и иммуноглобулинемии класса А, сопряженные со сниженной фагоцитарной активностью нейтрофилов и моноцитов (Беляева И.Г., Кабилова А.В., Киреев Т.Р. и др., 2012; Abais-Battad J.M., Rudemiller N.P., Mattson D.L., 2015; Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В., 2016; Agita A., Alsagaff M.T., 2017).

Значительные успехи достигнуты и в изучении иммунопатологических изменений в дерматологической практике. Аллергические дерматологические заболевания характеризуются гиперактивацией Т-хелперов, активирующих В-лимфоциты, в результате чего происходит гиперпродукция IL-4, IL-5 и IL-13 (Werfel T., Allam J.P., Biedermann T. et al., 2016; Юдина С.М., Тарабрина О.В., Иванова И.А. и др., 2018). Обосновано, что на фоне бластной трансформации лимфоцитов отмечается снижение субпопуляции В-лимфоцитов, а также нарушение их дифференцировки и активации. Иммунопатологические проявления при истинной экземе заключаются в снижении фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток и недостаточности Т-хелперов и естественных кил-

леров (Абдрахимова Н.А., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р. и др., 2014; Уджуху В.Ю., Шарова Н.М., Короткий Н.Г. и др., 2018). Иммунные расстройства на фоне псориаза проявляются в виде лейкоцитоза с преобладанием лимфоцитов, при этом отмечается резкое увеличение циркулирующих комплексов в крови пациентов. Доказано, что псориатические изменения опосредованы усилением секреции таких провоспалительных цитокинов, как $IFN-\gamma$, $IL-2$, и $TNF-\beta$, которые и провоцируют развитие аутоиммунных заболеваний (Schmidt-Ott G., Jaeger B., Boehm T. et al., 2009; Белова О.В., 2009; Бурханов А.У., 2014).

Подробно изучены изменения иммунной реактивности при воспалительных заболеваниях репродуктивной системы. Доказано, что при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза преобладают изменения клеточного иммунитета. Отмечается увеличение количества фагоцитарных нейтрофилов на фоне лимфоцитопении в популяциях $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$, а также снижение В-лимфоцитов $CD19+$ и $CD20+$ и IgG. В свою очередь, при обострении хронического процесса наблюдается увеличение количества эозинофилов и циркулирующих иммунных комплексов, а также иммуноглобулинов класса М (Савченко А.А., Каспаров Э.В., Арутюнян С.С. и др., 2016). Установлено также, что при эндометриозе наблюдается повышение продукции лимфоцитами $INF-\gamma$, $IL-2$ и $IL-8$. Следует отметить, что указанные выше иммунозависимые изменения наиболее выражены у женщин, страдающих эндометриозом в сочетании с бесплодием (Османова Ф.Т., 2013; Мальцева А.Н., Конопля А.А., Ярош А.А., 2015; Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C. et al., 2015). В связи с этим существует гипотеза: бесплодие связано не с наличием очага эндометриоза, а с выраженной активацией лимфоцитов, приводящей к гиперпродукции макрофагами провоспалительных цитокинов (Герасимов А.М., 2008; Селедцова Н.В., Хонина Н.А., Тихонова М.А. и др., 2012). Клинические проявления преэклампсии также сопровождаются изменениями показателей иммунного статуса. Установлено, что при преэклампсии, сопровождающейся отеками, было отмечено выраженное снижение

TNF- α на фоне повышенного содержания IL-1, IL-8 и EGF. В то время как при нефропатии отмечается угнетение продукции INF- γ и более выраженное увеличение концентрации TNF- α (Трунов А.Н., Пекарев О.Г., Горбенко О.М. и др., 2011; Курманова А.М., Дзоз Л.С., Мамедалиева Н.М. и др., 2017).

Анализ литературных данных показал, что при заболеваниях пищеварительной системы также отмечаются значительные иммунные изменения. Так, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также неспецифический язвенный колит сопровождаются выраженным снижением количества Т-лимфоцитов CD3⁺ и В-лимфоцитов CD19⁺, сопряженным с повышением концентрации IgG и снижением IgA. Иммунопатологические изменения при холециститах характеризуются повышением относительного количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, и фагоцитарного числа на фоне лимфопении (Парахонский А.П., 2005; Дворкин М.И., 2012; Агеева Е.С., 2014).

Патологические изменения иммунной системы играют определяющую роль в развитии эндокринных заболеваний. Установлено, что при сахарном диабете I типа резко увеличено соотношение лимфоцитов CD4⁺ / CD8⁺ на фоне выраженной лейкоцитопении, что дает возможность сделать заключение об аутоиммунной агрессии. Также обосновано, что инсулинозависимый сахарный диабет сопровождается увеличением В-лимфоцитов, а именно – CD3⁺ и CD19⁺, при этом отмечается резкое снижение IgA и IgG. Сахарный диабет II типа протекает на фоне снижения фагоцитарной функции нейтрофилов и уровня IgG. На фоне общего лейкоцитоза наблюдается снижение общих CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ (Бояджян А.С., Аракелова Э.А., Айвазян В.А., 2008; Репина Е.А., 2010, 2016; Wada J., Makino H., 2016; Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., 2016).

Заболевания щитовидной железы протекают также с выраженными иммунными нарушениями. Исследования выявили следующие изменения иммунного статуса, присущие тиреоидитам. Установлено, что течение эути-

реоидных заболеваний щитовидной железы характеризуется увеличением количества CD3+, CD16+, CD19+ с одновременным снижением CD8+ и концентрации IgA, IgM и IgG. Гипотиреоз характеризуется снижением числа CD3+, CD4+, а также IgM (Борисова Т.А., Курникова И.А., 2010; Олифирова О.С., Трынов Н.Н., Кналян С.В. и др., 2014). Исследования показывают, что гипертиреоз протекает на фоне уменьшения числа CD3+, CD19-, CD3+, CD16+, CD56+, CD3+ и концентрации IgM (Робинсон М.В., Обут Т.А., Мельникова Е.В. и др., 2013; Зуева О.М., Малахова Ю.И., 2013; Салихова А.В., Фархутдинова Л.М., Габдрахманова А.Ф., 2014). Заболевания надпочечников, сопровождающиеся повышенной продукцией кортикостероидов, проявляются снижением количества и угнетением активности Т- и В-лимфоцитов, на фоне нейтрофилеза, а также уменьшением продукции лимфокинов и цитокинов.

Таким образом, иммунная система занимает ведущее место в регуляции физиологических процессов в организме, являясь при этом важнейшим компонентом развития патологических процессов при заболеваниях различного генеза, что свидетельствует о необходимости применения иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии с целью коррекции иммунных нарушений и повышения эффективности лечения в целом.

Представленные данные свидетельствуют о взаимодействии трех регуляторных систем: нервной, иммунной и эндокринной в обеспечении различных функций организма в условиях нормы и при патологических состояниях.

1.2. Современные иммуотропные средства: классификация, механизмы действия

Сегодня создание лекарственных средств, позволяющих влиять на отдельные звенья иммунитета и тем самым воздействовать на иммунологическую реактивность организма, является актуальным направлением. Широкий ассортимент иммуотропных препаратов, в том числе и вновь разрабатываемых,

обеспечивает возможность воздействия на различные этиопатогенетические факторы развития многих заболеваний, при которых наблюдается нарушение иммунного статуса (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005; Караулов А.В., Калюжин О.В., 2007; Доценко Э.А., Рождественский Д.А., Юпатов Г.И., 2014; Сепиашвили Р.И., 2015; Федоров Ю.Н., Ключкина В.И., Романенко М.Н. и др., 2015).

Иммуномодуляторы представляют собой вещества различной природы, способные оказывать в терапевтических дозах иммуностропный эффект и восстанавливать нарушенные функции иммунной системы посредством воздействия на иммунокомпетентные клетки (Сепиашвили Р.И., 2015). В зависимости от результата воздействия на иммунную систему иммуномодулирующие препараты способны оказывать как иммуностимулирующее, так и иммунодепрессивное действие. В настоящее время в отдельную группу выделяют иммунокорректоры, так называемые иммуномодуляторы точечного действия, применение которых позволяет устранять патологические нарушения независимо от исходного состояния иммунной системы (Сенцова Т.Б., 2006; Морозов С.Ю., 2008).

В последнее десятилетие ассортимент иммуностропных препаратов был значительно увеличен, поэтому потребовалась более расширенная классификация, которая и была предложена в 2015 г. Р.И. Сепиашвили. В основу этой классификации положен комплексный подход разделения веществ по характеру их действия на функциональную систему иммунитета и по природе происхождения (экзогенные и эндогенные). Так, согласно данной классификации в группе экзогенных иммуномодуляторов выделяют препараты бактериального происхождения естественной (бронхомунал, бронхо-ваксом, рузам, имудон, ИРС-19, рибомунил, урваксом) и полусинтетической (ликопид) природы.

Иммуномодуляторы бактериального происхождения активируют функциональный потенциал макрофагов, в результате чего наблюдается стимуляция фагоцитоза (Заплатников А.Л., 2015). ИРС-19 и бронхомунал увеличивают содержание специфических антител к микробным антигенам, кото-

рые содержатся в составе препаратов (Блохин Б.М., Стешин В.Ю., 2016). Применение препарата ИРС-19 способствует стимуляции местного иммунитета, при этом отмечается усиление фагоцитарной активности макрофагов, лизоцима и повышение секреторных иммуноглобулинов (Пак А.М., Бисенова Н.М., Айнабекова Б.А. и др., 2008). Бронхомунал способствует повышению гуморального и клеточного иммунитета, в результате чего наблюдается стимулирование перитонеальных макрофагов и увеличение количества Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов (Лусс Л.В., 2010). Рибомунил, являясь комбинированным препаратом, оказывает вакцинальный и иммуномодулирующий эффект, а также активизирует выработку секреторного IgA, специфических антиклебсиеллезных и антистрептококковых антител (Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Минасян В.С. и др., 2010).

Применение синтетического аналога мембранных фракций бактерий липокопида, представляющего собой компонент клеточной стенки *Lactobacillus bulgaricus*, приводит к стимуляции моноцитарного макрофагального звена, усилению пролиферации лимфоцитов и повышению активности естественных киллерных клеток (Тимченко В.Н., Лушнова И.В., 2007; Козлов И.Г., Воронина Е.В., Валякина Т.И. и др., 2011). Рузам, являющийся липопротеином термофильного штамма *Staphylococcus aureus*, способен оказывать, наряду с иммуотропным, противовоспалительное и противоаллергическое действие за счет снижения содержания дегранулированных тучных клеток и эозинофилов, а также повышения концентрации секреторного Ig класса А в слизистых оболочках (Ненашева Н.М., Терехов Д.В., Новикова Н.В. и др., 2014; Колганова Н.А., Манина И.В., Терехов Д.В. и др., 2017).

К группе экзогенных препаратов также относят средства растительного происхождения, созданные на основе эхинацеи: иммунорм, иммунал, эстифан, эхинабе и др. Препараты способствуют повышению неспецифической иммунореактивности, ускорению миграции фагоцитов и активации фагоци-

тоза, что обеспечивается присутствием в химическом составе эхинацеи цикориевой кислоты (Хорошилова Н., 2014; Тозлиян Е.В., 2013).

Эндогенные иммуномодуляторы подразделяются на шесть групп.

К первой группе относят препараты пептидного происхождения: тактивин, тимоптин, тимактид, тималин, тимостимулин, миелопид. Препарат тактивин, являясь иммуностимулирующим средством, усиливает продукцию лимфокинов и Т-киллеров, а также стволовых гемопоэтических клеток, что наиболее ярко выражено при различных иммунодефицитных состояниях. Еще одним представителем данной группы препаратов является тимактид, прием которого способен индуцировать пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов и активировать фагоцитарную функцию нейтрофилов (Арион В.Я., Зимина И.В., Москвина С.Н. и др., 2007; Семенов Э.И., Матросова Л.Е., Тарасова Е.Ю., 2013; Эгамбердиева Л.Н., 2017).

Во второй группе рассматриваются цитокиновые средства, включающие в себя препараты на основе интерферонов и интерлейкинов. Противовирусный эффект интерферонов (бетаферон, интрон А, ребиф, локферон, инфагель, авонекс, лейкоинферон, альтевир, ингавирин, пегасис, реаферон, гриппферон, виферон, кипферон) связан с их тропностью к циторецепторам неинфицированных клеток, при этом инициируется цепь внутриклеточных изменений, приводящих к предотвращению репликации вирусов. Под воздействием интерферонов индуцируется синтез протеинкиназы и снижается транскрипция мРНК вируса и в последующем ее деградация. Иммуотропная активность препаратов данной группы связана с активацией макрофагов, цитотоксических лимфоцитов, а также NK-клеток, что приводит к усилению фагоцитоза и элиминации вирусного агента. Также наблюдается активизация клеток-киллеров, что и обуславливает антипролиферативный эффект (Осидак Л.В., Дриневский В.П., Е.В. Образцова, 2009; Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., 2010; Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П., 2011; Осидак Л.В., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., 2012).

К цитокиновым препаратам на основе интерлейкинов относятся ронколейкин, пролейкин и беталейкин. Выделенный из клеток рекомбинантного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, ронколейкин является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного IL-2, воздействуя на Т-лимфоциты, усиливает их пролиферацию и в последующем синтез IL-2 (Бережная Н.М., 2007; Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Бертрам Л.И. и др., 2007; Егорова В.Н., Трофимов В.И., 2012). В свою очередь, беталейкин, являясь аналогом IL-1, наряду с иммуностимулирующим действием, оказывает и гемостимулирующее. Доказано, что препарат способствует усилению лейкопоза и восстановлению костномозгового кроветворения, что особенно ярко выражено на фоне приема цитостатиков. Иммуотропная активность данного препарата обусловлена усилением активности нейтрофилов, пролиферации лимфоцитов и дифференцировки иммунокомпетентных клеток (Fazylov V.Kh., Tkacheva S.V., Manapova É.R., 2014; Gadjiyev J.N., Allakhverdiyev V.A., Sushkov S.V. et al., 2016). Наряду с иммуномодулирующим, пролейкин оказывает и противоопухолевое действие. Данный препарат стимулирует продукцию INF- γ , TNF, IL-1 и выработку комплемента и активирует Т-лимфоциты. Препаратом с выраженной гемостимулирующей активностью является беталейкин. Основной его функцией является усиление лейкопоза за счет индукции колониестимулирующих факторов и усиления пролиферации клеток кроветворения. Иммуностимулирующее действие реализуется за счет схожих механизмов с пролейкином (Парахонский А.П., 2008; Чубенко В.А., 2016).

К представителям подгруппы индукторов интерферона можно отнести аллокин-альфа, панавир, кагоцел, амиксин, неовир, арбидол, циклоферон, моликсан и др. Основной механизм индукторов интерферона заключается в активации синтеза эндогенного интерферона разных типов, что сопровождается проявлением выраженной противовирусной и иммуномодулирующей активности в сочетании с противовоспалительным, антипролиферативным и противоопухолевым эффектом (Артамонова Е.В., 2014; Gordeets A.V.,

Cherniakova A.A., Piskunova S.L. et al., 2011; Romantsov M.G., Ershov F.I., Kovalenko A.L. et al., 2013; Khmylevakaya S.A., Zaitseva I.A., 2016).

В настоящее время широкое применение в медицине нашел циклоферон, стимулирующий синтез INF- α и - β . Данный препарат оказывает непосредственное противовирусное действие за счет существенного увеличения количества Т-лимфоцитов, макрофагов и моноцитов, индуцирующих синтез INF, а также опосредованное – за счет ингибирования внутриклеточного фермента цАМФ-фосфодиэстеразы. Кроме того, циклоферон повышает уровень IgA (Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л., 2008; Бажанова Е.Д., 2012; Романцов М.Г., 2015). Отличительной особенностью амиксина является способность индуцировать выработку INF- α и - λ Т-лимфоцитами, гранулоцитами, эпителиоцитами кишечника и гепатоцитами, а также клетками легочной ткани (Potebnya G.P., Lisovenko G.S., Trokhimenko N.V. et al., 2008; Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В. и др., 2015). Еще одним представителем группы индукторов интерферона является биосинтетический препарат биополудан, представляющий собой полирибонуклеотидный комплекс полирибоадениловой и полирибоуридиловой кислот. В отличие от циклоферона и амиксина, он стимулирует в основном выработку в лейкоцитах периферической крови и иммунокомпетентных органах INF- α (Максакова В.Л., Ерофеева М.К., Позднякова М.Г., 2010). К индукторам интерферонов относится и кагоцел, который способствует образованию так называемых «поздних» и INF- α и - β в лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах и эндотелиальных клетках (Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г., 2011). К этой же группе иммуномодулирующих препаратов относится моликсан, оказывающий противовирусное, иммуномодулирующее, а также гепатопротективное действие. Введение данного препарата вызывает увеличение продукции макрофагами интерлейкинов и INF- α и - γ , что приводит к индуцированию апоптоза инфицированных вирусом гепатоцитов (Степанов А.В., Ярцева А.А., Гребенюк А.Н. и др., 2014; Голофеевский В.Ю., Антушевич А.Е., 2016).

Препаратами комплексов цитокинов являются суперлимф, аффинолейкин, нормомед, грипносин и др. Суперлимф является комплексным препаратом противомикробных пептидов и цитокинов. Применение данного иммуномодулятора способствует повышению активности моноцитов и нейтрофилов и синтеза IL-1 и IL-6. Также данный препарат способен индуцировать противоопухолевую цитотоксичность макрофагов (Митяева Е.В., Снимщикова И.А., 2012). Препарат аффинолейкин является комплексом белков, выделенных из лейкоцитов донорской крови, представляющих собой антигенспецифичные цитокины Т-клеточного происхождения. Введение данного иммуномодулятора способствует усилению клеточноопосредованной иммунореактивности на антигены вирусов простого герпеса и гепатита В, стафилококка, стрептококка, дрожжеподобных грибов и др. (Мокроносова М.А., 2009).

Третья группа новой классификации иммуномодуляторов представлена препаратами антител: иммуноглобулины (имбиоглобулин, пентаглобин, иммуновенин, хумаглобин, интраглобин, биавен, веноглобулин, гамимун, сандоглобин, октагам и др.), препараты сверхмалых доз антител (анаферон, эргоферон) и препараты моноклональных антител (паливизумаб, ритуксимаб, омализумаб и др.). Защитная функция препаратов иммуноглобулинов связана с их способностью специфически взаимодействовать с различными антигенами. Введение иммуноглобулинов приводит к стимуляции системы комплемента, моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, а также восстановлению активности субпопуляции CD4⁺ лимфоцитов и увеличению продукции противовоспалительных цитокинов (Schwab I., Nimmerjahn F., 2013; Germer M., Herbener P., Schüttrumpf J., 2016). Препарат имбиоглобулин восполняет недостающие антитела класса IgG, в своем составе также содержит и опсонизирующие антитела против широко спектра микроорганизмов и вирусов (Романенко Н.А., Бесмельцев С.С., Чечёткин А.В., 2017). Пентаглобин обогащен поликлональными IgM и IgA, в отличие от препаратов, содержащих преимущественно IgG, увеличивает концентрацию противомикробных антител в десятки раз. Важ-

ным свойством данного препарата является его способность облегчать проникновение антибиотика в клетку (Куттыкужанова Г.Г., Танирбергенова А.Ж., 2016). Относящийся к группе иммуномодуляторов сверхмалых доз антител анаферон способствует повышению продукции антител и функциональной активности Т-эффекторов и Т-хелперов, а также увеличивает выработку INF- γ и IL-2 (Жаков Я.И., Минина Е.Е., 2011; Zhavbert E.S., Dugina Iu.L., Épshtein O.I., 2013). Эргоферон способствует повышению экспрессии INF- γ , INF- α/β , интерлейкинов, а также активации моноцитов и НК-клеток (Гаврюченков Д.В., 2011). К препаратам моноклональных антител относится паливизумаб, проявляющий нейтрализующее действие на респираторный синцитиальный вирус путем ингибирования белков слияния вирусов (Куличенко Т.В., 2010). К указанной группе относится и ритуксимаб, который оказывает выраженный иммунодепрессивный и противовоспалительный эффекты и применяется в качестве противоопухолевого средства. Моноклональные антитела данного препарата связываются с трансмембранным антигеном CD20+, расположенном на В-лимфоцитах, в результате чего индуцируются процессы лизиса В-клеток (Salles G., Barrett M., Foà R. et al., 2017). Иммунодепрессивное действие оказывает инфликсимаб, образуя устойчивый комплекс с TNF- α и снижая его активность. Применение данного препарата способствует уменьшению концентрации IL-1, IL-6, IL-8, а также других индукторов воспаления. Рекомбинантным моноклональным антителом является иммунодепрессант адалимумаб, механизм действия которого реализуется за счет блока взаимодействия TNF- α с поверхностными клеточными рецепторами, в результате чего наблюдается изменение со стороны молекул адгезии, которые вызывают миграцию лейкоцитов. Аналогичным действием обладает этанерцепт. К препаратам моноклональных антител относится и тоцилизумаб, который способен связывать рецепторы IL-6, обеспечивая тем самым снижение секреции Ig, а также уменьшая выработку белков острой фазы в печени. К этой же группе препаратов относится

абатацепт, который специфически связывается с CD80 и CD86 и ингибирует активацию Т-клеток (Кореннова О.Ю., Шукиль Л.В., Мальцев С.Н. и др., 2016).

Четвертую группу составляют препараты с иммунодепрессивным действием (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид (ЦФА), селлсепт, элидел, сертикан, тимодепрессин и др.), которое реализуется посредством нескольких механизмов, а именно – за счет подавления иммунного ответа в целом, а также за счет устранения или ингибирования отдельных реакций (Ravichandran B., Weir M.R., 2016). Представитель группы иммунодепрессантов метотрексат относится к антиметаболической группе и проявляет свое цитотоксическое действие за счет ингибирования дигидрофолатредуктазы, необходимой для синтеза нуклеотидов. Сегодня данный препарат нашел применение не только в лечении онкологических заболеваний, но и в терапии псориаза, псориатического, ревматоидного и ювенильного артрита (Рохлина Ф.В., Новик Г.А., 2012). Иммуносупрессивное действие азатиоприна связано с блокированием клеточного деления и пролиферации тканей за счет замещения аденина и гаунина (Roblin X., Boschetti G., Williet N. et al., 2017). Иммуносупрессивная активность ЦФА реализуется посредством образования активных метаболитов, повреждающих ДНК. Иммунодепрессанты не способны оказывать избирательное действие на отдельные звенья иммунитета, поэтому их применение, как правило, сопровождается многочисленными побочными явлениями, такими, как угнетение кроветворения, подавление продукции INF, снижение общих защитных функций, а в результате – активацией вторичной инфекции (Ahlmann M., Hempel G., 2016).

Пятую группу нуклеиновых кислот составляют естественные (ридостин, натрия нуклеинат, деринат) и синтетические (полудан) препараты. Препараты нуклеиновых кислот способствуют индукции процессов выработки INF и стимулированию фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов. Так, ридостин, наряду с перечисленными эффектами, обладает антимуtagenной и антиметастатической активностью (Василенко А.А., 2010;

Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Telkov M.V. et al., 2013). Введение натрия нуклеината способствует индукции лейкоцитарной реакции, а также стимуляции костного мозга. Данный препарат оказывает иммуотропное действие посредством активирования фагоцитарной функции макрофагов (Воронин С., Гуменюк А., Ханис А. и др., 2015).

Шестая группа представлена химически чистыми иммуномодуляторами, которые подразделяются на низкомолекулярные (имунофан, вобэнзим, имунорикс, галавит, глютоксим, изопринозин, гепон, копаксон тева и др.) и высокомолекулярные (полиоксидоний). К группе химически чистых иммуномодуляторов относится иммунофан, представляющий собой гексапептид, который, наравне с иммуномодулирующим действием, способен оказывать дезинтоксикационную, антиоксидантную и гепатотропную активность. Иммуномодулирующие свойства данного препарата проявляются усилением пролиферации Т-лимфоцитов, усилением продукции IL-2 и INF (Годизов П.Х., Царукаева Д.В., 2014). К группе низкомолекулярных иммуномодуляторов относится вобэнзим, осуществляющий стимуляцию активности макрофагов, естественных киллеров, Т-лимфоцитов, а также способствующий активации противоопухолевого иммунитета и фагоцитоза (Dosedla E., Grendelova A., Calda P., 2016). Иммунорикс оказывает стимулирующее влияние на процессы созревания Т-лимфоцитов и макрофагов, а также увеличивает концентрацию IL-2 (Караулов А.В., 2008).

Согласно классификации Р.И. Сепиашвили от 2015 г., выделена группа синтетических иммуномодуляторов, которая требует уточнения особенностей химической структуры: производные имидазола (левамизол, дибазол и др.), полиэтиленпиперазина (полиоксидоний и др.), аминифталгидразида (галавит, тамерит и др.), азиридина (леакадин) и пиримидинов (метилурацил, пентоксил и др.).

Производные имидазола способны усиливать клеточный и гуморальный иммунитет, а также способствуют усилению образования эндогенного интерферона и интерлейкинов. Так, дибазол стимулирует функцию фагоцитов и

естественных киллеров и усиливает эритро- и лейкопоз. Доказано, что данный препарат способен повышать концентрацию цГМФ, что вызывает пролиферацию зрелых сенсibilизированных Т- и В-лимфоцитов (Рамш С.М., 2011; Лазуко С.С., Скринаус С.С., 2014). В свою очередь, левамизол усиливает Т-клеточный ответ посредством активации Т-лимфоцитов и стимулирования их пролиферации, а также способствует адгезии и фагоцитозу макрофагов и нейтрофилов (Евглевский А.А., Скира В.Н., Швец О.М. и др., 2011).

Иммунотропным представителем производных полиэтиленпиперазина является полиоксидоний, который способен стимулировать процесс синтеза цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, и TNF, а также усиливать антителообразование. Наряду с выраженным иммунотропным действием, данный препарат способен оказывать детоксицирующий, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты (Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V. et al., 2004; Gein O.N., Gorshkova K.G., Gein S.V., 2010).

Доказано, что иммунокорректор галавит обуславливает интенсификацию диффузной лимфоцитарной инфильтрации волокнистой соединительной ткани, которая замещает погибшие клетки новообразований при проведении противоопухолевой терапии (Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С., 2005; Vel'sher L.Z., Gabuniia Z.R., Grishina T.I. et al., 2009).

Перспективным иммуномодулирующим препаратом является тамерит, применение которого позволяет нормализовать антигенпрезентирующую и секреторную функцию клеток моноцитарно-макрофагального ряда, увеличить количество циркулирующих Т-лимфоцитов, а также активизирует фагоцитирующие и лимфоидные клетки. Наряду с иммунотропностью, галавит обладает доказанными антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами (Ходжаева Н.М., Абидов М.Т., 2009).

Отечественный лекарственный препарат леакадин оказывает иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Применение данного средства вызывает нормализацию соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры за счет снижения

уровня Т-супрессоров, а также повышения цитотоксичности естественных киллеров и моноцитов (Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др., 2013).

Метилурацил и пентоксил являются производными пиримидина, их применение способствует ускорению синтеза нуклеиновых кислот, возрастанию активности нейтрофилов и макрофагов. Наряду с иммуотропными свойствами, данные препараты обладают выраженными антиоксидантными и гемостимулирующими эффектами. Метилурацил способен оказывать поливалентное иммуотропное действие, а именно – индукцию INF , повышение активности ретикуло-эндотелиальной и фагоцитарной системы (Измайлова А.Х., Пикуза О.И., Гараев Р.С. и др., 2012; Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др., 2013).

Иммуотропный эффект производных пиримидина объясняется свойствами нуклеотидов, которые рассматриваются как иммуномедиаторы. Установлено, что рецепторы (P_2R) нуклеотидов экспрессированы на многих клетках, которые вовлечены в иммунный и воспалительный ответы. При взаимодействии лимфоцитарного P_2X рецептора со своим лигандом наблюдается быстрое высвобождение $IL-1$, а также активация фагоцитоза и пролиферации лимфоцитов. При этом экспрессия данного вида рецептора в макрофагах угнетается $IL-4$ и $IL-10$ и, напротив, повышается под воздействием $INF-\gamma$ и $TNF-\alpha$. В свою очередь, активация рецептора P_2Y снижается под воздействием тех же макрофагальных цитокинов. Доказано, что высокая концентрация нуклеотидов в синапсах способна вызвать ингибирование продукции интерлейкинов, так называемый АТФ-зависимый лизис Т-лимфоцитов. Следует отметить, что, в отличие от Т-клеток, для В-лимфоцитов нуклеотидные основания не являются индукторами апоптоза (Серебряная Н.Б., 2010; Morandi F., Horenstein A.L., Rizzo R. et al., 2018).

Согласно существующей в настоящее время гипотезе, нуклеотиды могут играть роль не только сигнальных молекул для реализации иммунной реакции, но и иммуномодуляторов. Высокие концентрации нуклеотидных молекул выступают в качестве эндогенного стимулятора иммунных клеток, в то

время как низкие их концентрации способствуют модулированию процессов воспаления и иммунного ответа (Киселева Е.С., Мохова Ю.А., 2010; Giuliani A.L., Sarti A.C., Virgilio F. Di et al., 2018; Shinohara Y., Tsukimoto M., 2018).

Особый интерес представляют современные исследования, направленные на изучение лекарственных средств, сочетающих иммуностропные и противомикробные свойства. Доказано, что антибиотик аминогликозидного ряда – гентамицин – на фоне экспериментальной иммунодепрессии способен стимулировать макрофагальную активность; рифампицин может усиливать фагоцитарную активность палочкоядерных лимфоцитов в условиях как нормы, так и иммуносупрессии; макролид – эритромицин обладает способностью стимулировать фагоцитоз и уменьшать высвобождение IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α и TNF- γ , усиливая тем самым противовоспалительную активность. Доказано, что марбофлоксацин и доксициклин оказывают стимулирующее влияние на экспрессию цитокинов и на фагоцитарную активность нейтрофилов. Установлено, что тетрациклины способны подавлять секрецию воспалительных цитокинов. Обосновано, что триметоприм оказывает моделирующее действие на функции многоядерных лейкоцитов. Однако, несмотря на указанные иммуномодулирующие свойства некоторых антибиотиков, большинство противомикробных средств негативно влияет на иммунную систему, индуцируя иммунодепрессивные изменения (Ющук Н.Д., Балмасова И.П., Царев В.Н., 2012; Пинелис И.С., Турчина Е.В., 2014).

Наряду с ярко выраженной иммуностропной активностью антибиотиков, существует ряд препаратов, относящихся к группе иммуномодуляторов микробного происхождения, которые характеризуются способностью стимулировать противоинфекционный иммунитет. Так, бронхомунал, представляющий собой лиофилизированный лизат бактерий, способен оказывать стимулирующее влияние на гуморальный и клеточный иммунитет, проявляющееся в увеличении количества и активности Т-хелперов, NK-клеток, концентрации IgA, IgG и IgM и усилении выработки γ -интерферона, TNF, IL-2. Данный

препарат нашел широкое применение в лечении резистентных к антибиотикотерапии инфекционных заболеваний дыхательных путей. Еще одним представителем данной группы является рибомунил, включающий в свой состав рибосомально-протеогликановый комплекс из *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*, который обеспечивает образование специфических антител к перечисленным возбудителям, а также стимулирует фагоцитарную активность и факторы неспецифической защиты. При вялотекущих заболеваниях широко применяется продигиозан, способствующий пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, а также активации фагоцитоза и киллерной активности макрофагов. Иммуномодулятор ИРС-19 представляет собой лизат бактерий смеси различных штаммов стрептококка и гемофильной палочки, обеспечивает специфическую защиту за счет увеличения локально образующихся IgA и неспецифическую – за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и увеличения содержания лизоцима.

Представленные сведения о современных иммунотропных средствах, их классификации, многогранности механизмов действия, а также наличие способности обеспечивать противoinфекционную защиту позволяют сделать вывод о том, что применение иммунокорректоров требует тщательного подхода к их выбору. Несмотря на их широкий ассортимент, разработка и детальное изучение новых препаратов, в том числе на основе эндогенных соединений, является одной из актуальных задач современной фармакологии.

1.3. Спектр фармакологической активности и механизм действия производных пиримидинов

В настоящее время, решая проблемы синтеза современных и безопасных лекарственных препаратов, ученые стараются использовать в качестве «базы» привилегированные химические соединения, в ряду которых часто выявляются вещества с высокой активностью. К таковым можно отнести

производные пиримидина, являющиеся структурной частью нуклеиновых кислот, в связи с чем они способны обеспечивать разностороннюю фармакологическую активность (Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Игбаев Р.К., 2014). Установлено, что пиримидиновые соединения оказывают анаболическое, противовоспалительное, регенераторное, иммуностропное, психотропное, антигипертензивное, а также противоопухолевое, противомикробное, противовирусное, противогрибковое и другие виды действия (Pałasz A., Cież D., 2015).

Наиболее известными противовирусными препаратами пиримидиновой природы являются зидовудин, ламивудин, трифлуридин, применяемые для лечения ВИЧ и СПИДа. Основным механизмом действия данных препаратов является угнетение репликации вирусной ДНК за счет ингибирования обратной транскриптазы (Soares K.C., Rediguieri C.F., Souza J. et al., 2013).

К антибактериальным пиримидиновым препаратам относятся производные пипемидовой кислоты (палин, пипегал, пипелин и др.), оказывающие противомикробное действие за счет ингибирования репликации бактериальной ДНК (Алтынбеков С.А., Джолдыгулов Г.А., Серяков В.Н. и др., 2012). Противомикробное действие оказывает и гексэтидин, введение которого вызывает торможение окислительных реакций метаболизма микроорганизмов (Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А. и др., 2011). Противомикробной активностью обладают сульфаниламидные препараты за счет структурного сходства сульфаниламидного фрагмента с пара-аминобензойной кислотой, что влечет за собой нарушение синтеза нуклеиновых кислот (Левчук И.П., Костюченко М.В., 2018).

Пиримидиновое производное флуцитозин оказывает выраженное противогрибковое действие, которое обеспечивается ингибированием метаболизма урацила и нарушением синтеза белка микотической клеткой. Известен еще один антимикотик – вориконазол, оказывающий противогрибковое действие

за счет ингибирования процесса деметилирования 14а-стерола (Горонкова О.В., Масчан А.А., 2005; Колбин А.С., Королева О.А., Климко Н.Н., 2009).

Психотропная активность производных пиримидина проявляется в виде снотворного, седативного, антиконвульсивного, антипсихотического и нейролептического эффектов. Наиболее известными препаратами данной группы являются барбитураты (фенобарбитал, примедон), буспирон, рisperидон. Снотворный эффект барбитуратов обеспечивается за счет повышения чувствительности ГАМК-рецепторов к тормозному медиатору ГАМК. Буспирон способствует снижению синтеза серотонина и ускоряет процессы возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга (Васильева А.В., Караваева Т.А., Полторак С.В. и др., 2015; Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2017). Терапевтические эффекты примедона реализуются за счет блокирования серотонинергических, дофаминергических и α -адренергических рецепторов.

Противоопухолевая активность производных пиримидина обеспечивается за счет антиметаболического действия (фторурацил, флуороурацил, цитарабин, капецитабин, гемцитабин) и ингибирования протеинкиназ (иматиниб и нилотиниб). Пиримидиновые антиметаболиты реализуют противоопухолевое действие за счет угнетения синтеза нуклеиновых кислот, трансформируясь в активные ингибиторы тимидилатсинтетазы, ДНК-полимеразы, рибонуклеотидредуктазы (Wei J., Freytag M., Schober Y. et al., 2014). Гефитиниб и нилотиниб способствует селективному ингибированию тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, вследствие чего происходит торможение роста опухоли (Heaney M.L., 2014; Ai J., Tiu R.V., 2014).

Антигипертензивное действие оказывает миноксидил, механизм действия которого заключается в активации калиевых каналов мембран гладкомышечных клеток сосудистой стенки (Осипов А.О., Пурыгин П.П., Дубищев А.В. и др., 2011; Гаджигороева А.Г., 2016).

Диуретический эффект развивается при введении производного пиримидина — аллацила посредством угнетения канальцевой реабсорбции ионов натрия и хлора. Аллацил не влияет на количественное содержание ионов калия.

Комплексное действие, обеспечивающее вазодилатирующий, ангиопротективный, антитромбоцитарный и антиадгезивный эффекты, оказывает дипиридамол. Терапевтическая активность данного препарата реализуется за счет ингибирования аденозиндезаминазы и фосфодиэстеразы и повышения содержания цАМФ в тромбоцитах. Указанное лекарственное средство способно оказывать и иммуностимулирующее действие посредством индукции синтеза $\text{INF-}\alpha$ и γ (Барышникова Г.А., 2007; Ciacciarelli M., Zerbinati C., Violi F. Et al., 2015).

Пиримидиновые соединения способны оказывать и иммуотропное действие. Так, лекарственный препарат метилурацил, наряду с иммуномодулирующей, способен обеспечивать противовоспалительную, антиоксидантную и регенерирующую активность. Как указано в предыдущей главе, метилурацил, являясь нуклеотидным производным, участвует в синтезе нуклеиновых кислот путем ингибирования уридинфосфорилазы — фермента катаболизма пиримидинов (Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г. и др., 2007).

Сегодня интерес представляют хиназолины как производные пиримидина, их изучение доказало разносторонность биологических свойств. Хиназолиновые производные способны оказывать фармакологическую активность, присущую пиримидинам.

В качестве лекарственных средств с адреноблокирующими свойствами используются празозин и его аналоги, а именно — теразозин, доксазозин и алфузозин. Препараты данной группы обладают способностью оказывать гипотензивное действие за счет снижения тонуса сосудов, что наблюдается из-за селективной блокады постсинаптических α_1 -адренорецепторов и уменьшения секреции адреналина. Наряду с описанными свойствами, перечисленные лекарственные препараты способны угнетать центральные симпатическиеструктуры и вследствие этого оказывать гипотензивное действие (Николаев Н.А., 2007). Еще од-

ним положительным качеством хиназолиновых $\alpha 1$ -адреноблокаторов является их способность уменьшать активность 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы, тем самым оказывая гипохолестеринемическое действие путем снижения концентрации липопротеинов низкой плотности, что более всего выражено у теразозина. Применение доксазозина у пациентов с сахарным диабетом способствует снижению микроальбуминурии за счет нефропротективных свойств. Кроме того, длительное применение данного препарата снижает показатели гликированного гемоглобина за счет повышения чувствительности мышечной ткани к инсулину и гипогликемического действия (Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э., Васкес Сусан Арельяно, 2015).

В урологической практике наибольшее значение имеет алфузозин, оказывающий антидизурический эффект, который развивается на фоне спазмолитического действия на мышечные волокна органов малого таза (Пушкарь Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Раснер П.И. и др., 2009; Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г., 2013). Особый интерес представляет препарат кетансерин, который, наряду с умеренной α -адреноблокирующей, обладает и серотонинергической активностью. Применение кетансерина способствует снижению тонуса емкостных и резистивных сосудов. Данный препарат способен подавлять агрегацию тромбоцитов. Кетансерин устраняет спазмогенное воздействие серотонина на бронхи, а также оказывает антидепрессивный эффект на фоне эстрогенной недостаточности (Федотова Ю.О., 2010; Суздалев К.Ф., А.А. Спасов, Д.С. Яковлев и др., 2013).

Хиназолиновые производные нашли применение и в лечении тромбоцитемии. Так, лекарственный препарат анагрелид в больших дозах вызывает блокирование фосфодиэстеразы III циклического аденозинмонофосфата, что приводит к обратимому снижению количества тромбоцитов (Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., 2015).

К препаратам, являющимся производным хиназолина, можно отнести метолазон, который используется в качестве тиазидного диуретика, его точ-

кой приложения является дистальный сегмент петли Генле. Диуретический эффект при применении метолазона развивается медленно и сохраняется более длительно (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М., 2014; Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э., Васкес Сусан Арельяно, 2015).

Хиназолиновые производные характеризуются и противоопухолевой активностью. Таким препаратом является триметрексат, механизм действия которого развивается за счет способности ингибировать дигидрофолатредуктазу и нарушать тем самым синтез фолиевой кислоты. Наряду с противоопухолевым эффектом, триметрексат нашел применение и в качестве противопротозойного средства в лечении пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза (Попов А.Ф., 2014).

В медицинской практике применяется производное хиназолина ралитрексед, способный вызывать цитостатический эффект за счет ингибирования тимидилатсинтетазы, что приводит к фрагментации ДНК и последующей гибели клетки (Ганьшина И.П., Барсуков Ю.А., 2006).

Противоопухолевым хиназолиновым препаратом является и gefitinib, механизм действия которого связан с ингибированием тирозинкиназы в солидных опухолях, что приводит к блокаде процессы метастазирования (Тюляндин С.А., Носов Д.А., 2012).

Еще одним противоопухолевым препаратом является афатиниб, который, в отличие от gefitinib, ингибирует протеинкиназу рецепторов эпидермального фактора роста, что обуславливает регресс опухолевого роста (Степанченко М.В., Зайцев В.Г., Гуторов С.Л., 2015).

Как указано выше, хиназолиновые производные способны оказывать противовоспалительную активность. Таким препаратом является проквазон – мощный ингибитор синтеза простагландина. Основным отличием данного препарата является его менее выраженная, по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными средствами, язвотрогенность и проявля-

ющаяся в большей степени противоревматическая активность (Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н. и др., 2014).

Миорелаксантное действие оказывает афлоквалон, применяемый для купирования спазма скелетных мышц. Эффект развивается за счет снижения активности двигательных нейронов спинного мозга.

Еще одним представителем хиназолиновых производных является лонетил – препарат, обладающий анксиолитической и седативной активностью. Применение данного средства приводит к уменьшению возбудимости и замедлению процессов взаимодействия подкорковых областей мозга с его корой (Харламов Д.А., Зенков Л.Р., Сарапулова А.А. и др., 2003; Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Бураков А.М. и др., 2009).

У хиназолинов отмечено наличие и противогрибковой активности. Так, альбаконазол проявляет фунгистатическую активность в отношении плесневых грибов рода *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Paecilomyces spp.* и *Scedosporium spp.*, резистентных к другим противогрибковым средствам. Антимикотический механизм действия альбаконазола связан с ингибированием 14- α -деметилазы, что приводит к угнетению синтеза эргостерина клеточной стенкой микозной клетки (Климко Н.Н., Колбин А.С., 2005; Долгополов И.С., 2010).

Таким образом, анализ спектра фармакологической активности производных пириимидина обосновывает перспективы поиска эффективных фармакологических средств в ряду хиназолиновых производных пириимидина.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Скрининговое исследование новых бензаннелированных соединений из группы хиназолиновых производных в условиях иммунодепрессии основано на изучении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и прямой гемагглютинации, оценки пролиферативных процессов в иммунокомпетентных органах с определением массы и количества тимоцитов и спленоцитов на фоне экспериментальной иммунодепрессии. После выявления наиболее иммуноактивных соединений исследование было направлено на изучение иммуотропных эффектов в аспектах «доза-эффект» в условиях иммунодепрессии и в зависимости от периода индукции циклофосфамидной супрессии, а также выраженности иммунофармакологических свойств на фоне острого иммунного стресса.

Кроме того, для оценки влияния веществ на показатели неспецифической иммунореактивности были исследованы параметры белой крови и фагоцитарной активности нейтрофилов в условиях экспериментальных моделей патологии иммунной системы.

Дизайн диссертационного исследования показан на рисунке 1.

Экспериментальные модели патологии, применяемые в работе, представлены в таблице 1.



Рисунок 1 – Структура диссертационного исследования

Таблица 1 – Экспериментальные модели патологии

Экспериментальная модель	Индукторы	Подтверждение формирования патологического состояния
Иммунодепрессия (Аркадьев В.Г., 2003)	ЦФА (100 мг/кг внутрибрюшинно) (производитель «Биохимик», Россия)	1. Подавление процесса антителообразования в РПГА. 2. Изменение индекса РГЗТ (повышение или снижение). 3. Лейкопения, обусловленная лимфоцитопенией. 4. Подавление фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови
Иммунный стресс (Ахмаев И.Г., 2003) (в авторской модификации)	Липополисахарид <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (100 мкг/кг внутрибрюшинно) (производитель НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гама-леи, Россия)	1. Активация процесса антителообразования в РПГА. 2. Увеличение индекса РГЗТ. 3. Усиление фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови. 4. Лейкоцитоз, обусловленный нейтрофилезом
Генерализованная стафилококковая инфекция (Миронов А.Н. и др., 2012)	<i>Staphylococcus aureus</i> (минимальная летальная доза возбудителя $\times 10^8$ микробных тел)	1. Снижение выживаемости животных. 2. Увеличение индекса обсемененности крови и внутренних органов

2.2. Экспериментальные животные

Исследование выполняли на мышах линии СВА 3–4-месячного возраста обоего пола. При формировании экспериментальных групп проводили рандомизацию животных по возрасту, полу и массе. Всех опытных животных размещали в металлические клетки размерами 350/220/180 см по 10 особей в каждой при естественном освещении. Температуру воздуха поддерживали в пределах +18–20° С. Режим питания мышей соблюдали согласно ГОСТ Р 50258-92. При содержании экспериментальных животных принимали во внимание правила лабораторной практики при проведении доклинических исследований (ГОСТ 33044-2014, ГОСТ 33216-2014) и Приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» с соблюдением Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейско-

го Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. При проведении экспериментальных исследований также учитывали требования Комиссии по проблеме этики отношения к животным Российского национального комитета по биоэтике при Российской академии наук и этические нормы, изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1989). Кроме того, исследования одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (протокол № 6 от 27.11.2018 г.). Экспериментальные группы животных показаны в таблице 2.

Таблица 2 – Экспериментальные группы животных

Контроль I	Контроль II	Опыт
Скрининговое изучение иммуностропной активности хиназолиновых производных на фоне иммунодепрессии		
Вода для инъекций	ЦФА (100 мг/кг)	VMA–13–01 (21 мг/кг) + ЦФА; VMA–13–02 (26 мг/кг) + ЦФА; VMA–13–03 (31 мг/кг) + ЦФА; VMA–13–04 (34 мг/кг) + ЦФА; VMA–13–06 (39 мг/кг) + ЦФА; VMA–13–11 (24 мг/кг) + ЦФА; VMA–13–12 (24 мг/кг) + ЦФА; VMA–13–13 (27 мг/кг) + ЦФА; VMA–13–14 (36 мг/кг) + ЦФА; Препарат сравнения: метилурацил (25 мг/кг) + ЦФА
Изучение иммуностропного эффекта хиназолиновых производных в аспекте «доза-эффект» на фоне иммунодепрессии		
Вода для инъекций	ЦФА (100 мг/кг)	VMA–13–03 (15,5; 31; 62 и 124 мг/кг) + ЦФА VMA–13–04 (17; 34; 68 и 134 мг/кг) + ЦФА
Изучение иммуностропного эффекта хиназолиновых производных относительно срока индукции экспериментальной иммунодепрессии		
Вода для инъекций	ЦФА (100 мг/кг)	VMA–13–03 (31 мг/кг) + ЦФА VMA–13–04 (34 мг/кг) + ЦФА
Изучение иммуностропных свойств хиназолиновых производных в условиях липополисахаридного иммунного стресса		
Вода для инъекций	ЛПС (100 мкг/кг)	VMA–13–03 (31 мг/кг) + ЛПС VMA–13–04 (34 мг/кг) + ЛПС
Изучение влияния хиназолиновых производных на формирование противомикробного иммунитета		
Вода для инъекций	Вода для инъекций + $\times 10^8$ микробных тел	VMA–13–03 (31 мг/кг) + $\times 10^8$ микробных тел VMA–13–04 (34 мг/кг) + $\times 10^8$ микробных тел Препарат сравнения: цефтриаксон (50 мг/кг) + $\times 10^8$ микробных тел

Перед проведением экспериментов животные адаптировались к фактору присутствия человека путем ежедневного 2-недельного хэндлинга. С целью исключения влияния биоритмов все мероприятия с животными проводили в одно и то же время с 10.00 до 13.00. Все эксперименты осуществляли в весенний и осенний периоды.

Животных выводили из эксперимента методом быстрой декапитации.

2.3. Хиназолиновые производные*

В экспериментальных исследованиях проведено изучение потенциальной иммуотропной активности хиназолиновых производных:

- 3-(2-Оксопропил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-01);
- 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-02);
- 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-03);
- 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-04);
- 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-06);
- 3-(2-Трет.-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-11);
- 3-(2-Изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-12);
- 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-13);
- 3-[2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-14).

На этапе проведения скрининга изучаемые субстанции вводили в дозах, составляющих 1/10 часть от молекулярной массы, а именно: VMA-13-01 – 21 мг/кг; VMA-13-02 – 26 мг/кг; VMA-13-03 – 31 мг/кг; VMA-13-04 – 34 мг/кг; VMA-13-06 – 39 мг/кг; VMA-13-11 – 24 мг/кг; VMA-13-12 – 24 мг/кг; VMA-13-13 – 27 мг/кг и VMA-13-14 – 36 мг/кг. Вещества растворяли

*Хиназолиновые производные предоставлены кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета. Они синтезированы под руководством заведующего кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, доктора химических наук, профессора Озерова Александра Александровича, за что выражаем искреннюю благодарность.

в воде для инъекций. Все контрольные группы животных в качестве «плацебо» получали эквивалентный объем воды для инъекций. В качестве препарата сравнения выступал метилурацил (25 мг/кг). Изучаемые субстанции вводили интраперитонеально в подвздошную область живота.

2.4. Методы исследования

В экспериментальной части исследования использовали методики, рекомендованные при проведении доклинических исследований новых фармакологических субстанций (Миронов А.Н. и др., 2012).

Оценка лимфопролиферативных процессов в иммунокомпетентных органах. Для определения клеточности лимфоидных органов, тимус и селезенку после взвешивания подвергали гомогенизации с целью приготовления клеточной суспензии в охлажденной питательной среде 199 при pH = 7,4. После чего для получения чистой суспензии клеток ее фильтровали через тройной слой капрона и отмывали, дважды центрифугируя в течение 10 мин при 1 000 об/мин в 2 мл холодной среды 199. Затем, применяя микроскопию, определяли долю жизнеспособных клеток с использованием камеры Горяева, при этом микропрепарат окрашивали 0,2 % водным раствором трипанового синего. Процент погибших клеток не превышал 5. Период времени от выделения клеток до их подсчета составлял не более 2 ч. Количество клеток селезенки и тимуса подсчитывалось в 0,4 мл 3 % уксусной кислоты в камере Горяева.

Оценка гематологических показателей. Для определения гематологических показателей были использованы следующие методы: подсчет лейкоцитов в камере Горяева, подсчет гемограммы в мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе под масляной иммерсией. Кровь брали из крупных шейных сосудов в момент декапитации животных.

Оценка влияния веществ на гуморальное звено иммунного ответа. Оценку влияния хиназолиновых производных на показатели специфического

иммунитета проводили с использованием системы первичного иммунного ответа животных на эритроциты барана (ЭБ). Изменения со стороны гуморального звена иммунитета оценивали, применяя РПГА. При постановке эксперимента проводили иммунизацию животных путем однократного внутрибрюшинного введения ЭБ в дозе 5×10^8 в 100 мкл физиологического раствора. Спустя 7 дней после иммунизации получали сыворотку при выведении животных из эксперимента методом декапитации. С целью инактивации комплемента сыворотку прогревали при $t = 56^\circ \text{C}$ в течение 30 мин. РПГА проводили в 96-луночных планшетах. Подавление неспецифического связывания антител осуществляли постановкой реакции в 50 мкл разводящей жидкости (0,5 % раствора бычьего сывороточного альбумина, приготовленного на физрастворе) с последовательным двукратным разведением исследуемой сыворотки. После чего в лунки вносили по 25 мкл 1% взвеси ЭБ. Через 1 ч после инкубации при $t = 37^\circ \text{C}$ производили предварительный учет результатов РПГА. Затем планшеты выдерживали в холодильнике при $t + 4^\circ \text{C}$ в течение 18 ч, после чего оценивали реакцию окончательно. Наибольшее разведение сыворотки, при котором наблюдается агглютинация ЭБ, так называемый титр антител, выражали в среднегеометрических показателях.

Оценка влияния веществ на клеточное звено иммунного ответа. Изменения со стороны клеточного звена иммунитета оценивали, применяя РГЗТ. Перед проведением реакции животных иммунизировали подкожным введением в межлопаточную область ЭБ в объеме 100 мкл. На 5 день после sensibilization под апоневротическую пластинку одной из задних конечностей («опытная» лапа), вводили разрешающую дозу антигена 1×10^8 ЭБ в объеме 20 мкл, в контрлатеральную («контрольную» лапу) – физиологический раствор. Интенсивность местной реакции оценивали через 24 ч, подсчитывая индекс реакции (ИР) ГЗТ по формуле: $\text{ИР} = (\text{М}_o - \text{М}_k) / \text{М}_k \times 100 \%$, где М_o – масса «опытной» лапы, М_k – масса «контрольной» лапы.

Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов. Для оценки влияния хиназолиновых производных на показатели неспецифической резистентности изучали фагоцитарную активность нейтрофилов с использованием латексного теста. Для этого из латексных частиц размером 1,3–1,5 мкм готовили суспензию. Затем исходную взвесь суспензии трижды отмывали физиологическим раствором методом центрифугирования при 3 000 об/мин по 10 мин. После чего осадок был ресуспендирован в питательной среде 199, число частиц подсчитывали в камере Горяева и доводили до конечной концентрации 100 000–250 000 в 1 мкл. Рабочий раствор латекса в объеме 50 мкл смешивали с 50 мкл гепаринизированной крови мышей, термостатировали при 37° С в течение 30 мин и затем центрифугировали. Из полученного осадка делали мазки, окрашивали их по Романовскому–Гимзе и считали в них количество нейтрофилов с латексом и без него, а также количество частиц латекса в нейтрофилах. Были рассчитаны формула крови и количество лейкоцитов. О фагоцитарной активности нейтрофилов судили по следующим показателям: фагоцитарный индекс или % фагоцитоза (количество нейтрофилов с латексом из 100) и фагоцитарное число (количество частиц латекса/100).

Оценка противомикробных свойств in vitro. Оценку противомикробных свойств наиболее активных хиназолиновых производных под лабораторными шифрами VMA–13–03 и VMA–13–04 проводили *in vitro* с применением тест-культур, в качестве которых использовали штаммы *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii*, выделенные из мокроты больных ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», г. Астрахань. С целью подтверждения принадлежности к роду и виду все штаммы были идентифицированы с помощью программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 («Giles Scientific», США). Противомикробную активность хиназолиновых производных изучали методом последовательных серийных разведений рабочего раствора исследуемых веществ и посевов культуральных штаммов в

мясопептонный бульон (МПБ) с последующим пересевом на ГМФ-агар. Готовили рабочий раствор, который получали путем растворения точной навески субстанции 4 мг в 0,5 мл диметилсульфоксида с последующим добавлением 4,5 мл физиологического раствора. Затем путем последовательного разведения формировали ряды с различными концентрациями соединений, рекомендованными Методическими указаниями «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004 г): МПБ + 600 мкл рабочего раствора (128 мкг/мл); МПБ + 500 мкл рабочего раствора (64 мкг/мл); МПБ + 400 мкл рабочего раствора (32 мкг/мл), МПБ + 200 мкл рабочего раствора (16 мкг/мл); МПБ + 100 мкл рабочего раствора (8 мкг/мл); МПБ + 50 мкл рабочего раствора (4 мкг/мл); МПБ + 25 мкл рабочего раствора (2 мкг/мл), МПБ + 12,5 мкл рабочего раствора (1 мкг/мл); МПБ + 6,25 мкл рабочего раствора (0,5 мкг/мл); МПБ + 3 мкл рабочего раствора (0,25 мкг/мл). Затем проводили инкубацию в термостате при 37° С в течение суток, после чего пробирки центрифугировали и отмытый осадок пересевали на среду ГМФ-агар. Через сутки производили визуальную оценку посевов и подсчет выросших колоний.

В качестве контроля стерильности среды использовали пробирки, содержащие МПБ; контроль положительный – пробирки, содержащие МПБ с внесёнными микроорганизмами; контрольные ряды серийных разведений препарата сравнения – пипемидовой кислоты. Затем проводили инкубацию в термостате при 37° С в течение суток, после чего пробирки центрифугировали и отмытый осадок пересевали на среду ГМФ-агар. Через сутки производили визуальную оценку посевов и подсчет выросших колоний.

Оценка противомикробных свойств in vivo. Оценку противoinфекционного иммунитета проводили *in vivo* – на мышах 5-недельного возраста. Генерализованную инфекцию моделировали внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus* в минимальной летальной дозе возбудителя (10^8 микробных тел), вызывающей 100 % гибель животных. Культуру возбудителя вводили внутрибрюшинно в 0,4 % «голодном» агаре, полученном путем сус-

пендирования 400 мг агара в 100 мл воды для инъекций и нагревания на водяной бане до полного его растворения. В период проведения эксперимента регистрировали гибель животных. После выведения оставшихся в живых животных из эксперимента проводили подсчет индекса обсемененности крови и внутренних органов. Высевы из крови, печени и селезенки проводили на чашки Петри с МПА, после чего инкубировали в течение 18 ч при температуре 37° С. Далее рассчитывали индекс обсемененности, который представляет собой отношение положительных проб высева микроорганизмов ко всем проводимым пробам посева из крови, печени и селезенки.

2.5. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), STATISTICA 5.5 (StatSoft, Inc., США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1, а также статистической компьютерной программы «БИОСТАТИКА».

Оценку статистической значимости результатов экспериментов проводили, вычисляя среднее арифметическое (M) и среднюю ошибку среднего арифметического (m). Данные представлены в виде $M \pm m$. С учетом правильности распределения вариационных рядов использовали параметрический метод с определением t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Значимость различий в группах сравнения оценивали при выбранном уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА

3.1. Скрининговое изучение иммуотропной активности производных хиназолина

В данном разделе представлены результаты, полученные при скрининговом изучении влияния новых конденсированных соединений – хиназолиновых производных пиримидина, представляющих собой алкилированные производные хиназолин-4(3*H*)-она (рис. 2) галогенметилкетонами и сложными эфирами (табл. 3), на показатели массы и количества ядросодержащих клеток в иммунокомпетентных органах.

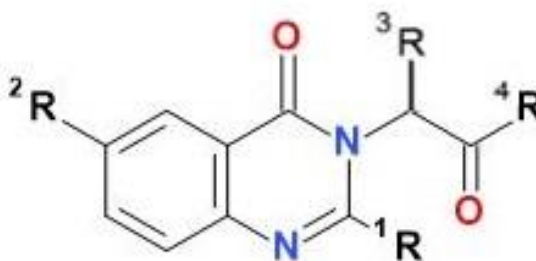


Рисунок 2 – Структура хиназолиновых производных

По особенностям химической структуры все исследуемые соединения можно разделить на две подгруппы: производные хиназолина, имеющие C = O фрагменты в пиримидиновом цикле и в составе заместителей при атоме азота в положении 3 гетероциклической системы (VMA–13–01, VMA–13–02, VMA–13–03 и VMA–13–04), а также конденсированные пиримидиновые соединения, имеющие бензаннелированную хиназолиновую структуру с различными функциональными заместителями в положении N₃ пиримидиновой системы (VMA–13–06, VMA–13–11, VMA–13–12, VMA–13–13 и VMA–13–14).

Исследования проводили на 120 мышах линии СВА. Оценку иммуотропной активности хиназолиновых производных осуществляли на фоне циклофосфамидной иммуносупрессии по схеме 1 после забора биоматериала (тимус и селезенка) на 4 день после начала введения изучаемых веществ.

Таблица 3 – Структура хиназолиновых производных

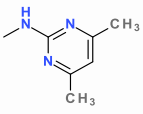
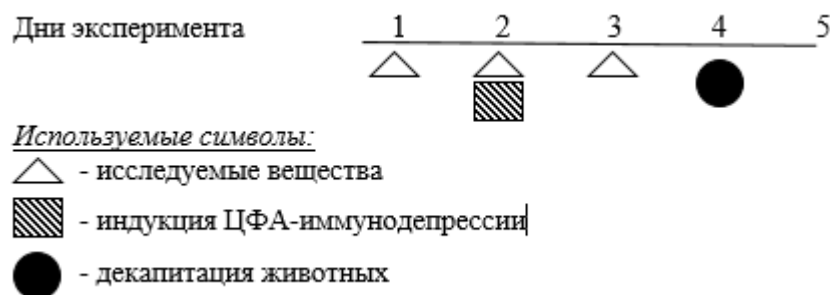
Шифр соединения	Химическая формула	Радикалы			
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴
VMA-13-01	3-(2-Оксопропил)хиназолин-4(3H)-он	H	H	CH ₃	H
VMA-13-02	3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он	H	H	C ₆ H ₅	H
VMA-13-04	3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он	H	H	1-C ₁₀ H ₇	H
VMA-13-06	3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он	H	Br	1-C ₁₀ H ₇	H
VMA-13-11	3-(2-Трет.-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он	H	H	C(CH ₃) ₃	H
VMA-13-12	3-(2-Изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H
VMA-13-13	2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H
VMA-13-14	3-[2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он	H	H		
VMA-13-03	3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅

Схема 1 – Скрининговое изучение иммуотропной активности хиназолиновых производных



При проведении экспериментального выявления фармакологической активности использовали один из эффективных и широко используемых подходов расчета дозы, основанных на расчете исходя из величины молекулярной массы (Mr). Вещества вводили в дозах, составляющих 1/10 Mr, внутривенно в течение 3 дней начиная за 1 день до введения ЦФА: VMA-13-01 (21 мг/кг); VMA-13-02 (26 мг/кг); VMA-13-03 (31 мг/кг); VMA-13-04 (34 мг/кг); VMA-13-06 (39 мг/кг); VMA-13-11 (24 мг/кг); VMA-13-12 (24 мг/кг); VMA-13-13 (27 мг/кг) и VMA-13-14 (36 мг/кг) в 0,5 мл подогре-

той до 40°C воды для инъекций. В качестве контрольных использовали животных, получавших внутривенно эквивалентный объем воды для инъекций (контроль I) и ЦФА в дозе 100 мг/кг (контроль II). В качестве препарата сравнения использовали метилурацил в дозе 25 мг/кг.

Результаты изучения влияния производных хиназолина на массу и клеточность иммунокомпетентных органов на фоне применения ЦФА представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Влияние хиназолиновых производных на массу и клеточность селезенки и тимуса на фоне введения ЦФА

Экспериментальные группы (n = 10), шифр изучаемых соединений	Масса селезенки (M ± m; мг)	Количество спленоцитов (M ± m; × 10 ⁶)	Масса тимуса (M ± m; мг)	Количество тимоцитов (M ± m; × 10 ⁵)
Контроль I (вода для инъекций)	141,10 ± 7,09	46,69 ± 3,68	57,00 ± 6,39	20,59 ± 3,60
Контроль II (ЦФА) (100 мг/кг)	115,58 ± 6,39*	10,10 ± 0,38*	53,00 ± 3,79	8,79 ± 2,78*
VMA-13-01 (21 мг/кг)	128,40 ± 3,82	18,10 ± 1,09* [#]	46,09 ± 1,91	20,00 ± 2,89 [#]
VMA-13-02 (26 мг/кг)	134,00 ± 6,32	24,50 ± 1,00* [#]	42,61 ± 3,10	13,60 ± 1,20
VMA-13-03 (31 мг/кг)	126,68 ± 2,78*	27,79 ± 2,40* [#]	36,69 ± 3,20	28,77 ± 2,79 [#]
VMA-13-04 (34 мг/кг)	113,00 ± 2,19*	41,30 ± 3,87* [#]	45,00 ± 1,78	17,20 ± 1,09 [#]
VMA-13-06 (39 мг/кг)	105,88 ± 7,00*	10,28 ± 0,78*	72,39 ± 9,12	16,61 ± 3,61
VMA-13-11 (24 мг/кг)	113,69 ± 6,39*	14,79 ± 0,50* [#]	72,40 ± 15,68	10,28 ± 2,69
VMA-13-12 (24 мг/кг)	96,78 ± 7,30*	10,68 ± 0,40*	57,19 ± 4,71	12,10 ± 0,92
VMA-13-13 (27 мг/кг)	134,28 ± 4,81	15,00 ± 2,08*	44,89 ± 1,41	21,59 ± 1,40 [#]
VMA-13-14 (36 мг/кг)	115,58 ± 11,11	10,00 ± 0,67*	62,30 ± 3,50	22,79 ± 4,87 [#]
Метилурацил (25 мг/кг)	118,00 ± 3,78*	29,50 ± 1,69* [#]	46,50 ± 1,61	22,18 ± 1,59 [#]

Примечание: * и # – p < 0,05 – по отношению к показателю группы контроль I и II

При однократном введении алкилирующего соединения из группы хлорэтиламинов – ЦФА – в дозе 100 мг/кг на второй день после иммуносупрессирования регистрировалось снижение массы селезенки в 1,2 раза по сравнению с контролем I ($p_1 < 0,05$), уменьшение количества спленоцитов в 4,6 раза ($p_1 < 0,05$) по отношению к интактному контролю, а также снижение содержания ядродержащих клеток тимуса в 2,3 раза ($p_1 < 0,05$), что было статистически значимым, тогда как масса тимуса претерпевала незначительные изменения ($p_1 > 0,05$).

При изучении иммуотропной активности производных хиназолина, имеющих $C=O$ фрагменты в пиримидиновом цикле и в составе заместителей при атоме азота в положении 3 гетероциклической системы, были получены следующие результаты.

Соединение с химической формулой 3-(2-Оксопропил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-01), имеющее метильный радикал в положении 3, вызывало незначительное увеличение массы селезенки и тимуса по сравнению как с контролем I, так и с контролем II. Отмечено увеличение количества спленоцитов в 1,8 раза ($p_2 < 0,05$) по отношению к иммунодепрессированной группе; количество клеток тимуса увеличилось незначительно, наблюдаемые изменения не являлись статистически значимыми.

Соединение 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-02), содержащее фенильный радикал в положении 3, вызывало практически идентичные изменения, однако наблюдалось более выраженное увеличение количества спленоцитов – в 2,5 раза ($p_2 < 0,05$).

Субстанция 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03), имеющая бензильный радикал в 4 положении, способствовала более выраженным изменениям со стороны количества ядродержащих клеток. Установлено, что под действием данного соединения количество спленоцитов и тимоцитов увеличилось в 2,8 ($p_2 < 0,05$) и в 3,3 раза ($p_2 < 0,05$) соответственно по сравнению с показателями контроля II. Статистически значимых изменений со стороны массы иммунных органов по сравнению с контролем I не наблюдалось.

Соединение 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04), содержащее α -нафтил в 3 положении, приводило к увеличению количества спленоцитов в 4 раза ($p_2 < 0,05$) и тимоцитов в 2 раза ($p_2 < 0,05$) по отношению к иммунодепрессированному контролю. Со стороны массы селезенки и тимуса статистически значимых изменений не отмечалось.

При оценке возможных иммуотропных свойств конденсированных пиримидиновых соединений, имеющих бензаннелированную хиназолиновую структуру с различными функциональными заместителями в положении 3 пиримидиновой системы, были получены практически идентичные результаты. Так, 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он (VMA-13-06) с радикалами брома и α -нафтил в положениях 2 и 3 соответственно, а также 3-(2-Изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-12) с радикалом изопропила не вызывали статистически значимых изменений со стороны оцениваемых показателей по отношению к контролю II.

Соединение с химической формулой 3-(2-Трет-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-11), имеющее в своей структуре 1,1-диметилэтил, способствовало увеличению количества клеток селезенки в 1,4 раза ($p_2 < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных с индуцированной иммуносупрессией; по остальным показателям статистически значимых изменений не отмечено.

Субстанции 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-13) и 3-[2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-14), с фенильным заместителем и пиримидинил-2 радикалом в том же положении вызывали увеличение количества ядродержащих клеток тимуса практически в 2,5 раза ($p_2 < 0,05$) по сравнению с контролем II.

Препарат сравнения – метилурацил – способствовал статистически значимым изменениям со стороны клеток иммунных органов по сравнению с иммуносупрессированной группой; количество спленоцитов увеличилось практически в 3 раза ($p_2 < 0,05$), а тимоцитов – в 2,5 раза ($p_2 < 0,05$).

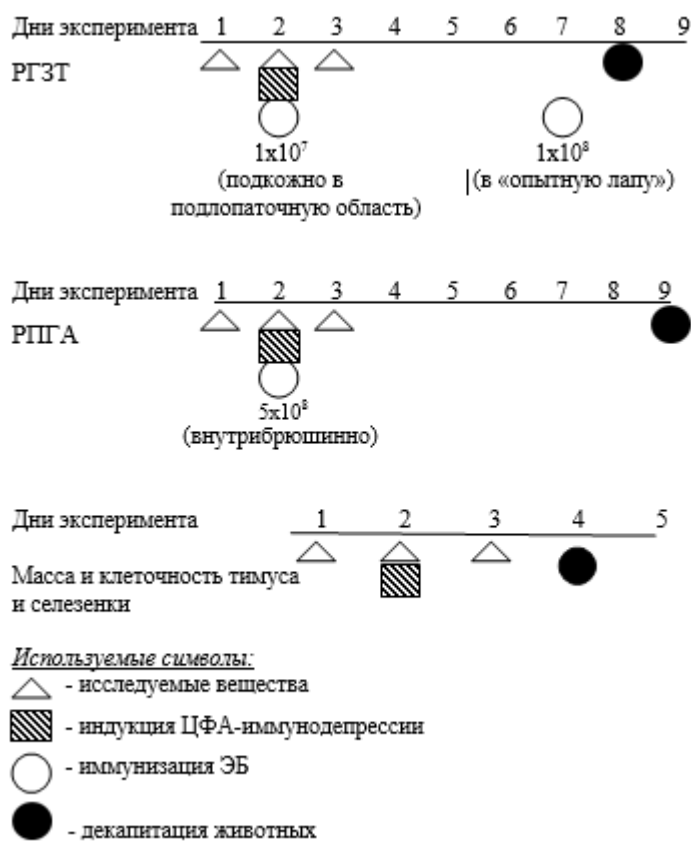
Анализ полученных результатов показал, что изменения, наблюдаемые при введении субстанций 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) и 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04), имеющих в своей структуре бензильный и α -нафтильный радикалы, сопоставимы с изменениями при ведении метилурацила.

Таким образом, наиболее выраженные статистически значимые изменения в селезенке и тимусе на фоне индуцированной иммунодепрессии наблюдаются при введении новых хиназолиновых производных ряда кетонов с нафтильным заместителем боковой цепи (VMA-13-04) и сложноэфирного соединения с бензильным радикалом (VMA-13-03).

3.2. Изучение иммуотропного эффекта хиназолиновых производных в аспекте «доза-эффект» на фоне иммунодепрессии

Изучение иммуотропного эффекта хиназолиновых производных в аспекте «доза-эффект» на фоне иммунодепрессии проведено согласно схеме 2.

Схема 2 – Изучение иммуотропного эффекта хиназолиновых производных в аспекте «доза-эффект» на фоне иммунодепрессии



Исследование дозозависимости и иммуотропных свойств хиназолиновых производных проводили на мышах линии СВА в количестве 140 особей, которые были разделены на несколько групп (по 10 животных в каждой груп-

пе): 1 группа (контроль I) получала эквивалентом 0,9 % раствора натрия хлорида; 2 группа (контроль II) получала внутривенно однократно ЦФА в дозе 100 мг/кг; опытные группы животных с ЦФА-иммунодепрессией получали внутривенно в течение 3 дней исследуемые соединения в различных дозах, кратных скрининговым, а именно – соединение с шифром VMA–13–03: 15,5; 31; 62 и 124 мг/кг; соединение с шифром VMA–13–04: 17; 34; 68 и 136 мг/кг. Оценку иммуотропных свойств изучаемых веществ осуществляли на основании органомерического анализа массы и клеточности тимуса и селезенки, а также проведения реакций гиперчувствительности замедленного типа и прямой гемагглютинации.

3.2.1. Зависимость иммуотропного эффекта хиназолинового производного с лабораторным шифром VMA–13–03 от вводимой дозы

Результаты изучения изменения массы селезенки в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–03 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 3.

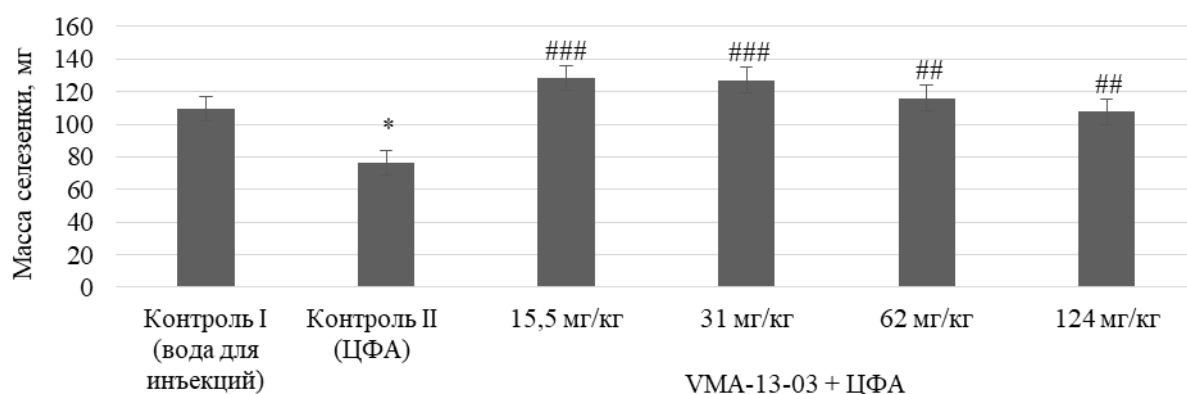


Рисунок 3 – Влияние субстанции VMA–13–03 в различных дозах на массу селезенки у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЦФА*

* Приведенное примечание с пояснением условных обозначений относится ко всем рисункам главы 3.

ЦФА у животных контрольной группы II вызывал уменьшение массы селезенки (на 30 % при $p_1 < 0,05$) и тимуса (на 15 % при $p_1 > 0,05$), а также снижение количества ядросодержащих клеток селезенки (в 2,3 раза при $p_1 < 0,05$) и тимуса (на 29 % при $p_1 > 0,05$) по сравнению с группой контроля I.

Вещество VMA–13–03 в дозах 15,5; 31; 62 и 124 мг/кг привело к статистически значимому увеличению массы селезенки соответственно на 68; 52 и 43 % по отношению к подобным параметрам у животных с ЦФА-иммунодепрессией. Исследуемая субстанция в дозах 15,5; 31 и 62 мг/кг способствовала увеличению массы селезенки, превышающему значения интактного контроля на 17; 16 и 6% соответственно, однако статистической значимости данные изменения не имели.

Результаты изучения изменения количества клеток селезенки в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–03 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 4.

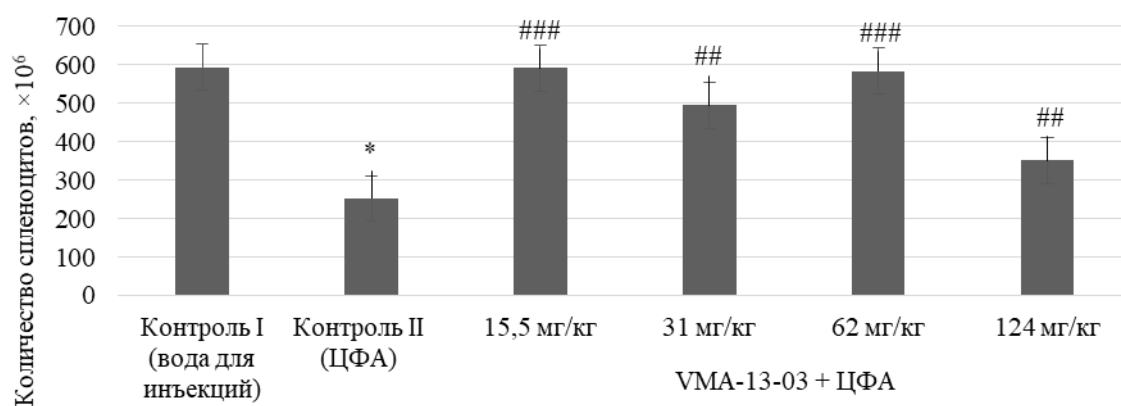


Рисунок 4 – Влияние субстанции VMA–13–03 в различных дозах на количество клеток селезенки у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

На фоне применения VMA–13–03 у опытных животных с экспериментальной иммунопатологией отмечалось статистически значимое увеличение количества спленоцитов по сравнению с контролем II. Данная субстанция в дозах 15,5; 31; 62 и 124 мг/кг вызывала увеличение количества клеток селезенки на 130; 99; 129 и 39 % соответственно.

При введении изучаемого соединения в дозах 15,5 и 62 мг/кг отмечались сопоставимые с контролем I изменения количества спленоцитов, что свидетельствует о способности вещества в указанных дозах восстанавливать пролиферацию клеток в селезенке. Применение соединения VMA–13–03 в дозах 31 и 124 мг/кг, несмотря на статистически значимое увеличение количества спленоцитов по сравнению с иммунодепрессированными контрольными животными, не сопровождалось восстановлением данного параметра группы контроля I.

Результаты изучения изменения массы тимуса в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–03 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 5.

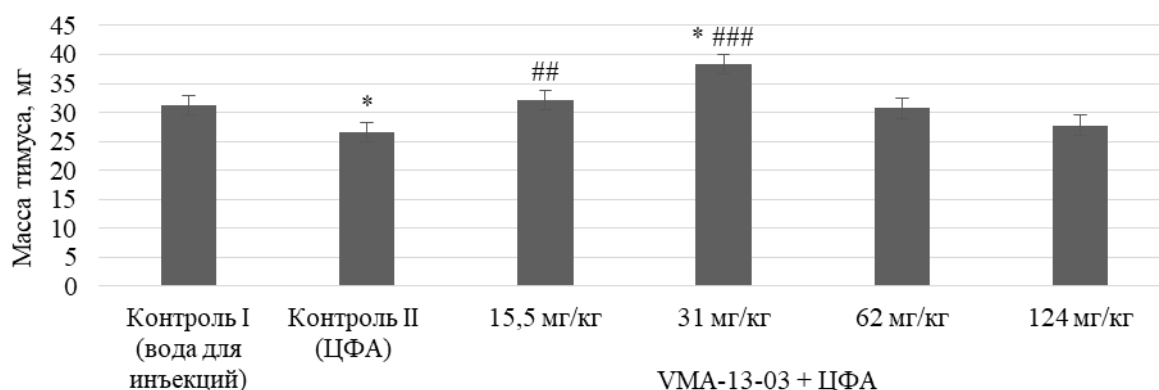


Рисунок 5 – Влияние субстанции VMA–13–03 в различных дозах на массу тимуса у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

Субстанция VMA–13–03 в дозах 15,5 и 31 мг/кг вызывала увеличение массы тимуса на 22 % ($p_2 < 0,01$) и 45 % ($p_2 < 0,001$) соответственно. При применении изучаемой субстанции в дозах 62 и 124 мг/кг отмечалось незначительное увеличение массы тимуса на 16 и 5 %, полученные результаты не имели статистической значимости относительно контроля II. Важно отметить, что при введении изучаемой субстанции в дозе 31 мг/кг отмечалось увеличение массы тимуса на 22 % ($p_1 < 0,05$) по сравнению и с контролем I, что свидетельствует о возможном иммуностимулирующем действии. Дозы 15,5 и 62 мг/кг вызывали изменения параметров, сопоставимые с контролем I.

Результаты исследования количества клеток тимуса в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–03 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 6.

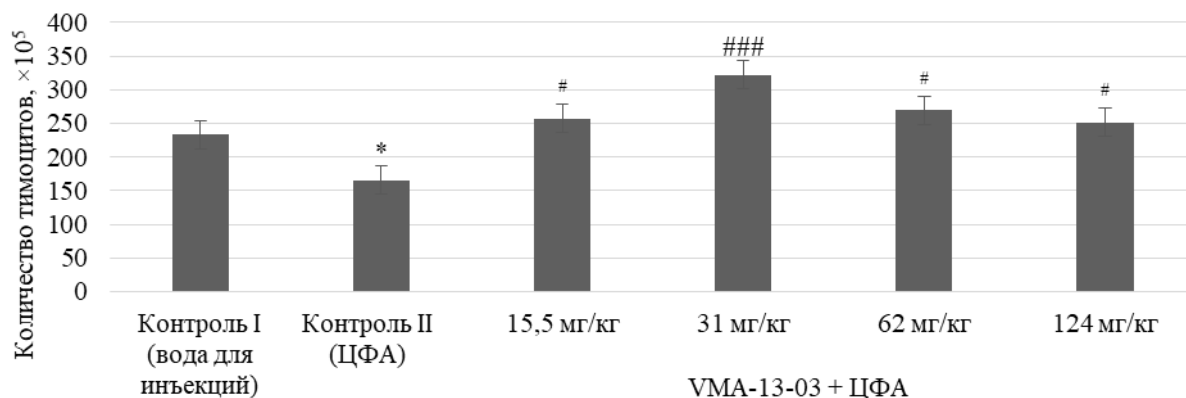


Рисунок 6 – Влияние субстанции VMA–13–03 в различных дозах на количество клеток тимуса у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

Соединение VMA–13–03 в дозах 15,5; 31; 62 и 124 мг/кг приводило к увеличению количества тимоцитов на 55; 94,5; 62,5 и 52 % соответственно по сравнению с контролем II ($p_2 < 0,05$). Применение вещества во всех изучаемых дозах сопровождалось увеличением количества ядродержащих клеток в тимусе по сравнению с контролем I, что указывает на наличие иммуностимулирующего действия в отношении Т-зависимых иммунных реакций.

Результаты изучения индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–03 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 7.

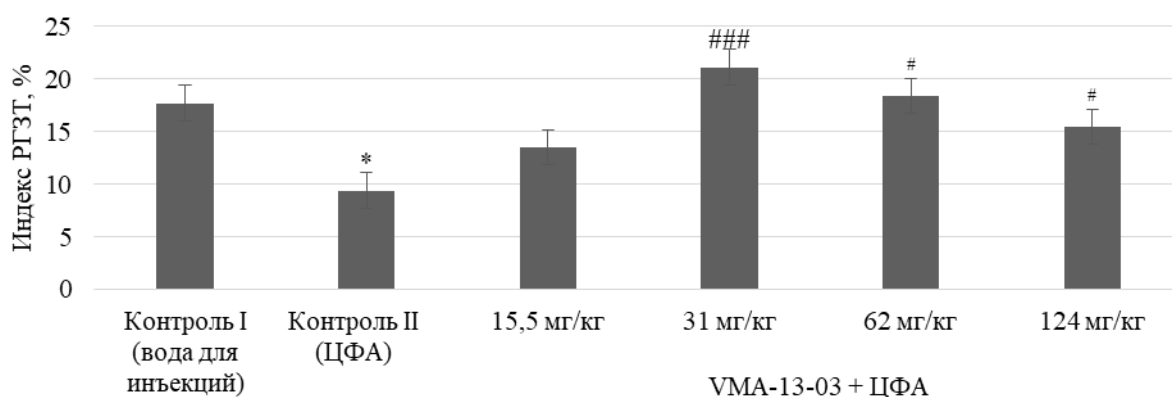


Рисунок 7 – Влияние субстанции VMA–13–03 в различных дозах на индекс РГЗТ у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

Анализ изменений клеточной иммунной реакции в контроле II показал, что ЦФА в дозе 100 мг/кг приводил к снижению индекса РГЗТ по сравнению с контролем I практически на 100 % ($p_1 < 0,05$), что статистически значимо.

Изучение хиназолинового производного VMA–13–03 позволило выявить, что по сравнению с иммуносупрессированным контролем соединение в дозе 15,5 мг/кг вызвало увеличение индекса РГЗТ на 40 % ($p_2 > 0,05$), но при этом полученные результаты не были статистически значимыми.

При введении других доз выявлено, что субстанция VMA–13–03 в дозе 31 мг/кг вызвала увеличение индекса РГЗТ на 130 % ($p_2 < 0,001$); доза 62 мг/кг – практически на 100 % ($p_2 < 0,05$); доза 124 мг/кг – на 60 % ($p_2 < 0,05$). По сравнению с контролем I было отмечено, что изучаемая субстанция в дозах 31 и 62 мг/кг вызвала увеличение индекса РГЗТ, что также указывает на проявление иммуноактивирующих свойств у соединения VMA–13–03.

Результаты изучения изменения титра антител в РПГА в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–03 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 8.

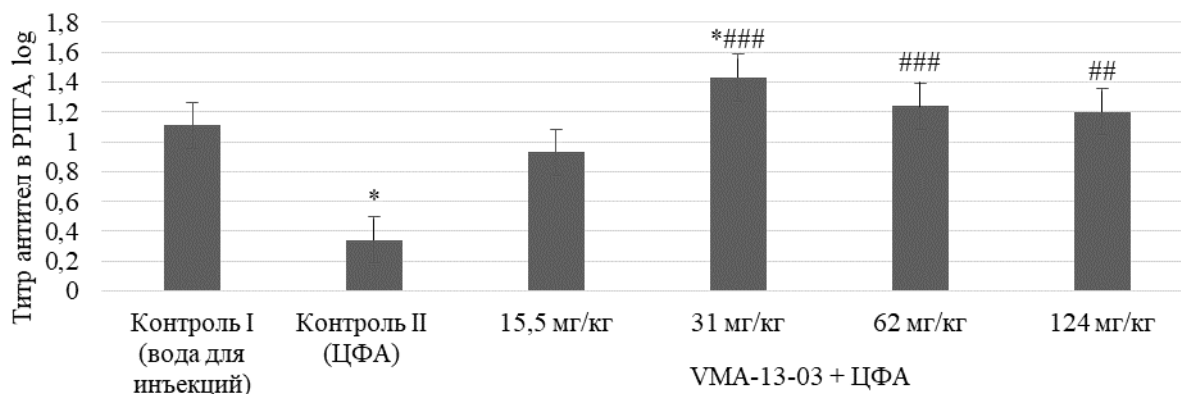


Рисунок 8 – Влияние субстанции VMA–13–03 в различных дозах на титр антител в РПГА у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

При введении ЦФА крысам контрольной группы наблюдалось значительное снижение титра антител в РПГА в 3,2 раза ($p_1 < 0,05$) по сравнению с контролем I.

Изучение влияния VMA–13–03 в дозах 15,5; 31; 62 и 124 мг/кг на процесс образования антиэритроцитарных антител показало статистически зна-

чимое повышение титра иммуноглобулинов соответственно в 2,7; 4,3; 3,5 и 3,5 раза по сравнению с контролем II.

Важным является факт наличия стимулирующего действия изучаемого соединения в дозах 31, 62 и 124 мг/кг, проявляющее повышение относительно значений «нормы» в контроле I титра антител на 15 % ($p_1 < 0,05$), на 12 % ($p_1 > 0,05$) и 8 % ($p_1 > 0,05$) соответственно.

Таким образом, анализ результатов по изучению иммуотропных свойств нового хиназолинового производного с лабораторным шифром VMA-13-03 в аспекте «доза-эффект» свидетельствует о способности соединения оказывать иммунокорригирующее действие во всех изучаемых дозах. Однако для дальнейших исследований была выбрана наиболее эффективная доза, составляющая 1/10 Мг – 31 мг/кг, которая оказывает выраженное влияние на массу и клеточность иммунокомпетентных органов, а также на реакции гиперчувствительности замедленного типа и прямой гемагглютинации.

3.2.2. Зависимость иммуотропного эффекта хиназолинового производного с лабораторным шифром VMA-13-04 от вводимой дозы

Результаты изучения массы селезенки в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA-13-04 на фоне циклофосфамидной иммуносупрессии представлены на рисунке 9.

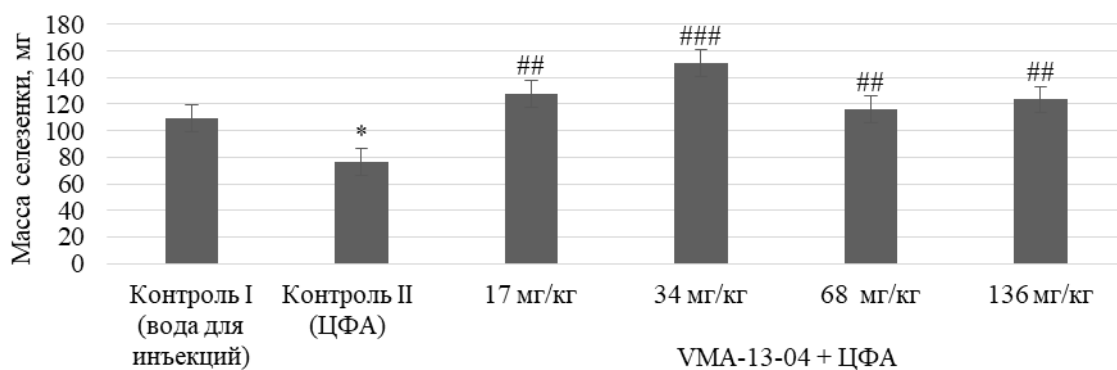


Рисунок 9 – Влияние субстанции VMA-13-04 в различных дозах на массу селезенки у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

Поскольку исследование иммуносупрессивного влияния ЦФА выполнялось параллельно с изучением двух соединений VMA-13-03 и VMA-13-04, контроль I и контроль II представлены в разделе, посвященном изучению дозозависимых изменений при введении хиазолинового производного под лабораторным шифром VMA-13-03 (см. параграф 3.1).

При введении нового хиазолинового производного VMA-13-04 было отмечено статистически значимое увеличение массы селезенки относительно иммуносупрессированного контроля. Так, вещество в дозах 17, 68 и 136 мг/кг вызвало сопоставимое повышение массы органа на 67, 52 и 61 % ($p_2 < 0,01$) соответственно; в дозе 34 мг/кг способствовало увеличению массы селезенки практически на 100 % ($p_2 < 0,001$) по сравнению с контрольной группой с индуцированной иммунодепрессией. При введении изучаемой субстанции в различных дозах отмечалось увеличение массы селезенки по сравнению с интактным контролем: в дозе 17 мг/кг наблюдалось – на 17 %, в дозе 34 мг/кг – на 38 %, в дозе 68 мг/кг – на 6 %, в дозе 134 мг/кг – на 13 %.

Результаты изучения изменения количества клеток селезенки в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA-13-04 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 10.

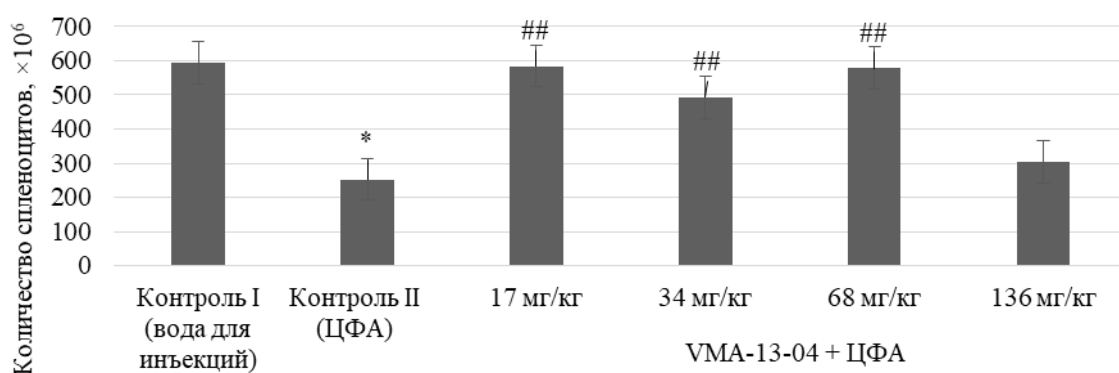


Рисунок 10 – Влияние субстанции VMA-13-04 в различных дозах на количество клеток селезенки у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

Субстанция VMA-13-04 в дозах 17 и 68 мг/кг приводила к увеличению количества клеток селезенки практически в 2,3 раза ($p_2 < 0,01$); в дозе 34 мг/кг – в 1,9 раза ($p_2 < 0,01$) по сравнению с контролем II. Менее выражен-

ное увеличение количества клеток селезенки отмечалось при введении изучаемого вещества в дозе 136 мг/кг – на 39 % ($p_2 > 0,05$) относительно второй контрольной группы животных. По сравнению с контролем I было отмечено, что изучаемая субстанция в дозе 17 мг/кг ($p_1 > 0,05$) и 68 мг/кг ($p_1 > 0,05$) практически не вызывает изменения количества спленоцитов. При анализе значений изучаемого показателя под воздействием вещества VMA–13–04 в дозах 34 мг/кг ($p_1 > 0,05$) и 136 мг/кг ($p_1 < 0,05$) не отмечалось достижения уровня количества спленоцитов в контроле I.

Результаты изучения изменения массы тимуса в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–04 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 11.

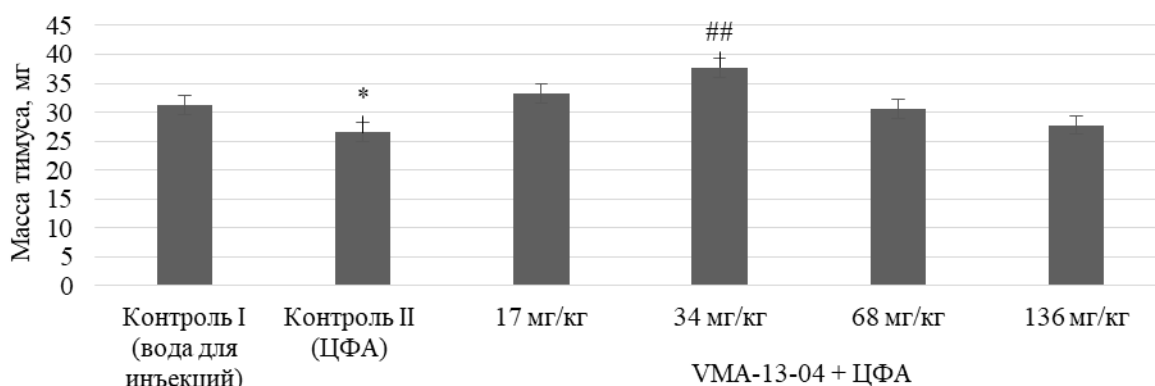


Рисунок 11 – Влияние субстанции VMA–13–04 в различных дозах на массу тимуса у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

Результаты, полученные в ходе представленной серии эксперимента, свидетельствуют о том, что при введении вещества VMA–13–04 в дозе 34 мг/кг произошло увеличение массы тимуса на 42 % ($p_2 < 0,01$) по сравнению с контролем II, а по сравнению с контролем I на 20 %, что было статистически достоверным.

При введении нового производного хиназолина в дозах 17, 68 и 136 мг/кг не было отмечено значительных изменений массы тимуса по отношению к иммуносупрессированному контролю. Под воздействием изучаемой субстанции в дозах 17 мг/кг ($p_1 > 0,05$) и 34 мг/кг ($p_1 > 0,05$) отмечались сопоставимые значения с интактным контролем.

Результаты изучения изменения количества клеток тимуса в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–04 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 12.

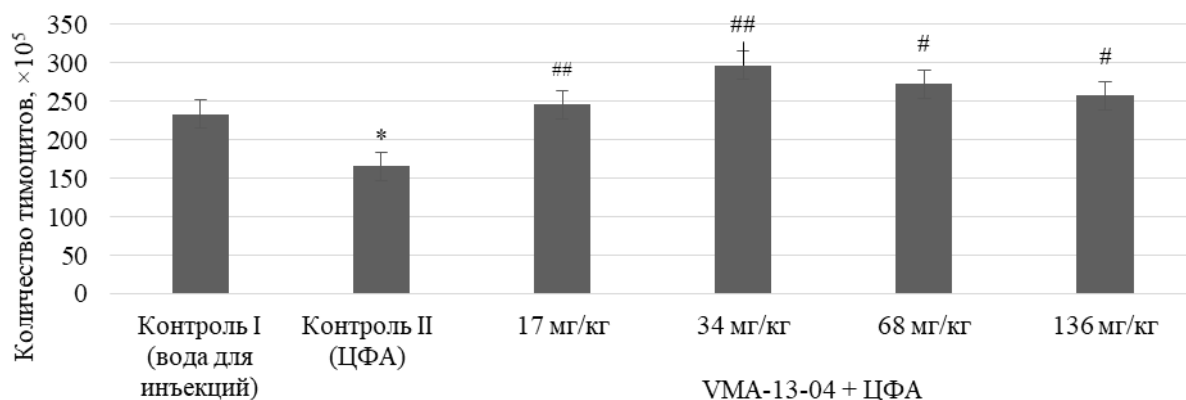


Рисунок 12 – Влияние субстанции VMA–13–04 в различных дозах на количество клеток тимуса у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

Под влиянием производного хиназолина VMA–13–04 изменения при сравнении с контролем II отличались выраженностью и обладали статистической значимостью. Так, при введении субстанции VMA–13–04 в дозах 17 и 136 мг/кг отмечалось увеличение клеточности тимуса на 48 % ($p_2 < 0,05$) и на 55% ($p_2 < 0,05$) соответственно. Более выраженное увеличение количества клеток тимуса зафиксировано при введении субстанции в дозах 34 и 68 мг/кг, а именно – в 1,8 раза ($p_2 < 0,01$) и в 1,6 раза ($p_2 < 0,05$) соответственно по сравнению с иммуносупрессированным контролем.

Под воздействием всех доз изучаемого вещества наблюдались изменения, превышающие значения контроля I.

Результаты изучения изменения индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–04 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 13.

При сравнении результатов, отражающих активность субстанции VMA–13–04 в различных дозах, с показателями второй контрольной группы были выявлено значительное увеличение индекса РГЗТ. Так, изучаемое вещество в дозах 17 и 136 мг/кг способствовало повышению данного показате-

ля в 1,7 раза ($p_2 < 0,05$) и в 1,9 раза ($p_2 < 0,05$) по сравнению с контролем II; в дозах 34 и 68 мг/кг – в 2,5 раза ($p_2 < 0,05$) и в 3 раза ($p_2 < 0,05$) соответственно.

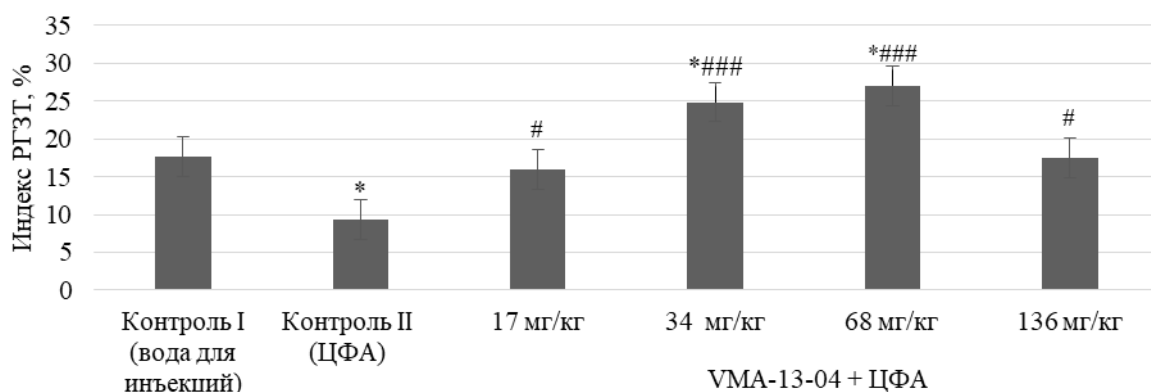


Рисунок 13 – Влияние субстанции VMA–13–04 в различных дозах на индекс РГЗТ у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

При введении опытным животным соединения VMA–13–04 в дозах 34 и 68 мг/кг отмечалось повышение индекса РГЗТ относительно контроля I на 40 % ($p_1 < 0,001$) и 53 % ($p_1 < 0,001$) соответственно, при этом полученные результаты были статистически значимыми. Изучаемое соединение в дозе 136 мг/кг вызвало увеличение индекса РГЗТ до значений интактного контроля. При введении изучаемого вещества в дозе 17 мг/кг не наблюдалось выравнивания показателей с контрольной группой 1.

Результаты изучения изменения титра антител в РПГА в зависимости от применяемой дозы субстанции VMA–13–04 на фоне введения ЦФА представлены на рисунке 14.

Титр антител в сыворотке животных, получавших исследуемую субстанцию VMA–13–04 в различных дозах, значительно увеличился по сравнению с иммуносупрессированным контролем. Изучаемое соединение в дозе 17 мг/кг вызвало увеличение титра антител в 3 раза ($p_2 < 0,01$), доза 34 мг/кг – в 4 раза ($p_2 < 0,001$), доза 68 мг/кг – в 4,8 раза ($p_2 < 0,001$) и доза 136 мг/кг – в 3,4 раза ($p_2 < 0,01$). При сопоставлении уровня титра антител контроля I и опытных групп животных, получавших исследуемое вещество в различных дозах, отмечалось превышение данного показателя под воздействием VMA–13–04 в дозах 34 и 136 мг/кг.

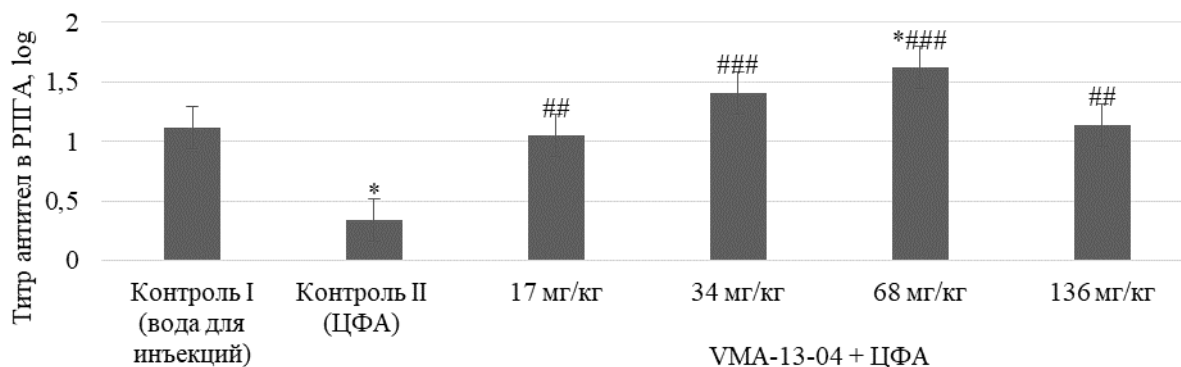


Рисунок 14 – Влияние субстанции VMA–13–04 в различных дозах на титр антител в РПГА у животных, подвергшихся ЦФА-иммуносупрессии

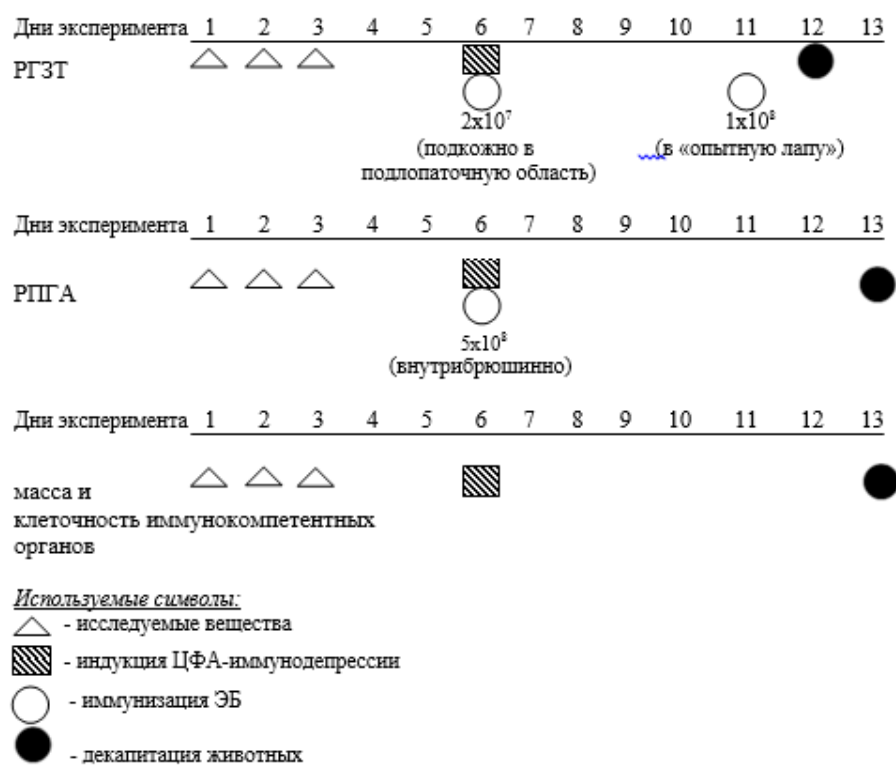
Таким образом, результаты изучения зависимости иммуотропных свойств от дозы нового хиназолинового производного с лабораторным шифром VMA–13–04 свидетельствуют о способности субстанции оказывать иммунокорректирующее действие в широком диапазоне доз 17 и 136 мг/кг, но для дальнейших исследований наиболее рациональным считается выбор дозы, составляющей 1/10 Мг – 34 мг/кг. Такая доза оказывает более выраженное воздействие на пролиферативные процессы в иммунокомпетентных органах, а также на реакции гиперчувствительности замедленного типа и прямой гемагглютинации.

3.3. Изучение иммуотропного эффекта хиназолиновых производных относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

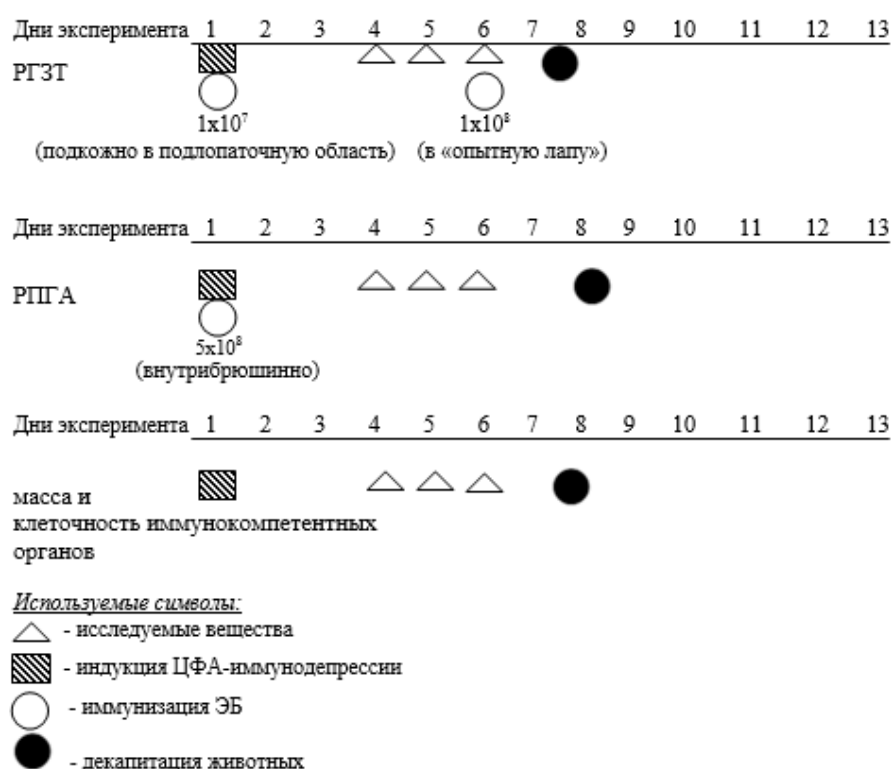
Настоящий параграф посвящен изучению влияния хиназолиновых производных под лабораторными шифрами VMA–13–03 и VMA–13–04 в зависимости от сроков введения относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии на массу и клеточность иммунокомпетентных органов, а также индекс РГЗТ и титр антител в РПГА. Эксперименты проводили согласно схеме 3.

Схема 3 – Изучение иммуотропного действия хиназолиновых производных относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

А. Профилактическое введение веществ



Б. Терапевтическое введение веществ



Экспериментальные исследования проводили на мышах линии СВА в количестве 120 особей.

Группы животных ($n = 10$) были сформированы следующим образом: первая группа – контроль I, получавшая эквивалентный объем воды для инъекций; вторая группа – контроль II, получавшая однократно внутрибрюшинно ЦФА в дозе 100 мг/кг; опытным группам крыс вводили ежедневно в течение 3 дней изучаемые субстанции VMA–13–03 (31 мг/кг) и VMA–13–04 (34 мг/кг) начиная за 3 дня до ЦФА (профилактическое введение); другим группам животных вводили ежедневно соединения VMA–13–03 и VMA–13–04 на следующий день после инъекции ЦФА в течение 3 дней (терапевтическое введение).

3.3.1. Исследование иммуотропных свойств хиназолинового производного VMA–13–03 относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

ЦФА привел к статистически значимым изменениям со стороны изучаемых показателей: масса селезенки и тимуса снизилась на 28 и 18 % соответственно; количество клеток селезенки уменьшилось на 60 % и тимуса – на 35 %. Индекс РГЗТ и титр антиэритроцитарных антител в РПГА снизились на 42 и 67 % соответственно по сравнению с показателем группы контроль I.

Результаты изучения влияния субстанции VMA–13–03 на массу селезенки и количество спленоцитов в разные сроки относительно индукции иммуносупрессии представлены на рисунках 15 и 16.

Субстанция VMA–13–03 при профилактическом введении способствовала статистически значимому увеличению массы селезенки на 22 % ($p_2 < 0,05$), количества клеток – на 42 % ($p_2 < 0,01$) по сравнению с контролем II, однако показатели массы селезенки и количества спленоцитов не достигали уровня контроля I.

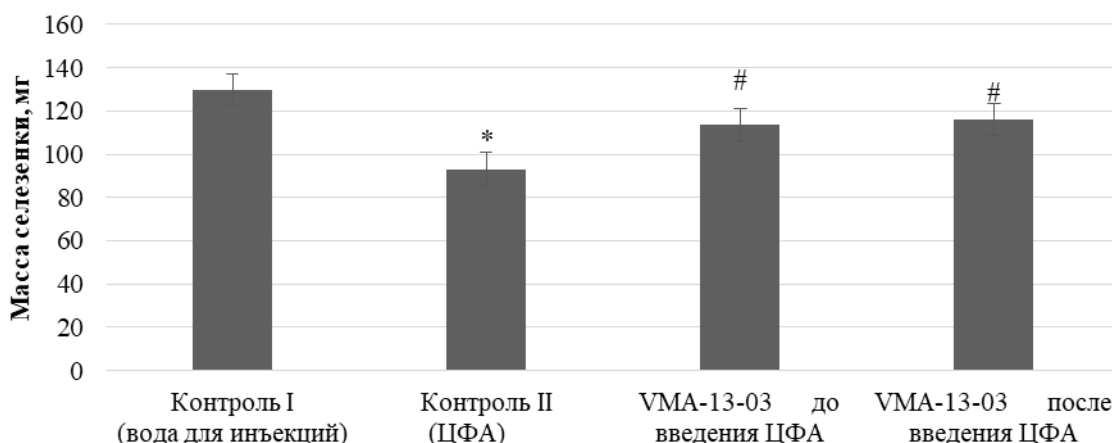


Рисунок 15 – Влияние субстанции VMA–13–03 на массу селезенки относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

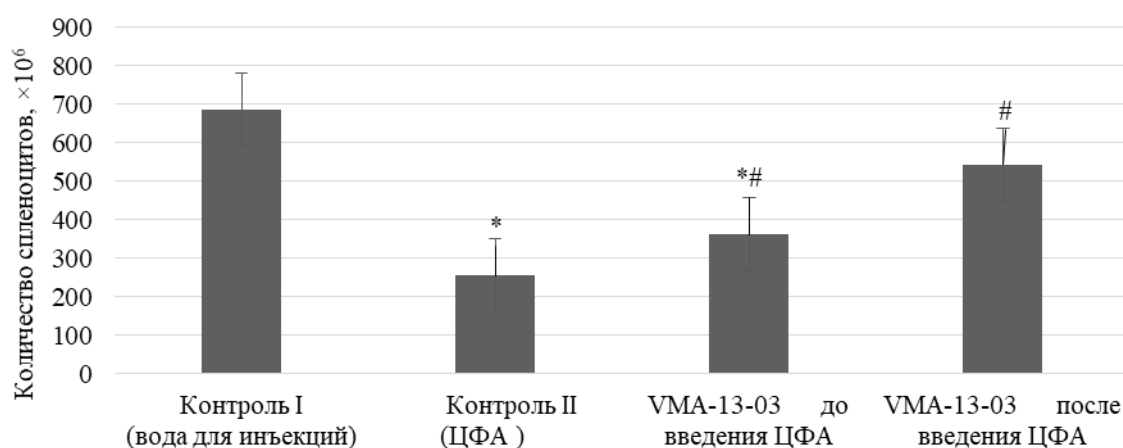


Рисунок 16 – Влияние субстанции VMA–13–03 на количество спленоцитов относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

При профилактическом введении изучаемая субстанция привела к изменениям со стороны тимуса: было зафиксировано увеличение массы органа и количества тимоцитов на 48 % ($p_2 < 0,01$) (рис. 17, 18) относительно показателя контроля II.

Следует отметить, что изменения со стороны массы тимуса, наблюдаемые при профилактическом введении соединения VMA–13–03, по сравнению с контролем I, не имели статистической значимости. Количество тимоцитов практически достигло показателей контроля I.

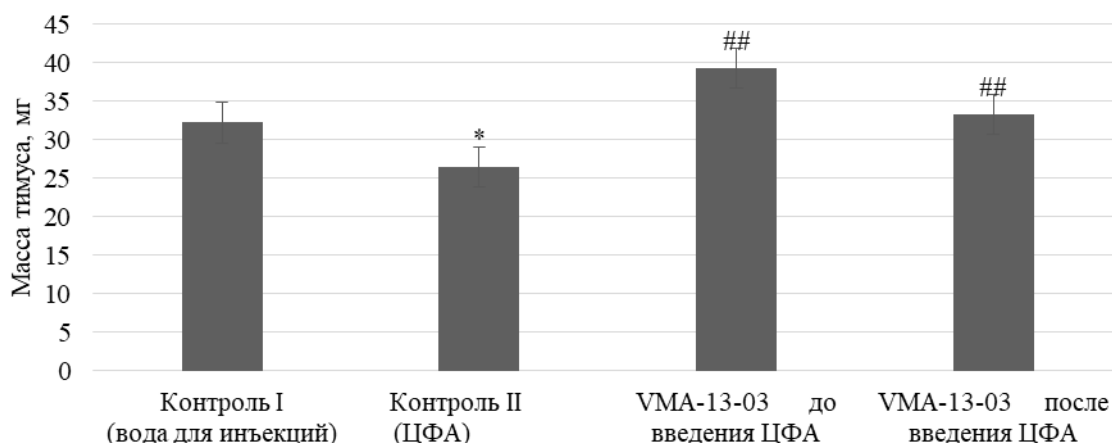


Рисунок 17 – Влияние субстанции VMA–13–03 на массу тимуса относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

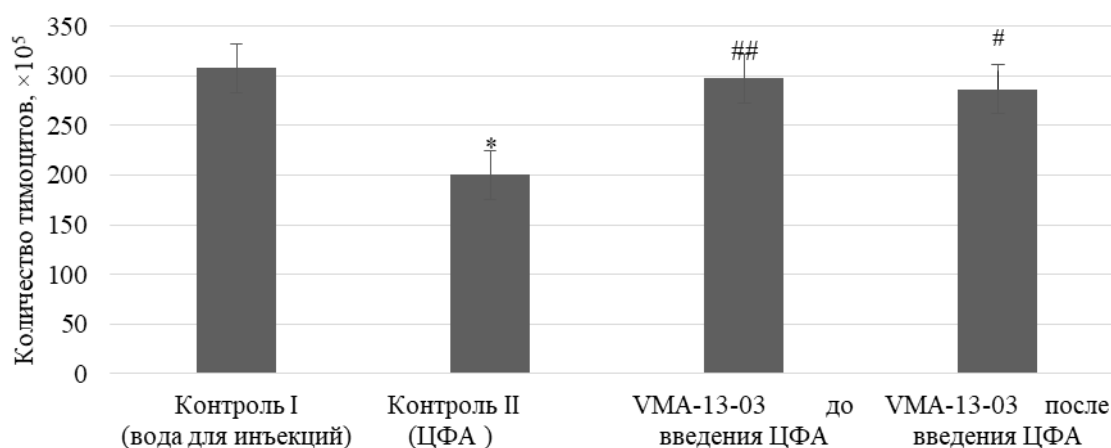


Рисунок 18 – Влияние субстанции VMA–13–03 на количество тимоцитов относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

Изучаемое соединение при введении за 3 дня до индукции циклофосфамидной иммунодепрессии способствовало повышению индекса РГЗТ в 1,4 раза ($p_2 < 0,05$) и титра антител в 2,4 раза ($p_2 < 0,01$) по сравнению с контролем II (рис. 19, 20).

Анализ результатов, полученных при терапевтическом введении хиназолинового производного VMA–13–03, показал, что данное соединение вызвало по сравнению с иммунодепрессированным контролем увеличение массы селезенки на 25 % ($p_2 < 0,01$) и тимуса на 26 % ($p_2 < 0,01$), в то время как количество спленоцитов возросло более чем в 2 ($p_2 < 0,01$) и тимоцитов – в 1,5 раза ($p_2 < 0,05$). При этом показатели массы, клеточности селезенки и

количества клеток тимуса не достигли значений контроля I, а значение массы тимуса практически не отличалось от показателей контроля I.

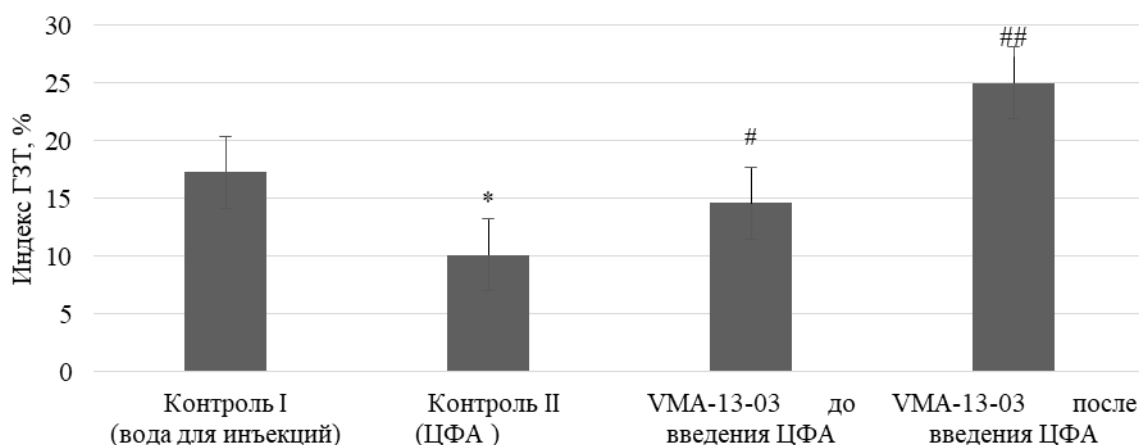


Рисунок 19 – Влияние субстанции VMA–13–03 на формирование РГЗТ относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

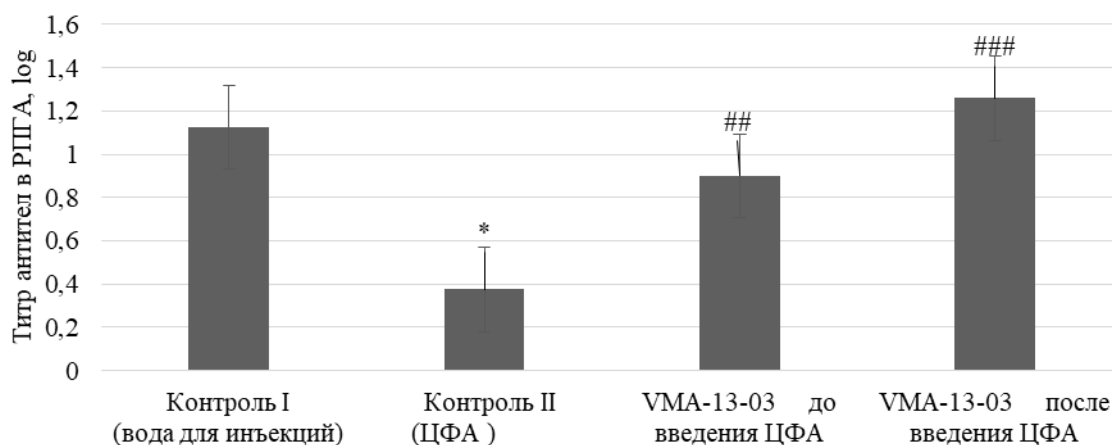


Рисунок 20 – Влияние субстанции VMA–13–03 на формирование РПГА относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

При введении изучаемой субстанции с терапевтической целью наблюдалось увеличение индекса реакции ГЗТ в 1,5 раза ($p_2 < 0,01$) по отношению к контролю II и на 45 % ($p_1 > 0,05$) по сравнению с контролем I. Титр антиэритроцитарных антител вырос в 140 % ($p_2 < 0,001$) по сравнению с контролем II и на 12 % ($p_1 > 0,05$) – по отношению к интактному контролю.

Таким образом, результаты изучения иммуотропных свойств хиназолинового производного под лабораторным шифром VMA–13–03 относительно сроков индукции экспериментальной иммунодепрессии свидетельствуют, что

данная субстанция способствует устранению развивающихся нарушений в условиях иммунодепрессии, проявляя иммунотерапевтическое и иммунопрофилактическое воздействие преимущественно на гуморальное звено иммунитета.

3.3.2. Исследование иммуотропных свойств хиназолинового производного VMA-13-04 относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

В данном разделе представлены результаты изучения иммуотропных свойств относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии хиназолинового производного под лабораторным шифром VMA-13-04. На рисунках 21 и 22 представлены изменения со стороны массы и клеточности селезенки у животных с экспериментальной иммунодепрессией, получавших VMA-13-04.

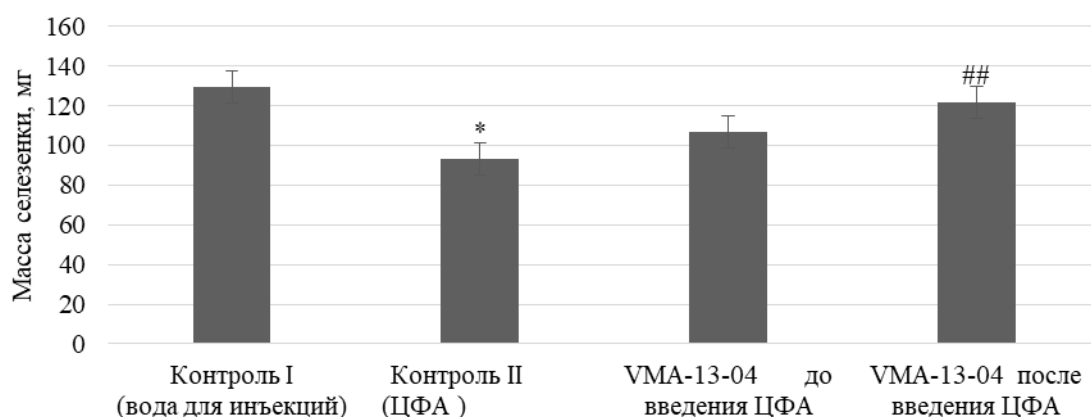


Рисунок 21 – Влияние субстанции VMA-13-04 на массу селезенки относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

Субстанция VMA-13-04 при профилактическом введении вызвала увеличение массы селезенки на 15 % ($p_2 > 0,05$) по отношению к иммуносупрессированному контролю. Изучаемое соединение VMA-13-04 не вызывало статистически значимых изменений со стороны массы селезенки по сравнению с контролем I.

Хиназолиновое производное VMA-13-04 за 3 дня до индукции циклофосфамидной иммунодепрессии по отношению к контролю II вызвало увеличение массы тимуса на 24 % ($p_2 < 0,05$).

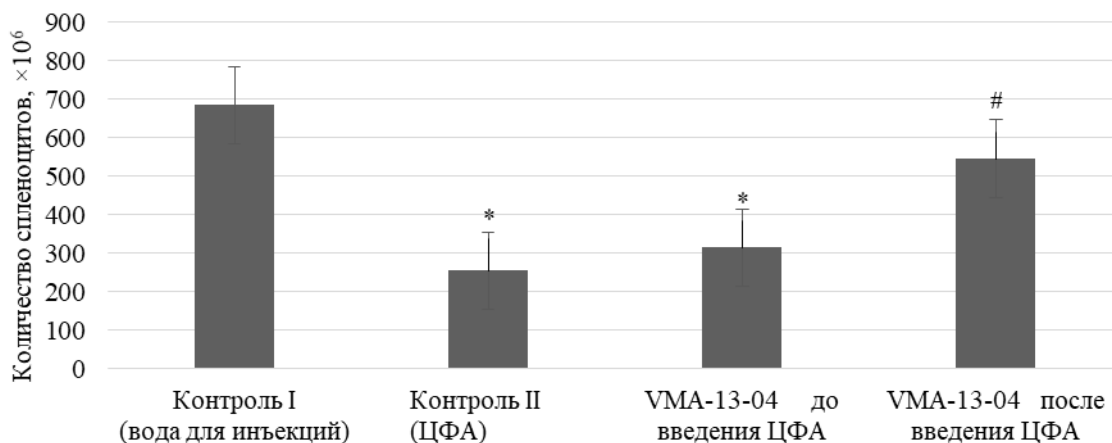


Рисунок 22 – Влияние субстанции VMA-13-04 на количество спленоцитов относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

Со стороны клеточности органов также были отмечены изменения в сторону ее увеличения по сравнению с контролем II, количество клеток селезенки возросло на 23 % ($p_2 > 0,05$) и на 32 % ($p_2 < 0,05$) соответственно (рис. 23, 24). Изменения клеточности иммунокомпетентных органов не привели к выравниванию показателей в сравнении с контролем I.

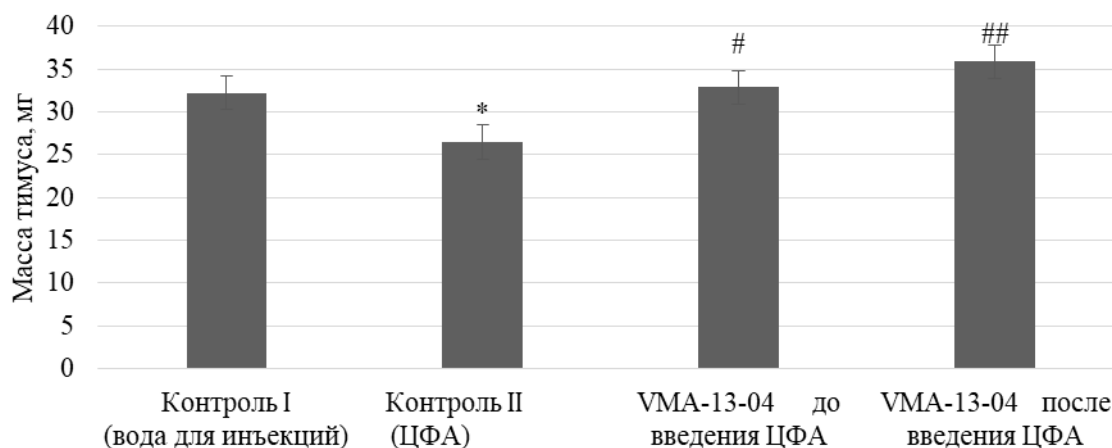


Рисунок 23 – Влияние субстанции VMA-13-04 на массу тимуса относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

При определении индекса РГЗТ были получены следующие результаты: исследуемая субстанция, вводимая до индукции иммуносупрессии, вызвала

его увеличение по сравнению с контролем II на 40 % ($p_2 < 0,05$) (рис. 25). По сравнению с контрольной группой животных, получавших эквивалент воды для инъекций, полученные результаты не достигали фоновых значений.

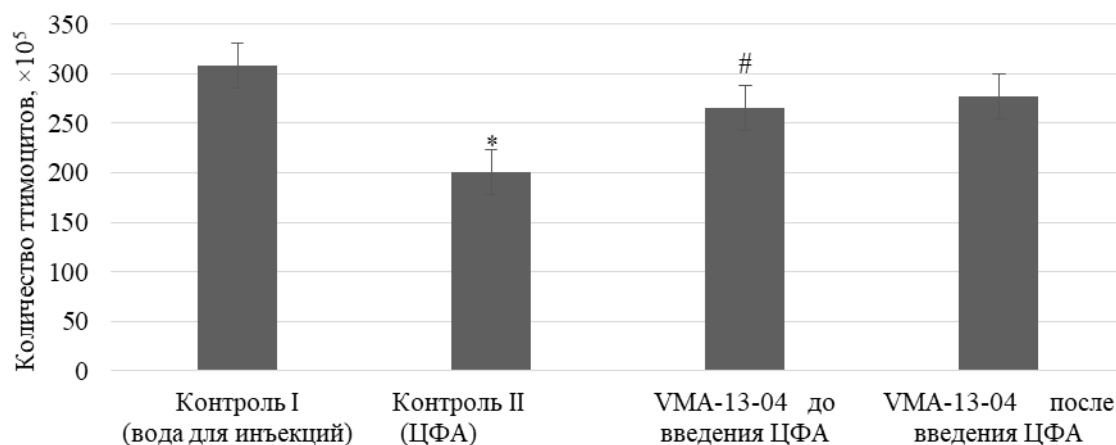


Рисунок 24 – Влияние субстанции VMA–13–04 на количество тимоцитов относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

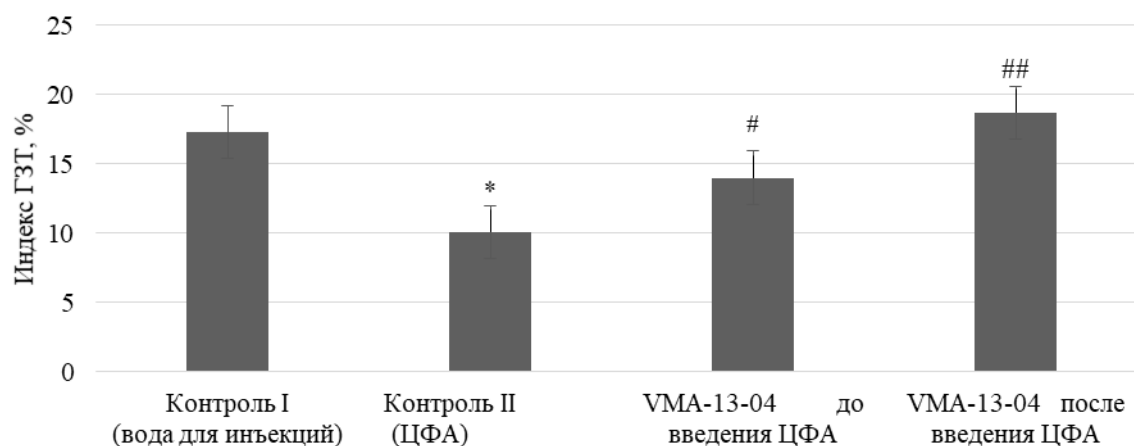


Рисунок 25 – Влияние субстанции VMA–13–04 на формирование РГЗТ относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

При профилактическом введении субстанции VMA–13–04 отмечалось трехкратное увеличение антител по отношению к контролю II ($p_2 < 0,001$) (рис. 26). При этом по сравнению с контролем I отмечалось выравнивание показателей титров антител.

Терапевтическое введение субстанции VMA–13–04 привело к более выраженным изменениям. Так, масса селезенки увеличилась на 30 % ($p_2 < 0,01$) относительно контроля II, не достигнув при этом массы органа контроля I. Ко-

личество спленоцитов также возросло в 2 раза по сравнению с контрольной группой животных с экспериментальной иммунодепрессией.

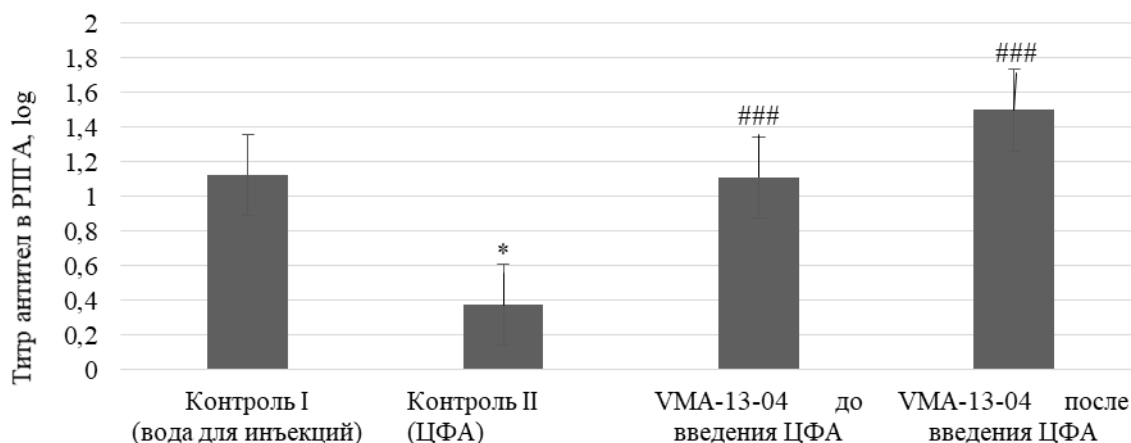


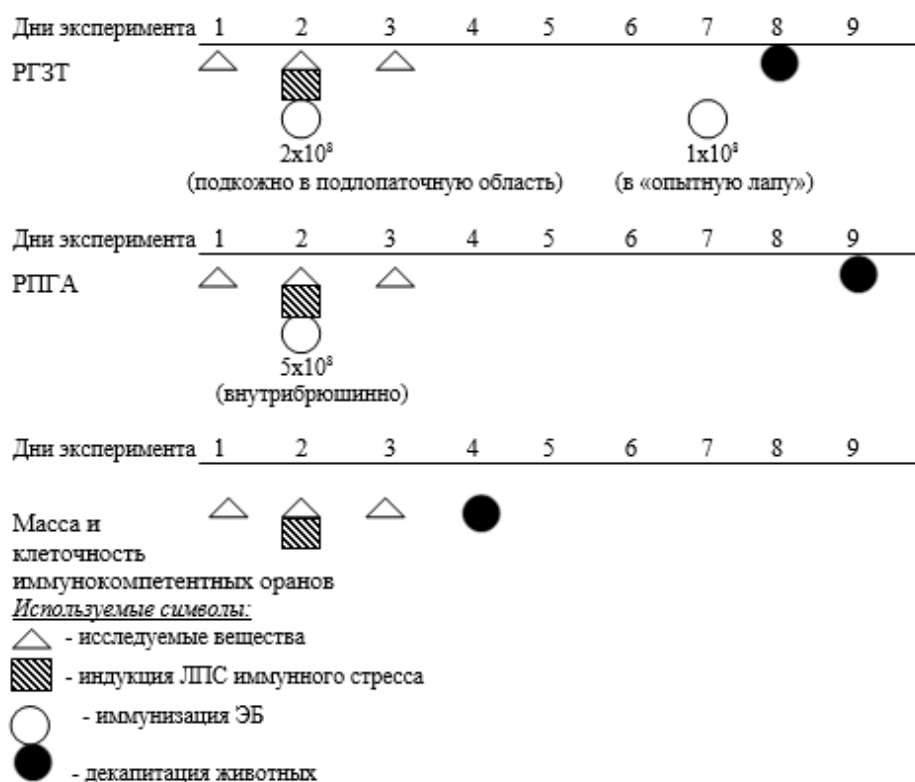
Рисунок 26 – Влияние субстанции VMA–13–04 на формирование РПГА относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии

При терапевтическом введении масса и клеточность тимуса по сравнению с контролем II возросли на 35 % ($p_2 < 0,05$) и 38 % ($p_2 > 0,01$) соответственно. Масса тимуса превысила значения контрольной группы, получавшей эквивалент воды для инъекций.

Индекс реакции ГЗТ по сравнению с контролем II увеличился в 1,8 раза ($p_2 < 0,01$) и достиг уровня контроля I. Также у животных данной группы было отмечено увеличение титра антиэритроцитарных антител; их уровень превысил в 4 раза ($p_2 < 0,001$) значение показателя у контроль II и на 20 % – у контроль I ($p_1 > 0,05$).

Таким образом, результаты, полученные в ходе изучения иммуотропных свойств хиназолинового производного с лабораторным шифром VMA–13–04 относительно сроков индукции экспериментальной иммунодепрессии, свидетельствуют о том, что данная субстанция способствует устранению развивающихся нарушений в условиях иммунодепрессии, проявляя иммунотерапевтическое и иммунопрофилактическое воздействие преимущественно на гуморальное звено иммунитета.

Схема 4 – Изучение иммуномодулирующего действия хиназолинового производного на фоне острого иммунного стресса



4.1. Изучение влияния хиназолиновых производных на показатели массы и клеточности иммунокомпетентных органов при остром иммунном стрессе

Результаты изучения влияния хиназолиновых производных на показатели массы и клеточности иммунокомпетентных органов при остром иммунном стрессе представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Влияние хиназолиновых производных на показатели массы и клеточности иммунокомпетентных органов при остром иммунном стрессе

Экспериментальные группы, шифр изучаемых соединений; n = 10	Масса селезенки, мг	Количество спленоцитов, $\times 10^6$	Масса тимуса, мг	Количество тимоцитов, $\times 10^5$
Контроль I (вода д/инъекций)	151,50 $\pm$ 5,79	254,78 $\pm$ 12,89	30,30 $\pm$ 2,19	102,10 $\pm$ 4,78
Контроль II (ЛПС)	204,40 $\pm$ 4,19*	532,39 $\pm$ 22,58*	42,50 $\pm$ 2,38*	200,30 $\pm$ 12,89
VMA-13-03 + ЛПС	185,78 $\pm$ 10,39*#	400,00 $\pm$ 32,40***	29,50 $\pm$ 1,29##	70,79 $\pm$ 5,60**###
VMA-13-04 + ЛПС	137,50 $\pm$ 6,69###	213,79 $\pm$ 10,29*###	29,28 $\pm$ 0,88##	83,30 $\pm$ 3,79*###
Метилурацил + ЛПС	195,89 $\pm$ 6,68##	433,79 $\pm$ 20,58*#	32,30 $\pm$ 2,09#	105,00 $\pm$ 4,48###

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЛПС

При внутрибрюшинном введении ЛПС в дозе 100 мкг/кг было отмечено статистически значимое увеличение массы селезенки на 35 % ($p_1 < 0,05$) по отношению к контролю I, повышение количества спленоцитов в 2 раза ($p_1 < 0,05$) и массы тимуса – на 40 % ($p_1 < 0,05$), что имело статистическую значимость, а также увеличение количества клеток тимуса практически в 2 раза ($p_1 < 0,05$) относительно контроля I.

При введении соединения VMA-13-03 и метилурацила наблюдались схожие изменения со стороны массы селезенки: по сравнению с контролем II полученные изменения были статистически значимыми; по отношению к контролю I масса селезенки снизилась на 23 % ($p_1 < 0,05$) и на 29 % ($p_1 < 0,01$)

соответственно. Субстанция VMA–13–04 способствовала снижению массы селезенки на 33 % ($p_2 < 0,001$), тогда как относительно контроля I было отмечено снижение данного показателя на 9 % ($p_1 > 0,05$).

Соединение VMA–13–03 на фоне иммунного стресса способствовало снижению количества спленоцитов относительно контрольной группы животных с патологией на 25 % ($p_2 < 0,01$). Идентичные изменения отмечались и при введении метилурацила: отмечено снижение на 19 % ($p_2 < 0,05$). По сравнению с контролем I полученные изменения не достигли значений в контроле I. Под воздействием соединения VMA–13–04 было зафиксировано снижение количества клеток селезенки относительно контроля II на 60 % ($p_2 < 0,001$) и по сравнению с контролем I на 16 % ($p_1 < 0,05$).

Хиназолиновые производные способствовали практически сходным изменениям со стороны массы тимуса по сравнению с контролем II; изучаемые субстанции вызвали снижение массы тимуса на 31 % ($p_2 < 0,01$). При применении изучаемых субстанций показатели массы тимуса были сопоставимы со значениями контроля I. Препарат сравнения – метилурацил – способствовал снижению массы тимуса на 24 % ($p_2 < 0,05$) по сравнению с контролем II, тогда как по отношению к интактному контролю значимых изменений данного показателя не зафиксировано.

При анализе результатов после применения исследуемых веществ было выявлено статистически значимое изменение количества тимоцитов: снижение в 2,8 раза ($p_2 < 0,001$) наблюдалось при введении субстанции VMA–13–03, в 2,4 раза ($p_2 < 0,001$) – при введении VMA–13–04 по отношению к контролю II. По сравнению с контролем I вещество VMA–13–03 вызвало уменьшение количества клеток тимуса на 31 % ($p_1 < 0,01$) и вещество VMA–13–04 – на 18 % ($p_1 < 0,05$). Применение метилурацила на фоне иммунного стресса привело к снижению количества тимоцитов в 2 раза ($p_2 < 0,001$) по отношению к контролю II и не способствовало изменению количества клеток тимуса по сравнению с контролем I.

Таким образом, исследуемые субстанции хиназолиновых производных VMA–13–03 и VMA–13–04 в условиях острого иммунного стресса приводят к коррекции пролиферативных процессов в иммунокомпетентных органах.

4.2. Изучение влияния хиназолиновых производных на индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа и титр антител в реакции прямой гемагглютинации при остром иммунном стрессе

Результаты изучения влияния хиназолиновых производных на индекс РГЗТ и титр антител в РПГА на фоне острого иммунного стресса представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Влияние хиназолиновых производных на индекс РГЗТ и титр антител в РПГА на фоне экспериментального иммунного стресса

Экспериментальные группы, шифр изучаемых соединений, n = 10	Индекс РГЗТ, %	Титр антител в РПГА, log
Контроль I (вода д/инъекций)	17,07 ± 0,86	1,75 ± 0,09
Контроль II (ЛПС)	35,42 ± 2,45*	2,40 ± 0,06*
VMA–13–03 + ЛПС	15,84 ± 0,79 ^{###}	2,10 ± 0,13
VMA–13–04 + ЛПС	14,86 ± 0,77 ^{###}	1,65 ± 0,10 ^{###}
Метилурацил + ЛПС	25,41 ± 1,50 ^{**###}	2,15 ± 0,13

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЛПС

ЛПС привел к статистически значимому повышению индекса РГЗТ в 2 раза ($p_1 < 0,05$) и титра антиэритроцитарных антител в сыворотке крови на 37 % ($p_1 < 0,05$) относительно контроля I.

Хиназолиновые производные способствуют снижению индекса РГЗТ. Так, соединения VMA–13–03 и VMA–13–04 вызвали уменьшение в 2,2 и в 2,4 раза ($p_2 < 0,001$) соответственно по сравнению с иммунострессированной контрольной группой животных. Снижение индекса достигло фоновых значений контрольной группы, получавшей эквивалентный объем воды. При анализе воздействия метилурацила было отмечено снижение индекса РГЗТ

на 28 % ($p_2 < 0,01$) по отношению к контролю II, тогда как показатели по сравнению с контролем I не достигли его значений.

При введении соединения VMA–13–04 отмечалось снижение титра антител относительно контроля II на 31 % ($p_2 > 0,001$). По сравнению с контролем I субстанция VMA–13–04 вызвала уменьшение титра ниже фоновых показателей. При введении субстанции VMA–13–03 и метилурацила было отмечено снижение не более чем на 13 % ($p_1 > 0,05$) относительно иммунострессированного контроля.

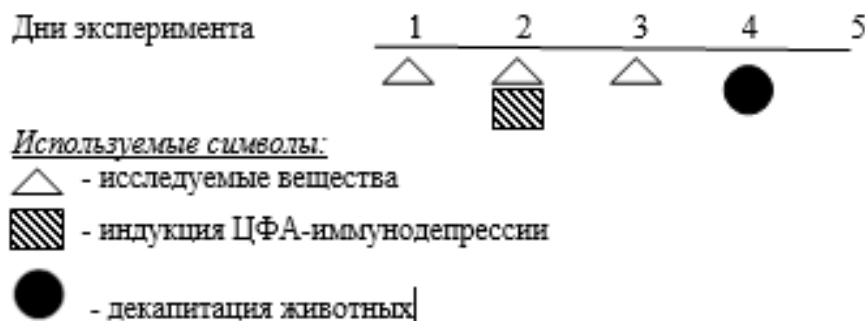
Таким образом, изучение иммуотропных свойств хиназолиновых производных в условиях липополисахаридного иммунного стресса показало наличие у них корригирующего действия на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета; наиболее выраженную активность проявило соединение VMA–13–04.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ХИНАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛОЙ КРОВИ И ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ В УСЛОВИЯХ ИММУНОДЕПРЕССИИ И ИММУННОГО СТРЕССА

5.1. Влияние хиназолиновых производных на показатели белой крови на фоне иммунодепрессии

Экспериментальные исследования проводили на мышах линии СВА. Все животные были разделены на несколько групп по 10 особей: первая группа (контроль I) представлена животными, которым вводили эквивалентный объем воды для инъекций; вторая группа животных получала однократно внутрибрюшинно ЦФА в дозе 100 мг/кг; две группы опытных животных, получавших на фоне введения циклофосфида внутрибрюшинно в течение 3 суток субстанции под шифрами VMA-13-03 (31 мг/кг) и VMA-13-04 (34 мг/кг), и группа, получавшая препарат сравнения – метилурацил (25 мг/кг) в условиях ЦФА-иммунодепрессии. Изучение влияния хиназолиновых производных на показатели белой крови и на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях иммунодепрессии проводили согласно схеме 5.

Схема 5 – Изучение влияния хиназолиновых производных на показатели белой крови и фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях иммунодепрессии



Полученные результаты свидетельствуют об изменениях показателей белой крови животных на фоне воздействия хиназолиновых производных в условиях индуцированной ЦФА иммунодепрессии (рис. 27).

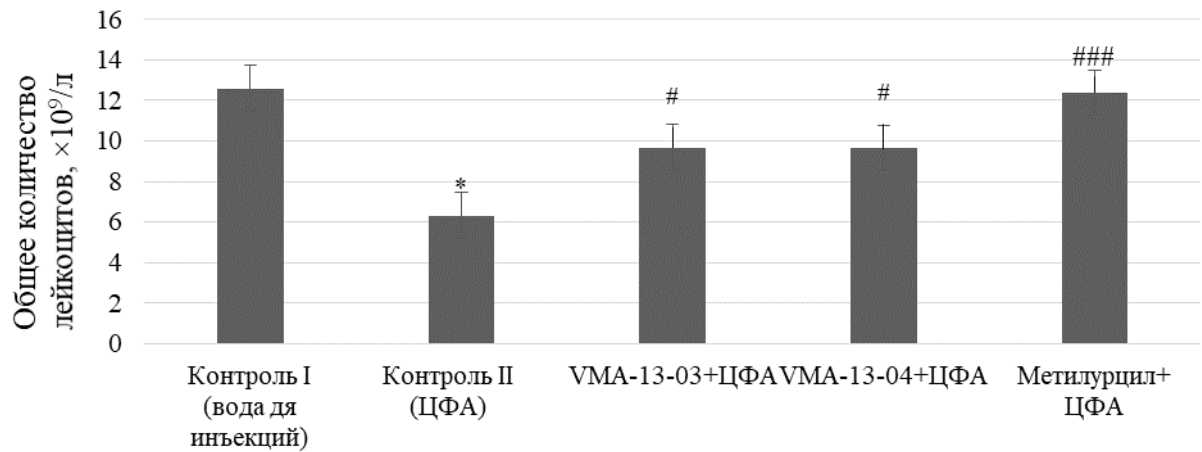


Рисунок 27 – Влияние хиназолиновых производных на общее количество лейкоцитов на фоне циклофосфамидной иммунодепрессии.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЦФА

ЦФА вызывал уменьшение общего количества лейкоцитов практически в 2 раза ($p_1 < 0,05$) по сравнению с показателем контроля I, что было статистически значимо.

Субстанция VMA–13–03 на фоне экспериментальной иммунодепрессии привела к повышению количества лейкоцитов на 53 % ($p_2 < 0,05$) по сравнению с контролем II, тогда как по отношению к контролю, получавшему воду для инъекций, результаты не достигли контрольных значений. Практически идентичные изменения наблюдались со стороны общего количества лейкоцитов при введении субстанции VMA–13–04. Метилурацил вызывал увеличение общего количества лейкоцитов практически в 2 раза ($p_2 < 0,001$) по сравнению с иммуносупрессированным контролем; по отношению к контролю I отмечено выравнивание показателей количества лейкоцитов.

На рисунке 28 представлены изменения процентного содержания различных классов лейкоцитов под воздействием изучаемых субстанций в условиях циклофосфамидной иммунодепрессии.

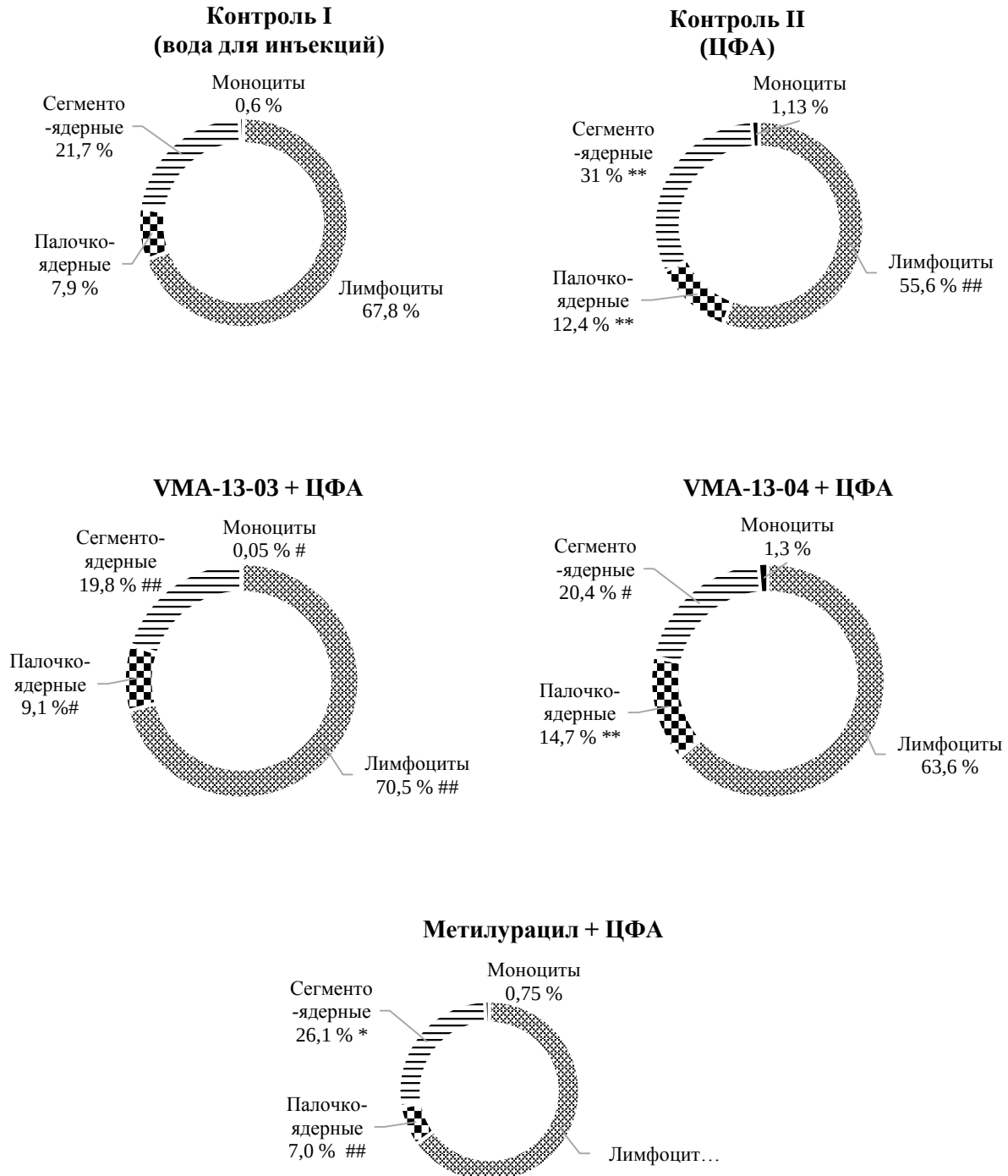


Рисунок 28 – Изменения лейкоцитарной формулы

под влиянием изучаемых субстанций на фоне циклофосфамидной иммунодепрессии.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЦФА

Под воздействием ЦФА наблюдалось увеличение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов на 55 % ($p_1 < 0,05$), сегментоядерных –

на 42 % ($p_1 < 0,05$), тогда как количество лимфоцитов уменьшилось на 18 % ($p_1 < 0,05$). Со стороны моноцитов наблюдалось их увеличение в 1,8 раза ($p_1 < 0,05$) (рис. 28).

Субстанция VMA–13–03 на фоне циклофосфамидной иммунодепрессии вызывала снижение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов на 27 % ($p_2 < 0,01$) по сравнению с контролем II, при этом полученные результаты не достигали уровня интактного контроля. Таким образом, отмечен сдвиг лейкоцитарной формулы вправо. Количество сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с группой патологии снизилось на 36 % ($p_2 < 0,01$); полученные результаты не достигли показателей контроля I. В эксперименте при введении соединения VMA–13–03 было выявлено снижение количества моноцитов как относительно контроля II в 22 раза ($p_2 < 0,05$), так и контроля I – в 12 раз ($p_1 < 0,05$). Процентное содержание лимфоцитов также изменилось под воздействием изучаемого вещества, а именно – отмечено увеличение количества лимфоцитов по сравнению с иммуносупрессированным контролем на 27 % ($p_2 < 0,01$) и относительно группы животных контроля I на 4 %.

При введении хиназолинового производного с лабораторным шифром VMA–13–04 были получены следующие результаты: процентное содержание палочкоядерных клеток увеличилось как по отношению к контролю II, так и к интактному контролю, а именно – в 1,2 ($p_2 > 0,05$) и в 1,8 раза ($p_1 < 0,01$) соответственно. Можно предположить, что наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. При этом было зафиксировано снижение сегментоядерных нейтрофилов 34 % ($p_2 < 0,01$) по сравнению с контролем II и на 9 % ($p_1 > 0,05$) в отношении контроля I. При анализе количества моноцитов было отмечено, что их уровень увеличился на 11 % ($p_2 > 0,05$) относительно контроля с экспериментальной иммунодепрессией. Процентное содержание лимфоцитов увеличилось относительно контроля II на 14 % ($p_2 > 0,05$), но уровня показателей контроля I так и не достигло.

Анализ результатов изучения лейкоцитарной формулы при введении препарата сравнения выявил схожую тенденцию изменений, наблюдаемых и при введении новых хиназолиновых производных пиримидина. По отношению к контрольной группе животных с индуцированной иммунной патологией было отмечено снижение палочкоядерных нейтрофилов в 1,8 раза, сегментоядерных – в 1,2 раза, моноцитов – в 1,5 раза; количество лимфоцитов увеличилось на 14 %. По сравнению с животными, получавшими «плацебо», отмечено превышение количества сегментоядерных лимфоцитов на 20 % и моноцитов – на 25 %; процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов не достигло уровня фоновых значений контроля I.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что хиназолиновые производные оказывают иммунокорригирующее влияние на показатели белой крови и процессы лимфопоэза, проявляющееся в способности восстанавливать популяционный состав лейкоцитов.

5.2. Влияние хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов на фоне иммунодепрессии

Результаты изучения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови под воздействием хиназолиновых производных на фоне экспериментальной иммунодепрессии представлены в таблице 7.

ЦФА вызвал статистически значимое снижение всех исследуемых показателей по сравнению с контролем I: фагоцитарный индекс снизился на 36 % ($p_1 < 0,001$), фагоцитарное число уменьшилось на 46 % ($p_1 < 0,05$) и количество активных нейтрофилов снизилось в 2,4 раза ($p_1 < 0,001$).

При введении соединения VMA–13–03 наблюдалось статистически значимое увеличение процента фагоцитов, поглотивших бактерии к общему количеству просмотренных клеток на 64 % ($p_2 < 0,001$) относительно контроля II, тогда как относительно контроля I было отмечено незначительное увеличение данного показателя. Под влиянием вещества VMA–13–04 и ме-

тилурацила отмечались сопоставимые изменения фагоцитарного индекса: относительно иммунодепрессированного контроля данный показатель возрос на 27 % ($p_2 < 0,01$) и на 50 % ($p_2 < 0,001$) соответственно. При этом фагоцитарный индекс у животных, получавших VMA-13-04, не достиг контрольных значений интактных особей, в то же время под влиянием метилурацила отмечено восстановление числа фагоцитирующих нейтрофилов.

Таблица 7 – Влияние хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови на фоне экспериментальной иммунодепрессии

Экспериментальные группы, шифр изучаемых соединений; n = 10	Фагоцитарный индекс, (%)	Фагоцитарное число	Количество активных нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)
Контроль I (вода д/инъекции)	$75,38 \pm 1,62$	$13,5 \pm 0,56$	$2,14 \pm 0,20$
Контроль II (ЦФА)	$47,88 \pm 1,62^{***}$	$7,33 \pm 0,27^*$	$0,91 \pm 0,10^{***}$
VMA-13-03 + ЦФА	$78,50 \pm 1,19^{###}$	$10,81 \pm 0,40^{*###}$	$1,55 \pm 0,27^\#$
VMA-13-04 + ЦФА	$60,75 \pm 1,94^{*###}$	$11,70 \pm 0,62^{###}$	$1,33 \pm 0,14^{*#}$
Метилурацил + ЦФА	$71,75 \pm 1,08^{###}$	$12,63 \pm 0,43^{###}$	$2,35 \pm 0,19^{###}$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЦФА

Изменения фагоцитарного числа под воздействием исследуемых субстанций и препарата сравнения имели схожую тенденцию. По сравнению с контролем II отмечалось увеличение фагоцитарного числа под воздействием субстанции VMA-13-03 на 47 % ($p_2 < 0,001$); соединение VMA-13-04 способствовало увеличению исследуемого показателя практически на 60 % ($p_2 < 0,001$). Наиболее выраженное увеличение показателя отмечалось при введении метилурацила – на 72 % ($p_2 < 0,001$), что сопровождалось сопоставимыми с контролем I значениями. Относительно контроля I данный показатель не достиг его значений, то есть сохранялось снижение на 20 % под влиянием VMA-13-03 ($p_1 < 0,05$) и на 13 % ($p_1 > 0,05$)–VMA-13-04 ($p_1 > 0,05$).

По отношению к контрольной группе животных с экспериментальной иммунодепрессией под воздействием хиназолиновых производных VMA-13-03 и VMA-13-04 было отмечено возрастание абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов: под воздействием VMA-13-03 в 1,7 раза ($p_2 < 0,05$),

под влиянием VMA–13–04 – в 1,5 раза ($p_2 < 0,05$) и метилурацил привел к увеличению анализируемого показателя в 2,6 раза ($p_2 < 0,001$). Под воздействием субстанций VMA–13–03 и VMA–13–04 не было отмечено восстановления данного показателя до значений контроля I.

Полученные результаты свидетельствуют об иммуностимулирующем влиянии хиназолиновых производных в условиях циклофосфановой иммунодепрессии на макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета, проявляющееся в стимулировании интенсивности фагоцитоза.

5.3. Влияние хиназолиновых производных на показатели белой крови на фоне иммунного стресса

Экспериментальные исследования проводили на мышах линии СВА. Все животные были разделены на несколько групп по 10 особей: первая группа (контроль I) представлена животными, которым вводили эквивалентный объем воды для инъекций; вторая группа животных получала однократно внутрибрюшинно ЛПС в дозе 100 мкг/кг; две группы опытных животных, получавших на фоне введения ЛПС внутрибрюшинно в течение 3 суток субстанции под шифрами VMA–13–03 (31 мг/кг) и VMA–13–04 (34 мг/кг), и группа, получавшая препарат сравнения – метилурацил (25 мг/кг) в условиях липополисахаридного иммунного стресса. Изучение влияния хиназолиновых производных на показатели белой крови и на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях липополисахаридного острого иммунного стресса проводили согласно схеме 6.

При изучении изменений общего количества лейкоцитов под влиянием хиназолиновых производных были получены результаты, представленные на рисунке 29.

Схема 6 – Изучение влияния хиназолиновых производных на показатели белой крови и фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях липополисахаридного острого иммунного стресса

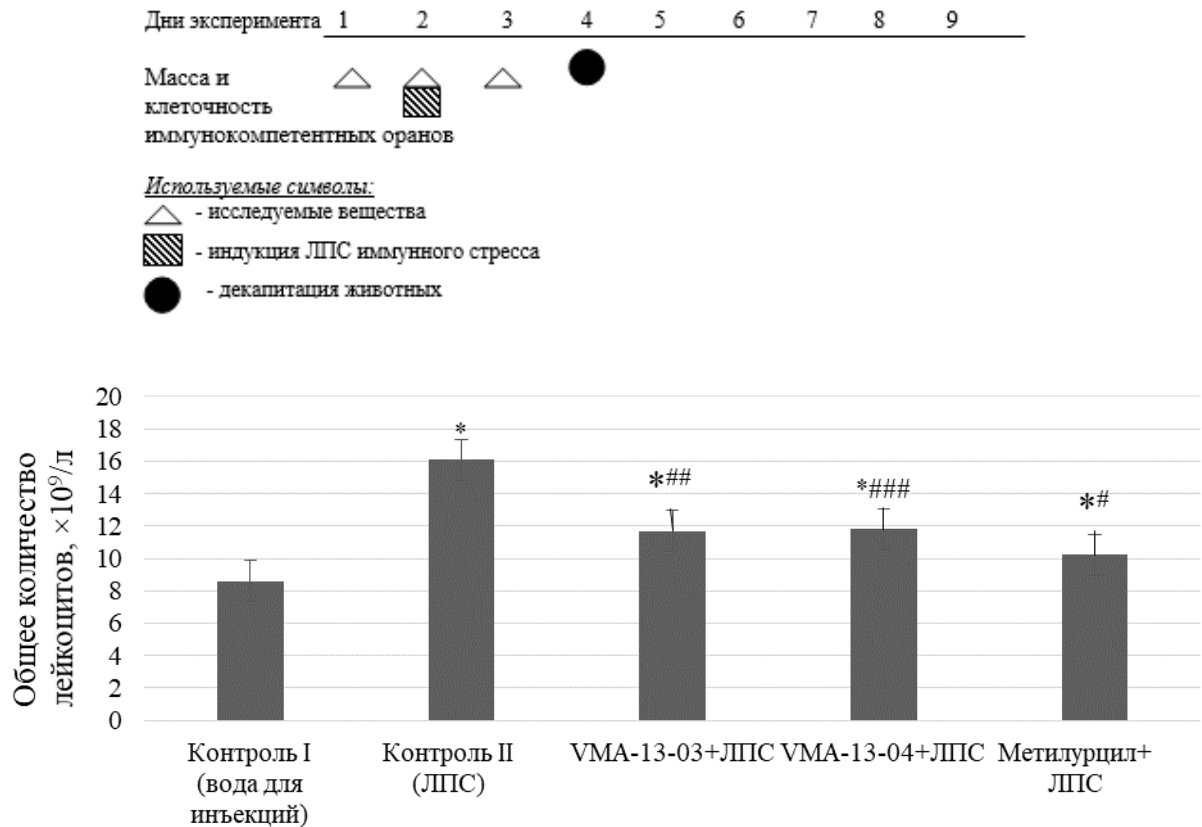


Рисунок 29 – Влияние хиназолиновых производных на общее количество лейкоцитов на фоне острого иммунного стресса.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЛПС

При введении ЛПС в контроле II наблюдалось увеличение количества лейкоцитов в 2 раза ($p_1 < 0,05$) относительно контроля I.

В результате введения субстанций VMA–13–03, VMA–13–04 и метилурацила наблюдались схожие изменения относительно контроля II – отмечено снижение общего количества лейкоцитов на 27 % ($p_2 < 0,01$), 29 % ($p_2 < 0,001$) и 36 % ($p_2 < 0,05$) соответственно. При этом восстановления показателей до уровня интактного контроля не наблюдалось. Изменения общего количества лейкоцитов под воздействием новых субстанций и препарата сравнения имели статистическую значимость как относительно интактного контроля, так и иммунострессированной группы животных.

Изменения процентного содержания различных классов лейкоцитов в условиях липополисахаридного иммунного стресса представлены на рисунке 30.

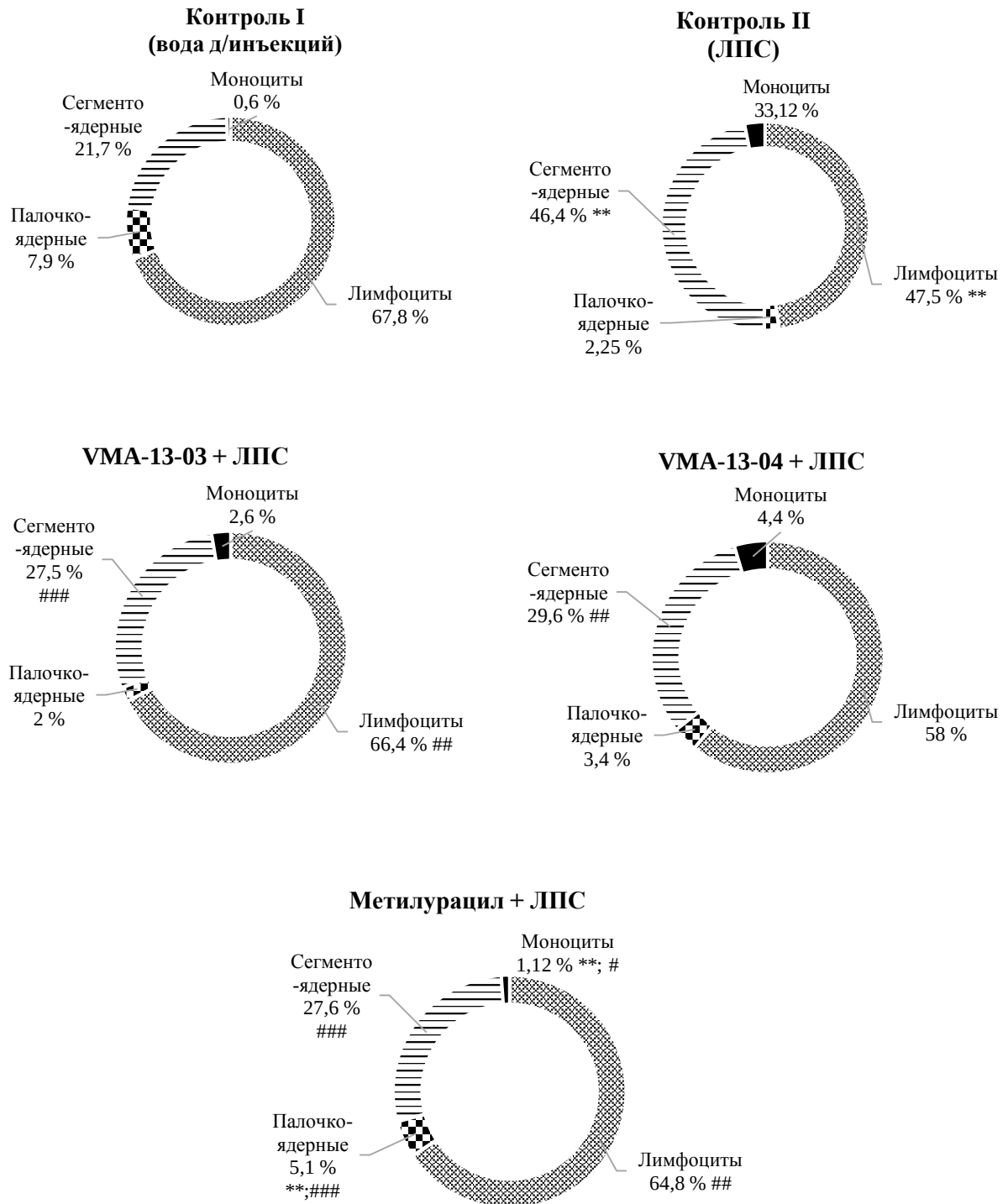


Рисунок 30 – Изменения лейкоцитарной формулы

под влиянием изучаемых субстанций на фоне острого иммунного стресса.

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЛПС

ЛПС при введении контрольной группе животных вызвал значительное достоверное увеличение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов на 40 % ($p_1 < 0,01$), при этом количество палочкоядерных нейтрофилов снизилось на 45 % ($p_1 < 0,05$) по сравнению с контролем I. Доля лейкоцитов моноцитарного ряда при введении иммунного агента незначительно увеличилась на 14 % ($p_1 > 0,05$) относительно контроля I. Тогда как процентное содержание лимфоцитов при введении ЛПС статистически снизилось на 24 % ($p_1 < 0,01$) по отношению к контролю I.

Соединение VMA–13–03 вызвало уменьшение сегментоядерных клеток в 2 раза по сравнению с иммунострессированной группой ($p_2 < 0,001$), при этом процентное содержание данного вида лейкоцитов превысило показатели интактного контроля на 27 % ($p_1 > 0,05$). Субстанция VMA–13–04 на фоне иммунного стресса также привела к снижению процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов на 36 % ($p_2 < 0,01$) относительно контроля II, тогда как по сравнению с контролем I наблюдалось увеличение исследуемого показателя более, чем на 36 %.

Вещество VMA–13–03 привело к снижению количества палочкоядерных нейтрофилов на 11 % по сравнению с группой животных, получавших ЛПС, тогда как по отношению к животным, получавшим воду для инъекций, отмечено снижение данного вида клеток в 1,4 раза, что свидетельствует о произошедшем сдвиге лейкоцитарной формулы вправо. При введении изучаемой субстанции VMA–13–04 было отмечено повышение количества палочкоядерных нейтрофилов на 51 % по отношению к иммунострессированному контролю, в то же время по сравнению с интактным контролем показатели не достигли уровня фоновых значений. Следовательно, хиназолиновое производное VMA–13–04 способствует сдвигу лейкоцитарной формулы влево. Изменения, наблюдаемые при введении метилурацила, схожи с изменениями, возникшими под влиянием VMA–13–04.

Количество моноцитов при применении VMA–13–03 уменьшилось в 1,2 раза по отношению к контролю с индуцированным иммунным стрессом, при этом процентное соотношение моноцитарных лейкоцитов в 4,3 раза превысило показатели контроля I. Под воздействием субстанции VMA–13–04 наблюдалось увеличение процентного содержания моноцитов по сравнению с контролем II на 41 % и по отношению к интактному контролю отмечалось нарастание данного показателя в 7,3 раза. Метилурацил вызвал более значимое снижение количества моноцитов по отношению к иммунострессированной группе животных и менее выраженное увеличение процентного содержания моноцитарных лейкоцитов по сравнению с интактным контролем.

Исследуемые субстанции способствовали восстановлению уровня лимфоцитов. Вещество VMA–13–03 вызывало статистически значимое увеличение лейкоцитов лимфоцитарного ряда по сравнению с иммунострессированным контролем на 40 % ($p_2 < 0,01$); соединение VMA–13–04 привело к увеличению на 22 % ($p_2 > 0,05$); метилурацил способствовал повышению на 37 % ($p_2 < 0,01$). По отношению к контролю I также наблюдалось увеличение лимфоцитов, но полученные результаты не имели статистической значимости.

Таким образом, полученные результаты изучения влияния хиназолиновых производных на фоне экспериментального иммунного стресса свидетельствуют об иммунокорригирующем их воздействии на показатели белой крови животных и процессов лейкопоэза.

5.4. Влияние хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов на фоне иммунного стресса

С целью проведения эксперимента животные были разделены на группы: контрольные группы, которые получали эквивалент воды для инъекций (контроль I) и ЛПС в дозе 100 мг/кг (контроль II); опытные группы, которым на фоне введения ЛПС вводили метилурацил в дозе 25 мг/кг, субстанцию VMA–13–03 в дозе 31 мг/кг и VMA–13–04 в дозе 34 мг/кг.

Результаты исследования фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови под воздействием хиназолиновых производных на фоне экспериментального иммунного стресса представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Влияние хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови на фоне экспериментального иммунного стресса

Экспериментальные группы, шифр изучаемых соединений; n = 10	Фагоцитарный индекс, (%)	Фагоцитарное число	Количество активных нейтрофилов (x 10 ⁹ /л)
Контроль I (вода д/инъекции)	60,13 ± 1,73	5,08 ± 0,24	1,75 ± 0,23
Контроль II (ЛПС)	74,88 ± 1,83***	7,34 ± 0,28***	5,55 ± 0,36*
VMA–13–03 + ЛПС	57,00 ± 1,73##	4,84 ± 0,36##	1,80 ± 0,28##
VMA–13–04 + ЛПС	58,63 ± 1,51#	4,66 ± 0,26###	2,14 ± 0,46###
Метилурацил + ЛПС	56,38 ± 1,62###	5,45 ± 0,30##	1,58 ± 0,11###

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + вода; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к показателям группы контроль + ЛПС

ЛПС в дозе 100 мкг/кг приводил к статистически значимому повышению основных показателей по сравнению с контролем I. Так, фагоцитарный индекс увеличивался на 25 % ($p_1 < 0,05$), фагоцитарное число на 44 % ($p_1 < 0,05$) и практически в 3 раза ($p_1 < 0,05$) – количество активных нейтрофилов.

Под влиянием субстанции VMA–13–03 на фоне иммунного стресса относительно контроля II отмечено снижение процентного соотношения клеток, которые вступили в реакцию фагоцитоза и фагоцитарного числа на 24 % ($p_2 < 0,01$) и 34 % ($p_2 < 0,01$) соответственно. По сравнению с интактной контрольной группой было выявлено, что фагоцитарный индекс и фагоцитарное число не достигли фоновых значений, тогда как количество активных нейтрофилов превысило значение контрольной группы.

Соединение VMA–13–04 по сравнению с иммуностимулированной группой животных вызвало снижение показателей: фагоцитарного индекса на 22 % ($p_2 < 0,05$), фагоцитарного числа на 37 % ($p_2 < 0,01$), а уровень абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов в 2,6 раза ($p_2 < 0,001$). По сравнению с контрольной группой животных, получавших воду для инъекций, было выявлено, что изучаемая субстанция не приводит к увеличению

фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа до уровня контрольных значений, тогда как количество активных нейтрофилов превысило значение контрольной группы на 22 %.

Метилурацил способствовал достоверному изменению исследуемых показателей по отношению к контролю II, при этом фагоцитарный индекс и фагоцитарное число уменьшились на 25 % ($p_2 < 0,01$), тогда как количество активных нейтрофилов снизилось в 3,5 раза ($p_2 < 0,001$). По отношению к контролю I было отмечено превышение фагоцитарного числа, при этом показатели фагоцитарного индекса и активных нейтрофилов не достигли фоновых значений.

Таким образом, введение хиназолиновых производных вызывало иммунокорригирующее влияние на макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета, проявляющееся в устранении явлений гиперреактивности, возникших на фоне экспериментального липополисахаридного иммунного стресса.

ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ХИНАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

6.1. Изучение противомикробной активности хиназолиновых производных *in vitro*

Многие авторы отмечают остроту проблемы возникновения инфекционно-воспалительных процессов на фоне нарушений иммунологической резистентности организма, в связи с чем создание высокоэффективных препаратов, сочетающих в себе противомикробные свойства с иммунокорригирующими эффектами является актуальной задачей современной фармакологии. В последние годы наблюдается изменение этиологической структуры инфекционной патологии, а именно – повышение удельного веса условно-патогенных микроорганизмов, в том числе и в составе микст-культур, что определяет клинический полиморфизм, трудности диагностики и увеличение вирулентного потенциала возбудителя в целом. Кроме того, отмечается нарастание возникновения резистентности микроорганизмов к антибиотикам, появление их внутрибольничных штаммов, что в результате приводит к развитию бактериальных инфекций, плохо поддающихся лечению. Наряду с общеизвестными нозокомиальными возбудителями *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, в настоящее время отмечается тенденция к более частому обнаружению в посевах биоматериалов пациентов возбудителей, которые до недавнего времени считались малопатогенными: *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella oxytoca*. Исследованиями последних лет доказано, что именно перечисленные микроорганизмы способны вызывать внутрибольничные инфекции, требующие мощной антибиотикотерапии, способствующей снижению резистентности организма и значительному ухудшению течения заболевания. Установлено, что *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella oxytoca* являются причиной инфекций дыхательной, мочевыделительной, пищеварительной, нервной систем, а также раневой и хирургической инфекции, как правило, у иммуноскомпрометированных пациентов.

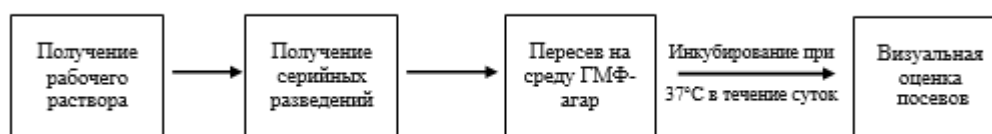
Изучение противомикробной активности хиназолиновых производных VMA–13–03 и VMA–13–04 проводили в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* и *Acinetobacter baumannii*, используя метод серийных разведений, который заключается в приготовлении последовательных разведений исследуемых субстанций в МПБ с внесенными микробными культурами с последующим пересевом на агар. При определении чувствительности микроорганизмов к исследуемым субстанциям оценивали отсутствие роста (ОР), наличие характерного (ХР) и нехарактерного роста (НХР) при 100 % засеваемости питательной среды. Признаками характерного роста для штаммов *Staphylococcus aureus* являлись колонии круглые, выпуклые, непрозрачные, с гладкой, блестящей поверхностью; для штаммов *Klebsiella pneumonia* – крупные, выпуклые, слизистые, сливающиеся колонии; для *Citrobacter freundii* – округлые выпуклые колонии под цвет среды, с розоватым оттенком и слабым блеском; для штаммов *Acinetobacter baumannii* – глянцевые колонии в цвет агара, в виде «росы»; для штаммов *Klebsiella oxytoca* – крупные, слизистые малиновые колонии с металлическим блеском. Препаратом сравнения выступала пипемидовая кислота, являющаяся производным пириимидина с доказанной противомикробной активностью.

В качестве контроля использовали пробирки, содержащие МПБ с внесенными микроорганизмами (положительный контроль) и контрольные ряды серийных разведений препарата сравнения – пипемидовой кислоты. Контрольные группы формировали из культур при 100 % ХР.

Наименьшие концентрации исследуемых субстанций VMA–13–03 и VMA–13–04, при которых определялось подавление микробного роста, считали минимальной подавляющей концентрацией (МПК).

Процесс определения противомикробной активности хиназолиновых производных в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* и *Acinetobacter baumannii* показан на схеме 7.

Схема 7 – Изучение противомикробной активности хиназолиновых производных



Результаты изучения противомикробной активности препарата сравнения – пипемидовой кислоты – относительно тест-штаммов методом серийных разведений показаны в таблице 9.

Таблица 9 – Противомикробная активность пипемидовой кислоты

Экспериментальные группы; разведения с различными концентрациями, мкг/мл	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Контроль положительный	++++	++++	++++	++++	++++
128	–	–	++	+++	++
64	++	++	+++	+++	++++
32	+++	+++	++++	+++	++++
16	+++	+++	++++	+++	++++
8	+++	+++	++++ HXP	+++	++++
4	+++	+++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP
2	++++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP
1	++++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP
0,5	++++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP
0,25	++++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP

Примечание: «-» – высоко активные разведения – отсутствие ХР; «+» активные разведения – наличие ХР менее 25 % при наличии ХР; «++» разведения средней активности – наличие ХР от 25 до 50 %; «+++» – малоактивные разведения – наличие ХР от 50 до 75 %; «++++» – неактивные разведения – наличие ХР более 75 %

В контроле отмечался 100 % ХР всех штаммов микроорганизмов. Выявлено, что пипемидовая кислота проявляла высокую активность, способствуя полному угнетению роста *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumonia* в разведении 128 мкг/мл, а также среднюю степень активности в отношении *Klebsiella oxytoca* и *Acinetobacter baumannii* в этом же разведении, тогда как в отношении *Citrobacter freundii* пипемидовая кислота не проявляла противомикробной активности. При разведении 64 мкг/мл отмечалась активность средней

степени в отношении *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumonia*, тогда как относительно штаммов *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter baumannii* и *Citrobacter freundii* данное разведение оказалось малоактивно или неактивно. Таким образом, наиболее активное разведение пипемидовой кислоты являлось разведение 128 мкг/мл, которое и использовалось в дальнейших исследованиях.

Результаты изучения противомикробной активности соединения VMA–13–03 относительно тест-штаммов методом серийных разведений представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Противомикробная активность субстанции VMA–13–03

Экспериментальные группы; разведения с различными концентрациями (мкг/мл)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Контроль положительный	++++	++++	++++	++++	++++
Пипемидовая кислота (128)	–	–	++	+++	++
VMA–13–03 (128)	+	++	++++ HXP	++	++++ HXP
VMA–13–03 (64)	++	++	++++ HXP	++	++++ HXP
VMA–13–03 (32)	++	++	++++	+++	++++ HXP
VMA–13–03 (16)	++	++	++++ HXP	+++	++++ HXP
VMA–13–03 (8)	+++	+++	++++ HXP	+++	++++ HXP
VMA–13–03 (4)	+++	+++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP
VMA–13–03 (2)	++++	++++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP
VMA–13–03 (1)	++++	++++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP
VMA–13–03 (0,5)	++++	++++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP
VMA–13–03 (0,25)	++++	++++	++++ HXP	++++ HXP	++++ HXP

Примечание: «-» – высоко активные разведения – отсутствие ХР; «+» активные разведения – наличие ХР менее 25 % при наличии ХР; «++» разведения средней активности – наличие ХР от 25 до 50 %; «+++» – малоактивные разведения – наличие ХР от 50 до 75 %; «++++» – неактивные разведения – наличие ХР более 75 %

Оценка микробного роста в присутствии хиназолинового производного в различных концентрациях показала, что под действием VMA–13–03 отмечается высокая активность в концентрации 128 мкг/мл в отношении *Staphylococcus aureus*, в то время как в концентрациях 64; 32 и 16 мкг/мл – антимикробная активность субстанции средней степени выраженности, при которой наблюдается снижение ХР микроорганизма от 25 до 50 % при 100 % засеваемости питательной среды по сравнению с контролем. Вещество

VMA–13–03 в разведениях 8 и 4 мкг/мл проявляло минимальную активность, тогда как разведения 2; 1; 0,5; и 0,25 мкг/мл являлись неактивными в отношении *Staphylococcus aureus*.

При анализе противомикробной активности VMA–13–03 в отношении *Klebsiella pneumonia* выявлено, что разведения 128; 64; 32 и 16 мкг/мл проявляли активность средней степени выраженности в виде снижения ХР по отношению к контролю. Анализ противомикробного действия субстанции VMA–13–03 в разведениях 8 и 4 мкг/мл показал незначительную активность, а разведения 2; 1; 0,5 и 0,25 мкг/мл не показали антиклебсиеллезной активности.

В отношении *Klebsiella oxytoca* субстанция VMA–13–03 оказалась не активна, что проявлялось в наличии практически 100 % микробного роста как характерного, так и нехарактерного для данного вида микроорганизма.

Противомикробное действие VMA–13–03 в отношении *Citrobacter freundii* проявлялось в виде активности средней выраженности в разведениях 128 и 64 мкг/мл. В разведениях исследуемой субстанции 32; 16 и 8 мкг/мл была отмечена малая противомикробная активность, при которой наблюдался ХР от 50 до 75 % при 100 % засеваемости среды по сравнению с контролем. В разведениях 4; 2; 1; 0,5 и 0,25 мкг/мл не было зафиксировано противомикробной активности изучаемого вещества в отношении *Citrobacter freundii*.

Изучаемая субстанция VMA–13–03 в отношении *Acinetobacter baumannii* не проявляла противомикробной активности, что сопровождалось наличием 100 % ХР.

Результаты изучения противомикробной активности соединения VMA–13–04 относительно тест-штаммов методом серийных разведений представлены в таблице 11.

Хиназолиновое производное VMA–13–04 проявляло активное противомикробное действие в отношении *Staphylococcus aureus* в разведениях 128; 64; 32; 16 и 4 мкг/мл, что сопровождалось снижением характерного роста по сравнению с контролем практически на 50 %. В разведениях 2 и 1 мкг/мл

изучаемая субстанция оказывала незначительную противомикробную активность. В разведениях 0,5 и 0,25 мкг/мл соединение VMA–13–04 не проявляло антистафилококкового эффекта.

Таблица 11 – Противомикробная активность субстанции VMA–13–04

Экспериментальные группы; разведения с различными концентрациями (мкг/мл)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Контроль положительный	++++	++++	++++	++++	++++
Пипемидовая кислота (128)	–	–	++	+++	++
VMA–13–04 (128)	++	++++	++++ НХР	+++ НХР	+++ НХР
VMA–13–04 (64)	++	++++	++++ НХР	+++ НХР	++++ НХР
VMA–13–04 (32)	++	++++	++++ НХР	+++ НХР	++++ НХР
VMA–13–04 (16)	++	++++	++++	+++	++++ НХР
VMA–13–04 (8)	++	++++	++++	+++	++++ НХР
VMA–13–04 (4)	++	++++	++++	++++	++++ НХР
VMA–13–04 (2)	+++	++++	++++	++++	++++ НХР
VMA–13–04 (1)	+++	++++	++++	++++	++++
VMA–13–04 (0,5)	++++	++++	++++ НХР	++++ НХР	++++
VMA–13–04 (0,25)	++++	++++	++++ НХР	++++ НХР	++++

Примечание: «–» – высоко активные разведения – отсутствие ХР; «+» активные разведения – наличие ХР менее 25 % при наличии ХР; «++» разведения средней активности – наличие ХР от 25 до 50 %; «+++» – малоактивные разведения – наличие ХР от 50 до 75 %; «++++» – неактивные разведения – наличие ХР более 75 %

При изучении антиклебсиеллезной активности субстанции VMA–13–04 не было установлено противомикробного действия. В отношении *Citrobacter freundii* также не было выявлено антимикробной активности, что проявлялось в наличии практически 100 % микробного роста.

Изучение противомикробной активности хиназолиновых производных выявило способность оказывать бактериостатический эффект субстанции VMA–13–03 в разведениях в диапазоне от 128 до 16 мкг/мл на штаммы *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumonia*, в разведениях 128 и 64 мкг/мл – на штаммы *Citrobacter freundii*, в то время как соединение VMA–13–04 показало антимикробную активность только на *Staphylococcus aureus* в разведениях в диапазоне от 128 до 4 мкг/мл.

В таблице 12 представлены минимальные подавляющие концентрации хинозолиновых производных VMA-13-03 и VMA-13-04 в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* и *Citrobacter freundii*.

Таблица 12 – Минимальные подавляющие концентрации хинозолиновых производных VMA-13-03 и VMA-13-04

Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Klebsiella pneumonia</i>		<i>Citrobacter freundii</i>	
	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀₋₁₀₀ , мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀₋₁₀₀ , мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀₋₁₀₀ , мкг/мл
VMA-13-03	16	128	16	—	64	—
VMA-13-04	4	—	—	—	—	—

Примечание: МПК₅₀ – подавление роста микробной культуры относительного положительного контроля на 50 % (бактериостатическая активность); МПК₉₀₋₁₀₀ – подавление роста микробной культуры относительного положительного контроля на 90–100 % (бактерицидная активность)

При определении минимальных концентраций соединений, при которых подавлялся рост микробных культур, были получены результаты: субстанция VMA-13-03 оказывала бактерицидную активность в отношении *Staphylococcus aureus* в концентрации 128 мкг/мл, бактериостатическую активность – в концентрации 16 мкг/мл; в отношении *Klebsiella pneumonia* и *Citrobacter freundii* – бактериостатическую активность в концентрациях 16 и 64 мкг/мл соответственно. Субстанция VMA-13-04 оказывала бактериостатическую активность в отношении *Staphylococcus aureus* в концентрации 4 мкг/мл.

Таким образом, хинозолиновые производные оказывают противомикробное действие: VMA-13-03 в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* и *Citrobacter freundii*; VMA-13-04 – в отношении *Staphylococcus aureus*.

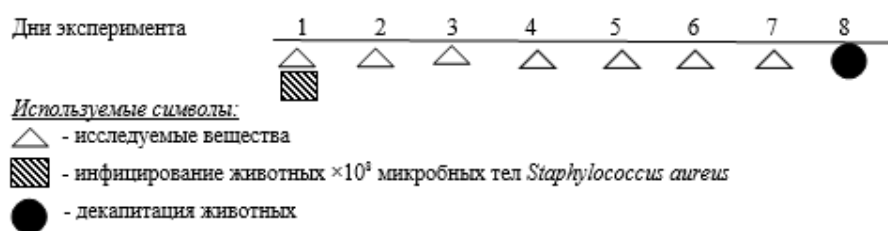
6.2. Изучение притивомикробной активности хинозолиновых производных *in vivo*

Изучение противомикробной активности хинозолиновых производных основано на оценке их терапевтической активности на модели генерализованной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением *Staphylococcus*

aureus в дозе 10^8 микробных тел. Опыты были проведены на мышах обоего пола 5-недельного возраста. Животные были разделены на несколько групп: первая группа (контроль I) – животные, получавшие эквивалентный объем воды для инъекций; вторая группа (контроль II) – инфицированные животные, не получавшие лечения; третья группа – инфицированные животные, получавшие внутривентриально цефтриаксон в дозе 50 мг/кг. Цефтриаксон выбран в связи с доказанной антибактериальной активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов. Опытные группы животных получали в течение 7 дней с первого дня заражения внутривентриально субстанцию VMA–13–03 в дозах 31; 62 и 124 мг/кг и субстанцию VMA–13–04 в дозах 34; 68 и 136 мг/кг. После выведения животных из эксперимента проводили подсчет индекса обсемененности крови и внутренних органов. Высевы микроорганизмов *Staphylococcus aureus* из крови, печени и селезенки проводили на чашки Петри с МПА, после чего инкубировали в течение 18 ч при температуре 37° С. Далее рассчитывали индекс обсемененности, который представляет собой отношение положительных проб посева микроорганизмов ко всем проводимым пробам посева из крови, печени и селезенки.

Забор биоматериала (кровь, селезенка и печень) осуществляли на 8 день после моделирования генерализованной инфекции. Эксперименты проводили по схеме 8.

Схема 8 – Изучение влияния хинолоновых производных на формирование противомикробного иммунитета



Влияние хинолоновых производных на выживаемость лабораторных животных на фоне экспериментальной генерализованной инфекции представлены в таблицах 13 и 14.

Таблица 13 – Влияние субстанции VMA–13–03 на гибель лабораторных животных в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции

Показатель		Экспериментальные группы					
		Контроль I	Контроль – II ($\times 10^8$ микробных тел)	Цефтриаксон (50 мг/кг)	VMA–13–03 (31 мг/кг)	VMA–13–03 (62 мг/кг)	VMA–13–03 (124 мг/кг)
Количество особей		10	10	10	10	10	10
Гибель животных, %	1 день	0		0	0	0	0
	2 день	0	10 %	0	0	0	0
	3 день	0	10 %	0	0	0	0
	4 день	0	20 %	10 %	0	0	0
	5 день	0	10 %	0	0	0	10 %
	6 день	0	10 %	0	0	0	10 %
	7 день	0	10 %	20 %	0	0	0
Выживаемость, %		100 %	30 %	70 %	100 %	100 %	80 %

Таблица 14 – Влияние субстанции VMA–13–04 на гибель лабораторных животных в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции

Показатель		Экспериментальные группы					
		Контроль I	Контроль – II ($\times 10^8$ микробных тел)	Цефтриаксон (50 мг/кг)	VMA–13–04 (34 мг/кг)	VMA–13–04 (68 мг/кг)	VMA–13–04 (136 мг/кг)
Количество мышей		10	10	10	10	10	10
Гибель животных, %	1 день	0	0	0	0	0	0
	2 день	0	10 %	0	0	0	0
	3 день	0	10 %	0	0	0	0
	4 день	0	20 %	10 %	0	0	10 %
	5 день	0	10 %	0	0	0	0
	6 день	0	10 %	0	0	0	20 %
	7 день	0	10 %	20 %	0	0	10 %
Выживаемость, %		100 %	30 %	70 %	100 %	100 %	60 %

Моделирование генерализованной инфекции привело к развитию инфекционной патологии, в результате которой наблюдалась 70 % гибель животных в контроле II. В группе мышей, получавших цефтриаксон для лечения развившейся инфекционной патологии, наблюдалась 30-процентная гибель животных. При введении субстанции VMA–13–03 в дозах 31 и 62 мг/кг

на 7 день выживали 100 % животных, что полностью сопоставимо с показателями контроля I и на 30 % превышает значения в группе мышей, получавших цефтриаксон. При введении соединения в дозе 124 мг/кг отмечалась 20 % гибель животных. Гибель крыс, вероятно, связана со снижением активности субстанции при повышении дозы, что было установлено при изучении иммуностропной активности хиназолиновых производных пиримидина.

Субстанция VMA–13–04, вводимая в дозе 34 и 68 мг/кг, способствовала 100 % выживаемости лабораторных животных с генерализованной инфекцией. При введении исследуемого соединения в дозе 136 мг/кг отмечалась 40 % гибель животных.

Таким образом, хиназолиновые производные VMA–13–03 и VMA–13–04 способствовали снижению летальности лабораторных животных с генерализованной стафилококковой инфекцией, что наиболее выражено в дозах 1/10 и 1/5 от Мг.

Следующим разделом эксперимента являлось изучение обсемененности *Staphylococcus aureus* внутренних органов (печени, селезенки) и крови (табл. 15 и 16).

Таблица 15 – Влияние субстанции VMA–13–03 на обсемененность *Staphylococcus aureus* в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции

Экспериментальные группы	Номер особи	Печень	Селезенка	Кровь
Контроль I (вода/инъекций)	1–10	ОР	ОР	ОР
Контроль – II ($\times 10^8$ микробных тел)	1–2	ХР	ХР	ХР
Цефтриаксон (50 мг/кг)	1–5	ОР	ОР	ОР
	6	ХР	ХР	ОР
	7	ХР	ОР	ОР
VMA–13–03 (31 мг/кг)	1–10	ОР	ОР	ОР
VMA–13–03 (62 мг/кг)	1–10	ОР	ОР	ОР
VMA–13–03 (124 г/кг)	1–6	ОР	ОР	ОР
	7	ХР	ХР	ОР
	8	ХР	ОР	ОР

В контрольной группе неинфицированных животных, получавших воду для инъекций, не наблюдалось роста *Staphylococcus aureus* как во внутренних органах, так и в крови. В группе инфицированных животных отмечался характерный рост микроорганизмов во внутренних органах и крови. В группе

мышей, получавших препарат сравнения, отмечалось наличие ХР только во внутренних органах отдельных животных.

В экспериментальных группах мышей, которым вводили субстанцию VMA–13–03 в дозах 31 и 62 мг/кг, не было отмечено роста *Staphylococcus aureus*. При введении изучаемого соединения в дозе 124 мг/кг было зафиксировано наличие ХР в печени и селезенке у двух особей, что также связано с уменьшением активности данного соединения на возрастающей дозе.

В группах животных, получавших субстанции VMA–13–04 в дозах 34 и 68 мг/кг, ХР *Staphylococcus aureus* не наблюдался. При введении изучаемого соединения в дозе 136 мг/кг было отмечено наличие ХР у двух особей в печени.

Таблица 16. Влияние субстанции VMA–13–04 на обсемененность *Staphylococcus aureus* в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции

Экспериментальные группы	Номер особи	Печень	Селезенка	Кровь
Контроль I (вода/инъекций)	1–10	ОР	ОР	ОР
Контроль – II ($\times 10^8$ микробных тел)	1–2	ХР	ХР	ХР
Цефтриаксон (50 мг/кг)	1–5	ОР	ОР	ОР
	6	ХР	ХР	ОР
	7	ХР	ОР	ОР
VMA–13–04 (34 мг/кг)	1–10	ОР	ОР	ОР
VMA–13–04 (68 мг/кг)	1–10	ОР	ОР	ОР
VMA–13–04 (136 мг/кг)	1–4	ОР	ОР	ОР
	5	ХР	ОР	ОР
	6	ХР	ОР	ОР

В таблице 17 представлены результаты определения индекса обсемененности внутренних органов и крови животных в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции на фоне введения изучаемых субстанций VMA–13–03 и VMA–13–04.

Заражение экспериментальных крыс внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus* привело к статистически значимому росту индекса обсемененности печени, селезенки и крови по сравнению со здоровой группой животных.

При введении хиназолинового производного VMA–13–03 в дозах 31 и 62 мг/кг на фоне генерализованной стафилококковой инфекции наблюдалось статистически значимое снижение индекса обсемененности крови и внутрен-

них органов по сравнению с инфицированной группой животных, в результате чего отмечалось снижение показателей обсемененности по отношению к таковым у здоровых особей. Изучаемая субстанция в дозе 124 мг/кг вызывала также снижение индекса обсемененности печени и селезенки по сравнению с контролем II практически в 32 раза ($p_2 < 0,001$) и в 66 раз ($p_2 < 0,001$) соответственно, однако достижения показателей индекса обсемененности контроля I не наблюдалось.

Таблица 17 – Влияние хиназолиновых производных на индекс обсемененности крови и внутренних органов в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции

Экспериментальные группы	Печень	Селезенка	Кровь
Контроль I (вода/инъекций)	0	0	0
Контроль – II ($\times 10^8$ микробных тел)	$1,0 \pm 0,108^{***}$	$1,0 \pm 0,108^{***}$	$1,0 \pm 0,108^{***}$
Цефтриаксон (50 мг/кг)	$0,04 \pm 0,015^{###}$	$0,018 \pm 0,014^{###}$	0
VMA–13–03 (31 мг/кг)	0	0	0
VMA–13–03 (62 мг/кг)	0	0	0
VMA–13–03 (124 мг/кг)	$0,031 \pm 0,013^{*,###}$	$0,015 \pm 0,013^{###}$	0
VMA–13–04 (34 мг/кг)	0	0	0
VMA–13–04 (68 мг/кг)	0	0	0
VMA–13–04 (136 мг/кг)	$0,055 \pm 0,018^{*,###}$	0	0

Примечание: * и # – $p < 0,05$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II; ** и ## – $p < 0,01$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II; *** и ### – $p < 0,001$ по отношению к показателям группы контроля I и контроля II

Производное хиназолина VMA–13–04 в дозах 34 и 68 мг/кг (индекс обсемененности крови и внутренних органов равен нулю, как и у контрольной группы здоровых животных). При введении субстанции VMA–13–04 в дозе 134 мг/кг не наблюдалось характерного роста *Staphylococcus aureus* в селезенке и крови, а индекс обсемененности печени статистически значимо снизился по сравнению с контролем II в 18 раз ($p_2 < 0,001$).

Наблюдаемое снижение индексов обсемененности внутренних органов на фоне введения хиназолиновых производных было сопоставимо с активностью препарата сравнения – цефтриаксоном. Цефтриаксон способствовал снижению индекса обсемененности крови до уровня группы интактных животных, а печени и селезенки – статистически значимо снизился в 25 ($p_2 < 0,001$) и 55 раз ($p_2 < 0,001$) соответственно.

Таким образом, производные хиназолина VMA-13-03 и VMA-13-04 способствуют формированию противомикробного иммунитета и оказывают выраженное противоинфекционное действие антибактериальной направленности в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus*, сравнимое с препаратом сравнения – цефтриаксоном, что наиболее выражено в дозах 1/10 и 1/5 от Mr.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сегодня в условиях неблагоприятной экологической обстановки, постоянного стрессорного воздействия и роста иммунопатологических состояний поддержание гомеостаза требует к себе более детального и глубокого подхода, в том числе и коррекции патологических изменений иммунной системы, возникающих при заболеваниях различной как инфекционной, так и соматической этиологии (Инжутова А.И., Филиппова С.А., Ларионов А.А. и др., 2012; Gomes A., Sengupta J., Datta P. et al., 2016).

Доказана роль иммунной системы в регуляции всех систем организма, что напрямую связано со способностью иммунокомпетентных клеток синтезировать различные эндогенные соединения – нейропептиды, нейромодуляторы, гормоны и др. Известно, что и многие клетки неиммунной системы способны синтезировать ряд иммуномедиаторов. Вышеперечисленное позволяет рассматривать нарушения иммунных процессов как этиологический фактор развития широкого круга заболеваний (Литвицкий П.Ф., 2007; Floros T., Tarhini A.A., 2015; Totsch S.K., Sorge R.E., 2017). Установлена главенствующая роль патологических иммунных изменений в развитии нервно-психических (депрессивные состояния, нейродегенеративные заболевания) (Охтова Ф.Р., 2014; Bossù P., Salani F., Ciaramella A. et al., 2018), кардиоваскулярных (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, васкулиты, миокардиты) (Chen B., Frangogiannis N.G., 2017; Bracamonte-Baran W., Čiháková D., 2017; Fanola C.L., Morrow D.A., Cannon C.P. et al., 2017), эндокринных (сахарный диабет, гипо- и гипертиреозы) (Wada J., Makino H., 2016; Gordienko A.I., Beloglazov V.A., Kubyshkin A.V., 2016), дерматологических (атопический дерматит, экземы, псориаз) (Юдина С.М., Тарабрина О.В., Иванова И.А. и др., 2018; Уджуху В.Ю., Шарова Н.М., Короткий Н.Г. и др., 2018), гинекологических (аднексит, миома, бесплодие) (Савченко А.А., Каспаров Э.В., Арутюнян С.С. и др., 2016; Курманова А.М., Дзоз Л.С., Мамедалиева Н.М. и др.,

2017) и других заболеваний. В связи с этим оправдана необходимость применения иммуномодулирующих препаратов с целью коррекции нарушений иммунной системы, а также повышения эффективности фармакотерапии заболеваний различной этиологии.

Сегодня на рынке присутствует большое количество иммуотропных препаратов. Было предпринято несколько попыток их классификации, однако ни одна из них в полной мере не обеспечивала полную клиническую характеристику средств иммуотропной направленности. Последняя классификация, предложенная Р.И. Сепиашвили, основана на комплексном подходе разделения препаратов по характеру действия на функциональную систему иммунного гомеостаза, по природе происхождения и по механизму действия на иммунную систему (Сепиашвили Р.И., 2015).

Несмотря на широкий ассортимент иммуномодуляторов, возрастает необходимость разработки, изучения и внедрения новых безопасных и эффективных иммуотропных лекарственных препаратов, применение которых в медицине возможно только после тщательного экспериментального изучения путем моделирования иммунологического процесса в норме и при патологии с последующим выявлением их воздействия на различные звенья иммуногенеза (Raje N., Dinakar C., 2015; Yazdanbakhsh K., 2016; Norris G.T., Kipnis J., 2018).

Интерес представляет группа синтетических иммуномодуляторов, представляющая собой производные пиримидина – нуклеотидного соединения, входящего в состав нуклеиновых кислот, обеспечивающих синтез белков. Кроме того, нуклеотиды являются структурными компонентами коферментных систем, которые влияют на метаболические процессы, что и обеспечивает их широкое фармакологическое действие: антиоксидантное, гемостимулирующее, противовоспалительное, антимикробное (Сепиашвили Р.И., 2015; Morandi F., Horenstein A.L., Rizzo R. et al., 2018).

В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение фармакологической активности новых конденсированных соединений, представляющих собой алкилированные производные хиназолин-4(3H)-она галогенметилкетонами и сложные эфиры, синтезированные химиками Волгоградского государственного медицинского университета под руководством профессора А.А. Озерова. Доказано, что производные хиназолина являются новыми соединениями, обладающими широким спектром фармакологической активности, поэтому изучение влияния данных веществ на состояние иммунной системы является перспективным направлением.

На первом этапе данного исследования было проведено скрининговое изучение иммуотропной активности новых производных хиназолина и препарата сравнения – метилурацила – путем оценки влияния их на массу и точность иммунокомпетентных органов. При выборе методов исследования за основу взято руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под редакцией А.Н. Миронова (2012).

Принимая во внимание тот факт, что хиназолины являются производными природного нуклеотида – пиримидина, играющего важную роль во всех физиологических процессах организма, в том числе и в иммунной регуляции, существует вероятность того, что данные соединения могут влиять на иммунный статус организма. Поэтому было решено изучить иммуотропные свойства на модели циклофосфамидной иммунодепрессии, позволяющей оценить иммуотропные свойства изучаемых субстанций в условиях тотальной иммунной недостаточности (Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др., 2013).

Выполненное исследование показало, что в условиях иммунной депрессии, индуцированной введением циклофосфамида, все изучаемые вещества оказывают иммуностимулирующее действие различной степени выраженности, позволяющие в той или иной мере восстанавливать количество ядродержащих клеток тимуса и селезенки. Установлено, что статистически значимые изменения со стороны количества ядродержащих клеток селезенки по

сравнению с контрольной группой с индуцированной иммунодепрессией вызывают соединения с химическими формулами: 3-(2-Оксопропил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-01), 3-(2-Фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-02), 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03), 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04), 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]-6-бромхиназолин-4(3H)-он (VMA-13-06), 3-(2-Трет.-бутил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-11), 3-(2-Изопропилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-12). На количество клеток тимуса наиболее выраженное влияние оказывают: 3-(2-Оксопропил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-01), 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03), 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04), 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-13) и 3-[2-[(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-14). Данные изменения были сопоставимы с изменениями, вызванными препаратом сравнения – метилурацилом. Установлено, что наиболее выраженный иммуностимулирующий эффект на пролиферативные процессы иммунных органов оказывают хиназолиновое производное ряда кетонов с нафтильным заместителем боковой цепи (VMA-13-04) и сложноэфирное соединение с бензильным радикалом (VMA-13-03).

Первичное изучение иммуотропных свойств производных хиназолина выполнено в эквимольных дозах, взятых в 1/10 от молекулярной массы. Однако изучение активности в одной дозе не дает полного представления о выраженности действия, так как одно соединение в разных дозах способно вызывать и иммуностимулирующий, и иммунодепрессивный эффект. Поэтому с целью детализации направленности и выраженности иммуномодулирующего действия наиболее активных соединений следующий раздел данного исследования был посвящен изучению зависимости иммуотропной активности от вводимой дозы производных хиназолина VMA-13-03 и VMA-13-04 на фоне экспериментальной иммунодепрессии и стимулируемого иммунного

ответа. При выборе дозы руководствовались результатами скрининговых исследований, где дозы субстанций составляли 1/10 Мг, с последующим двукратным уменьшением и увеличением известной дозы: 1/20, 1/10, 1/5, 1/2 от Мг. Таким образом, для субстанции VMA–13–03 выбраны дозы 15,5; 31; 62 и 124 мг/кг; для VMA–13–04 – 17; 34; 68 и 134 мг/кг.

Анализируя результаты изучения массы и клеточности тимуса и селезенки, а также результаты общих иммунофармакологических тестов, установили, что наиболее выраженное иммуномодулирующее действие изучаемые хиназолиновые производные оказывали в дозах 1/10 и 1/5 от Мг.

Выявлено, что субстанция VMA–13–03 в дозе 31 мг/кг оказывает наиболее выраженный иммунотропный эффект, при этом изучаемые показатели органомерических тестов, РГЗТ и РПГА превышают контрольные значения как иммуносупрессированной, так и интактной группы животных, что свидетельствует об иммуностимулирующей активности пиримидинового производного в дозе 1/10 от Мг. При введении VMA–13–03 в дозах 31; 62 и 124 мг/кг наблюдались изменения той же направленности, но менее выраженные по сравнению с дозой 31 мг/кг.

Практически идентичные дозозависимые изменения наблюдаются при введении хиназолинового производного VMA–13–04. Вещество в дозах $17 \text{ мг/кг} < 34 \text{ мг/кг} \leq 68 \text{ мг/кг} > 136 \text{ мг/кг}$ стимулировало иммунопролиферативные процессы в селезенке и тимусе, но только в дозах 34 и 68 мг/кг отмечалось статистически значимое увеличение индекса РГЗТ относительно контрольных групп животных. Анализ дозозависимых изменений со стороны первичного иммунного ответа животных на ЭБ показал, что стимулирование продукции антител более выражено под воздействием VMA–13–04 в дозах 34 и 136 мг/кг, тогда как в дозах 17 и 68 мг/кг стимулирующее действие на гуморальное звено иммунитета было выражено меньше. Результаты, полученные в ходе данного этапа экспериментального исследования, согласуются с работами, демонстрирующими наличие дозозависимых иммунотропных

эффектов, вектор которых у соединений различного химического строения отличается. Так, установлено, что повышение дозы 5-оксипиримидина СНК-411 приводит к более выраженным стимулирующим изменениям со стороны клеточного и гуморального иммунитета (Кузнецова О.С, Таллерова А.В., Никитин С.В. и др., 2015). В свою очередь, изучение дозозависимых иммунотропных свойств производных дигидропиримидина с лабораторными шифрами PDM-GABA и PDE-GABA показало, что наиболее выраженный иммунокорректирующий эффект проявляется в небольших дозах и по мере увеличения дозы субстанций отмечается угнетение иммунотропной активности (Гражданцева Н.Н., Самотруева М.А., Тюренок И.Н. и др., 2010). Таким образом, можно предположить, что выбор наиболее активной дозы хиназолиновых производных пиримидина, обеспечивающий наиболее выраженный иммунотропный эффект, определяется особенностью химической структуры, а именно – наличием функционально-активных радикалов в β -положении.

Нарушения иммунного статуса могут носить как первичный, так и вторичный характер, что определяет необходимость оценки профилактического и терапевтического воздействия иммуномодуляторов на различные звенья иммуногенеза. Поэтому следующий раздел исследования посвящен изучению иммунотропного действия хиназолиновых производных VMA-13-03 и VMA-13-04 относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии. Полученные результаты показали, что изучаемые хиназолиновые производные оказывают и профилактическое, и лечебное иммунотропное действие. Доказано, что введение VMA-13-03 животным после иммунизации оказывает наиболее выраженное иммунотропное воздействие. При введении VMA-13-04 отмечены практически идентичные изменения с VMA-13-03, свидетельствующие о том, что данные субстанции способствуют устранению развивающихся нарушений в условиях экспериментальной иммунодепрессии. В связи с отсутствием в научной литературе работ, посвященных изучению иммунологических изменений под воздействием производных пиримидина в

различные сроки индукции экспериментальной иммунодепрессии, данный раздел исследования может явиться отправной точкой для дальнейшего изучения зарегистрированных и вновь синтезированных пиримидиновых аналогов с позиций реализации иммунотерапевтического и/или иммунопрофилактического действия. В качестве примера можно рассмотреть производные нуклеозидов пуринового ряда, которые, как и пиримидиновые соединения, оказывают непосредственное влияние на синтез нуклеиновых кислот, проявляя стимулирующее влияние на иммунные процессы как в индуктивную, так и в пролиферативную фазы иммуногенеза.

В настоящее время приоритет отдается изучению иммунофармакологических свойств новых препаратов с учетом роста, выраженности и направленности иммунной патологии (Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л. и др., 2010; Филина И.С., 2016). Сегодня в структуре заболеваемости одно из первых мест занимает аутоиммунная патология, лежащая в основе многих патологических процессов (сахарный диабет, тиреоидит, гепатит, нефрит и др.). Установлено, что этиопатогенетическими факторами, способствующими развитию аутоиммунных заболеваний, выступают нарушения механизмов иммунного регулирования, приводящие к гиперреактивности иммунной системы (Verbsky J.W., Chatila T.A., 2013; Козлов В.А., 2016). Следующий этап исследования посвящен изучению иммуотропных свойств хиназолиновых производных в условиях экспериментального моделирования состояния гиперреактивности иммунной системы, сформированного при остром липополисахаридном иммунном стрессе. Выявлено, что соединения VMA-13-03 и VMA-13-04 в условиях активации всех звеньев иммунитета приводят к коррекции пролиферативных процессов в иммунокомпетентных органах, а также процессов антителообразования и клеточных иммунных реакций; при этом активность изучаемых соединений превосходит активность препарата сравнения – метилурацила. Наиболее выраженное иммунокорригирующее действие оказывает соединение VMA-13-04. Вероятнее всего,

данные изменения связаны со способностью хиназолиновых производных индуцировать противовоспалительный эффект, то есть снижать продукцию провоспалительных цитокинов и повышать содержание противовоспалительных цитокинов, что приводит к подавлению клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа в условиях гиперреактивности иммунного стресса.

Неоспорим тот факт, что кроветворная и иммунная системы обладают общностью происхождения и функционируют в тесной взаимосвязи, обеспечивая тем самым постоянство внутренней среды. Доказано, что у клеток данных систем одно родоначальное звено – стволовые клетки костного мозга, что объясняет появление изменения числа и соотношения форменных элементов крови при иммунных нарушениях (Морозова О.В., 2015). В связи с этим определение количества лейкоцитов и анализ лейкоцитарной формулы являются необходимыми при изучении иммуотропной активности новых субстанций (Höfer T., Barile M., Flossdorf M., 2016). Поэтому один из разделов данного диссертационного исследования посвящен изучению влияния хиназолиновых производных на показатели белой крови в условиях экспериментальной иммунной депрессии и острого липополисахаридного иммунного стресса. Выявлено, что субстанции VMA-13-03 и VMA-13-04 проявляют гемопоззмодулирующее действие на фоне введения ЦФА и ЛПС. При внутрибрюшинном введении VMA-13-03 на фоне индуцированных патологических нарушений иммунной системы наблюдается восстановление показателей белой крови лабораторных животных, проявляющееся в снижении процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов в условиях ЦФА-индуцированного нейтрофилеза. Субстанция VMA-13-04 в тех же условиях вызывала восстановление соотношения лейкоцитов, проявляющееся в снижении процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов. В ходе эксперимента установлено: под действием изучаемых хиназолиновых производных на фоне иммунной депрессии увеличивается количество лимфоцитов, что свидетельствует о восстановлении процессов костномозгового кроветворения.

Известно, что иммунная патология вызывает изменение функциональной активности нейтрофилов, проявляющееся в виде как снижения, так и патологического усиления их фагоцитарной активности. Типичным проявлением снижения фагоцитоза является склонность к затяжному течению и хронизации заболеваний, которые проявляются в часто повторяющихся грибковых и бактериальных процессах, их причиной становится не только патогенная, но и условно-патогенная флора. В свою очередь, патологическая активация фагоцитоза также становится причиной развития серьезных заболеваний (склеродермия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и т.д.), в этиопатогенезе которых основная роль отводится аутоагрессии против здоровых тканей организма. В связи с этим изучение фагоцитарной активности нейтрофилов в условиях экспериментальных иммунодепрессии и иммунного стресса является актуальным и необходимым для детального изучения иммунотропной активности лекарственных препаратов. Анализ результатов исследования, посвященного изучению влияния хиназолиновых производных VMA-13-03 и VMA-13-04 на фагоцитарную активность нейтрофилов, позволил выявить активацию интенсивности фагоцитоза в условиях циклофосфановой иммунодепрессии. Переваривающая способность лейкоцитов под воздействием изучаемых соединений возросла по сравнению с иммуносупрессированной группой животных, при этом соединение VMA-13-03 способствовало увеличению фагоцитарного индекса по отношению к интактно-му контролю, проявляя тем самым стимулирующую активность. Введение хиназолиновых производных вызвало увеличение и фагоцитарного числа, и количества активных нейтрофилов, статистически значимо превосходившее уровень этого показателя у иммуносупрессированной группы животных. В связи с этим можно судить о корригирующем воздействии хиназолиновых производных на макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета. В условиях иммунного липополисахаридного стресса отмечено снижение показателей ниже уровня как в иммунострессированной, так и в интактной группах жи-

вотных, что свидетельствует об иммунокорригирующем влиянии на фагоцитарную активность, проявляющуюся в устранении явлений гиперреактивности. Представленные результаты сопоставимы с показателями, полученными при исследовании других производных пиримидина. Сравнительный анализ изучения фагоцитарных процессов метилурацила показал его иммунокорригирующую способность, проявляющуюся в повышении фагоцитарной активности лейкоцитов на фоне иммунной депрессии. Исследования влияния оксиметилурацила на количество и функциональное состояние нейтрофилов доказало его корригирующее воздействие, обнаруживающееся в увеличении количества активных макрофагов и стимулировании поглотительной способности нейтрофилов (Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Плечев В.В., 2007; Измайлова А.Х., Шакирова Д.Х., Измайлов А.Г., 2013).

Анализируя полученные результаты, можно предположить, что иммунотропная активность хиназолиновых производных реализуется за счет их сходства с эндогенными регуляторными пептидами, что приводит к активации внутриклеточных ферментных систем, а именно – аденилатциклазы с последующим накоплением цАМФ в клетке, и активации синтеза нуклеиновых кислот и стимуляции метаболических процессов, пролиферации и дифференцировки клеток. Наиболее ярко этот эффект проявляется в активно делящихся иммункомпетентных клетках, что влечет за собой повышение функциональной активности различных классов лейкоцитов и стимуляции фагоцитоза (Алехин Е.К., Лазарева Д.Н., Сибиряк С.В., 1993). Кроме того, доказанное адренергическое влияние производных пиримидина обеспечивает активацию фагоцитирующих клеток, а также стимуляцию процессов антителообразования, что наиболее выражено в условиях иммунодепрессии (Николаев Н.А., 2007).

Как известно, протективная роль иммунной системы при инфекционных заболеваниях заключается в стимулировании клеточного и гуморального звеньев, реализующемся за счет взаимодействия различных классов В- и Т-лимфоцитов. Однако при подобных заболеваниях влияние самого инфекци-

онного агента и применение антибактериальных средств приводит к развитию иммуносупрессивных нарушений. Поэтому актуальной остается задача разработки лекарственных средств, воздействующих на инфекционный агент и оказывающих иммуномодулирующее действие (Фрейдлин И.С., 2011; Сефербеков Г.А., 2014). Известно, что производные пиримидина, в том числе и хиназолиновые, способны оказывать широкое антимикробное действие, реализующееся в виде как бактерицидного, так и бактериостатического механизма (Serpì M., Ferrari V., Pertusati F., 2016; Yssel A.E.J., Vanderleyden J., Steenackers H.P., 2017). В связи с этим следующий раздел работы был посвящен изучению противомикробной активности хиназолиновых производных в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella oxytoca*. Исследование позволило выявить наличие выраженной бактерицидной активности хиназолинового производного VMA–13–03 в отношении *Staphylococcus aureus* в разведении от 16 до 128 мкг/мл; бактериостатическую активность показало в отношении *Klebsiella pneumonia* и *Citrobacterfreundii* в концентрациях 16 и 64 мкг/мл соответственно. Исследуемое соединение VMA–13–04 проявило бактериостатическую активность в отношении *Staphylococcus aureus* в разведении от 4 до 128 мкг/мл. Полученные результаты имеют сходство с результатами исследования противомикробной активности производных пиримидина. Доказано, что пипемидовая кислота, сульфадиметоксин, кристафон оказывают противомикробное действие в отношении *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumonia*, а также *Citrobacterfreundii* (Рыжова Е.С., Пантелеев Д.А., Волков А.А. и др., 2011; Ходош Э.М., 2012; Двояшкина Ю.И., Гирка В.Д., 2015).

Несмотря на наличие доказанной противомикробной активности хиназолиновых производных в отношении *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumonia*, а также *Citrobacterfreundii*, необходимо изучить влияние данных субстанций на выживаемость лабораторных животных в условиях генерализованной инфекции, так как данный вид патологии протекает на фоне то-

тальной иммунной и мультиорганной недостаточности. Поэтому следующий этап исследования был посвящен изучению влияния хиназолиновых производных с лабораторными шифрами VMA-13-03 и VMA-13-04 на выживаемость мышей в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением летальной дозы *Staphylococcus aureus*, и формирование противомикробного иммунитета. Выявлено, что изучаемые субстанции способствуют снижению летальности лабораторных животных с генерализованной стафилококковой инфекцией и обсемененности внутренних органов и крови, что наиболее выражено в дозах 1/10 и 1/5 от Мг. Результаты представленных исследований сопоставимы с данными, полученными в ходе изучения противомикробной активности 2,4-диамино-6-гидроксипиримидина, применяемого в виде аппликаций и способствующего снижению обсемененности *Staphylococcus aureus* десен крыс (Анисимов В.Ю., 2016). В связи с отсутствием научных данных, посвященных изучению влияния хиназолиновых соединений на выживаемость животных в условиях генерализованной инфекции, полученные в настоящем исследовании результаты могут явиться предпосылкой для дальнейшего детального изучения противомикробной активности хиназолиновых производных пиримидина.

Принимая во внимание имеющиеся данные о противоинфекционной активности производных пиримидина (Левчук И.П., Костюченко М.В., 2018), можно предположить, что противомикробный эффект хиназолиновых производных может реализовываться двумя способами: первый связан с нарушением синтеза нуклеиновых кислот за счет ингибирования ферментов, участвующих в синтезе фолиевой кислоты в бактериальной клетке; второй – с подавлением бактериальной ДНК-топоизомеразы II, устраняющей гиперспирализацию ДНК в обеих нитях, что приводит к ее деградации и прекращению деления микробных клеток.

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование позволило установить наличие иммунокорригирующего действия бензаннелиро-

ванных соединений из группы хиназолиновых производных VMA–13–03 и VMA–13–04, проявляющегося в восстановлении органомерических показателей иммунокомпетентных органов и показателей клеточных и гуморальных иммунных реакций в условиях иммунодепрессии и острого иммунного стресса. Также установлено наличие противомикробного действия изучаемых соединений в отношении *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus* и *Citrobacter freundii* и способность их влиять на формирование противомикробного иммунитета, что выражается в повышении выживаемости животных в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus* и снижению индекса обсемененности внутренних органов.

С учетом полученных в исследовании результатов можно считать перспективным проведение детальных доклинических испытаний хиназолиновых производных VMA–13–03 и VMA–13–04 с целью их дальнейшего изучения в качестве иммуностропных и противомикробных лекарственных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. В ряду девяти новых хиназолиновых производных, в условиях супрессии иммунной системы выявлены соединения с выраженным иммуностимулирующим действием, которое определили по способности восстанавливать клеточный состав тимуса и селезенки. Наиболее активным оказалось соединение VMA–13–03, содержащее сложноэфирный фрагмент, а также соединение VMA–13–04, содержащее фрагмент ароматического кетона. Эти соединения оказывали дозозависимое имунотропное действие, наиболее выраженное в дозе 31 и 34 мг/кг соответственно, проявляющееся в увеличении количества спленоцитов в 2 ($p < 0,01$) и в 1,9 ($p < 0,01$) раза, тимоцитов в 2 ($p < 0,001$) и в 1,8 ($p < 0,01$) раза соответственно, а также в повышении индекса РГЗТ в 2,3 ($p < 0,001$) и в 2,5 раза ($p < 0,05$), титра антител в 4,3 ($p < 0,001$) и 4 ($p < 0,001$) раза соответственно.

2. Соединения VMA–13–03 и VMA–13–04 при введении их до моделирования иммуносупрессии способствовали повышению количества спленоцитов в 1,4 ($p < 0,01$) и 1,2 ($p < 0,05$) раза, тимоцитов – в 1,5 ($p < 0,01$) и в 1,3 ($p < 0,05$) раза, а также увеличению титра антител в 2,4 ($p < 0,05$) и в 3 ($p < 0,001$) раза соответственно, индекса РГЗТ – в 1,4 ($p < 0,05$) раза. При введении VMA–13–03 и VMA–13–04 после индукции иммуносупрессии наблюдалось увеличение количества спленоцитов в 2 ($p < 0,05$) раза, тимоцитов – в 1,5 ($p < 0,01$) и в 1,4 ($p < 0,05$) раза, а также увеличение титра антител в 2,4 ($p < 0,05$) и в 4 ($p < 0,001$) раза, индекса РГЗТ в 1,5 ($p < 0,05$) и 1,8 ($p < 0,01$) раза соответственно.

3. Соединение VMA–13–03 на фоне острого липополисахаридного иммунного стресса приводило к снижению количества спленоцитов и иммуноцитов в 1,3 ($p < 0,01$) и в 1,6 ($p < 0,001$) раза; индекса РГЗТ и титра РПГА – в 2,2 ($p < 0,01$) и в 1,1 раза по сравнению с животными контрольной группы с активированным иммунитетом. Соединение VMA–13–04 вызывало умень-

шение количества спленоцитов и тимоцитов в 1,6 ($p < 0,001$) и в 2,4 раза ($p < 0,001$); индекса РГЗТ и титра антител в 2,4 раза ($p < 0,001$) и 1,3 раза по сравнению с иммунострессированным контролем.

4. Соединение VMA–13–03 при введении вещества на фоне вызванной циклофосфамидом экспериментальной иммуносупрессии оказывало статистически значимое увеличение фагоцитов, фагоцитарного числа и абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов в 1,6 ($p < 0,001$); 1,5 ($p < 0,001$) и 1,7 раза ($p < 0,05$), а под воздействием VMA–13–04 – в 1,3 ($p < 0,01$); 1,6 ($p < 0,001$) и 1,5 ($p < 0,05$) раза соответственно. В условиях острого иммунного стресса при применении хиназолиновых производных наблюдалось снижение всех перечисленных показателей относительно иммуностимулированного контроля: VMA–13–03 – в 1,2 ($p < 0,01$); 1,3 ($p < 0,01$) и в 3 раза ($p < 0,001$) и VMA–13–04 – в 1,2 ($p < 0,05$); 1,4 ($p < 0,05$) и в 2,6 раза ($p_2 < 0,001$) соответственно. Что свидетельствует об их иммунокорригирующем действии.

5. Хиназолиновые производные оказывали противомикробный эффект, проявлявшийся в подавлении роста штаммов микроорганизмов: VMA–13–03 в разведениях в диапазоне концентраций от 128 до 16 мкг/мл на штаммы *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumonia*, в разведениях 128 и 64 мкг/мл – на штаммы *Citrobacter freundii*, в то время как VMA–13–04 – только на *Staphylococcus aureus* в разведениях в диапазоне концентраций от 128 до 4 мкг/мл.

6. Соединение VMA–13–03 в дозах 31 и 62 мг/кг на фоне генерализованной стафилококковой инфекции способствовало 100 % выживаемости животных; в дозе 124 мг/кг – снижению смертности на 80 % по сравнению с инфицированным контролем; индекс обсемененности крови, печени и селезенки при введении VMA–13–03 в дозах 31 и 62 мг/кг соответствовал индексу группы неинфицированных животных, в дозе 124 мг/кг наблюдалось снижение индекса обсемененности в 32 раза по сравнению с инфицированной

контрольной группой, что свидетельствует о выраженном противоинфекционном действии субстанции.

7. Хиназолиновые производные являются перспективными соединениями для поиска и разработки на их основе новых эффективных иммуномодуляторов, а также противомикробных средств.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Выявленная в ходе проведенных исследований иммуотропная и противомикробная активность хиназолиновых производных определяет целесообразность их более глубокого и детального доклинического изучения с целью их использования в качестве основы для разработки современных эффективных препаратов, оказывающих выраженное иммунокоррегирующее действие, а также средств, способствующих формированию противомикробного иммунитета.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ИР – индекс реакции

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПС – липополисахарид

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МПБ – мясопептонный бульон

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НХР – нехарактерный рост

РГЗТ – реакция гиперчувствительности замедленного типа

ОР – отсутствие роста

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ХР – характерный рост

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦФА – циклофосфамид

ЭБ – эритроциты барана

GM-CSF – колониестимулирующий фактор

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

INF – интерферон

TNF – фактор некроза опухоли

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абакушина, Е. В. Основные свойства и функции НК-клеток человека [Текст] / Е. В. Абакушина, Е. Г. Кузьмина, Е. И. Коваленко // Иммунология. – 2012. – № 4. – С. 220–224.
2. Абдрахимова, Н. А. Иммунологическая концепция развития микробной экземы [Текст] / Н. А. Абдрахимова, Г. Р. Мустафина, З. Р. Хисматуллина, В. Д. Захарченко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 109–118.
3. Абдулкадыров, К. М. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии : обзор литературы и собственные данные [Текст] / К. М. Абдулкадыров, В. А. Шуваев, И. С. Мартынкевич // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 235–247.
4. Агеева, Е. С. Эффекты цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни [Текст] / Е. С. Агеева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 2. – С. 5–8.
5. Александровский, Ю. А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств [Текст] : монография / Ю. А. Александровский, В. П. Чехонин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 249 с.
6. Алехин, Е. К. Иммуотропные свойства лекарственных средств [Текст] / Е. К. Алехин, Д. Н. Лазарева, С. В. Сибиряк. – Уфа : Изд-во БГМИ, 1993. – 208 с.
7. Алтынбеков, С. А. Биоэквивалентность капсулированных форм пипемидовой кислоты у добровольцев [Текст] / С. А. Алтынбеков, Г. А. Джолдыгулов, В. Н. Серяков, Я. М. Будац, О. Э. Курилов, В. П. Жердев // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. – № 2. – С. 30–33.

8. Анисимов, В. Ю. Пародонтопротекторное действие гексафторосиликатов 2-, 3, 4-пиридинуксусной кислоты и 2,4-диамино-6-гидроксипиримидина у крыс [Текст] / В. Ю. Анисимов // Вестник фармации. – 2016. – № 4 (74). – С. 62–67.
9. Арион, В. Я. Тактивин – природный иммунокорректор. Клиническое применение [Текст] / В. Я. Арион, И. В. Зимина, С. Н. Москвина, О. В. Быстрова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 11–26.
10. Артамонова, Е. В. Модификаторы биологических реакций (иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины) в терапии злокачественных опухолей [Текст] / Е. В. Артамонова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 14. – С. 24–37.
11. Бажанова, Е. Д. Циклоферон : механизм действия, функции и применение в клинике [Текст] / Е. Д. Бажанова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 7. – С. 40–44.
12. Бандура, А. Ф. О противовоспалительной активности новых гетерилзамещенных производных 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-она [Текст] / А. Ф. Бандура, Э. Т. Оганесян, И. П. Кодониди, Е. О. Сергеева, Л. А. Саджая, В. С. Сочнев, Д. С. Золотых, И. С. Луговой, А. Ю. Базганов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 9, ч. 6. – С. 1260–1263.
13. Барышникова, Г. А. Дипиридамол в общетерапевтической практике [Текст] / Г. А. Барышникова // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 88–97.
14. Белова, О. В. Иммунологические нарушения при псориазе [Текст] / О. В. Белова // Российский иммунологический журнал. – 2009. – Т. 3 (12), № 2. – С. 121–138.
15. Беляева, И. Г. Иммунный статус у больных артериальной гипертонией различного течения [Текст] / И. Г. Беляева, А. В. Кабилова, Т. Р. Ки-

реев, Р. Ш. Магазов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 35–37.

16. Бережная, Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии : стремительное развитие и неизбежные вопросы [Текст] / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26–34.

17. Блохин, Б. М. Место лизатов бактерий ОМ-85 (Бронхомунал) в профилактике и лечении респираторных заболеваний у детей [Текст] / Б. М. Блохин, В. Ю. Стешин // Практическая пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 29–36.

18. Бодэ, И. И. Роль иммунной системы в развитии шизофрении на примере экспрессии маркера зрелых Т-лимфоцитов CD4 в тканях гиппокампа [Текст] / И. И. Бодэ, В. О. Полякова, А. Н. Еричев // Неделя науки СПбПУ : мат-лы научной конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 14–19 ноября 2016 г) : лучшие доклады / под ред. В. Э. Госумянц, Д. Д. Карова. – СПб. : Изд-во ФГАОУ ВО СПбПУ, 2016. – С. 159–162.

19. Борисова, Т. А. Показатели иммунной регуляции в диагностике гипотиреоза [Текст] / Т. А. Борисова, И. А. Курникова // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 9. – С. 72–75.

20. Бояджян, А. С. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом [Текст] / А.С. Бояджян, Э. А. Аракелова, В. А. Айвазян, Л. А. Манукян // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 1. – С. 40–43.

21. Будчанов, Ю. И. Клеточный иммунитет. Типы клеточной цитотоксичности. Рецепторы и маркеры, субпопуляции лимфоцитов [Текст] / Ю. И. Будчанов : учебно-методическое пособие по общей иммунологии. – Тверь : Тверская ГМА Минздрава России, 2008. – 11 с.

22. Бурханов, А. У. Особенности иммунного статуса и лечение больных псориазом пожилого и старческого возраста [Текст] / А. У. Бурханов // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2014. – № 1. – С. 71–77.

23. Быков, Ю. В. Буспирон в практике врача-психиатра : только ли анксиолитик? [Текст] / Ю. В. Быков, Р. А. Беккер // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 32–52.

24. Вартанян, Р. В. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями [Текст] / Р. В. Вартанян, Э. М. Сергеева, С. Г. Чешик // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 36–41.

25. Василенко, А. А. Коррекция иммунных нарушений препаратами нуклеиновых кислот у больных с сочетанием урогенитальной герпесвирусной инфекции и уреаплазмоза [Текст] / А. А. Василенко // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2010. – № 2. – С. 43–47.

26. Васильева, А. В. Применение спитомина (буспирон) в комбинированной терапии панического расстройства [Текст] / А. В. Васильева, Т. А. Караева, С. В. Полтораки, Е. И. Чехлатый // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 11. – С. 63–71.

27. Васкес Абанто, Х. Э. Артериальная гипертензия : знакомые понятия, новые перспективы / Х. Э. Васкес Абанто, А. Э. Васкес Абанто, Сусан Арельяно Васкес // Новости медицины и фармации. – 2015. – № 15 (558). – С. 24–27.

28. Вивчар, Р. Я. Состояние гуморального звена иммунитета у пациентов с рассеянным склерозом [Текст] / Р. Я. Вивчар, Л. Е. Лаповец // Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2018. – № 1. – С. 94–98.

29. Воронин, С. Натрия нуклеинат – эффективный иммуномодулятор [Текст] / С. Воронин, А. Гуменюк, А. Ханис, Ю. Фёдоров // Животноводство России. – 2015. – № 7. – С. 21.

30. Гаврилюк, Е. В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / Е. В. Гаврилюк, А. И. Конопля, А. В. Караулов // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29–35.

31. Гаврюченков, Д. В. Новый противовирусный препарат эргоферон в лечении респираторных инфекций [Текст] / Д. В. Гаврюченков // Поликлиника. – 2011. – № 5–1. – С. 78–81.
32. Гаджигороева, А. Г. Миноксидил – приговор или надежда? [Текст] / А. Г. Гаджигороева // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 96–101.
33. Галактионов, В. Г. Генетический контроль взаимодействия иммунокомпетентных клеток [Текст] / В. Г. Галактионов // Соросовский образовательный журнал. – 2005. – Т. 27. – С. 1–6.
34. Ганьшина, И. П. Химиотерапия колоректального рака : лучшие режимы [Текст] / И. П. Ганьшина, Ю. А. Барсуков // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17, № 3. – С. 5–10.
35. Гаркавая, К. Г. Молекулярные аспекты иммунобиологической стабильности организма [Текст] / К. Г. Гаркавая // Вісник національного авіаційного університету. – 2013. – Т. 1, № 54. – С. 109–115.
36. Геннадиник, А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения [Текст] / А. Г. Геннадиник, А. А. Нелаева // Ожирение и метаболизм. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 10–15.
37. Герасимов, А. М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе [Текст] / А. М. Герасимов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 24–28.
38. Гимадиева, А. Р. Синтез и биологическая активность производных пиридина [Текст] / А. Р. Гимадиева, Ю. Н. Чернышенко, А. Г. Мустафин, И. Б. Абдрахманов // Башкирский химический журнал. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 5–21.
39. Годизов, П. Х. Иммунофан как стимулятор естественной и специфической устойчивости [Текст] / П. Х. Годизов, Д. В. Царукаева // Изве-

ствия Горского государственного аграрного университета. – 2014. – Т. 51, № 3. – С. 302–305.

40. Голофеевский, В. Ю. Клинические предпосылки и экспериментальное доказательство регрессии фиброза и цирроза у больных с хроническими заболеваниями печени [Текст] / В. Ю. Голофеевский, А. Е. Антушевич // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 3–4. – С. М8.

41. Горонкова, О. В. Вориконазол – новый, эффективный и безопасный препарат в терапии инвазивных грибковых инфекций [Текст] / О. В. Горонкова, А. А. Масчан // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 77–86.

42. Гражданцева, Н. Н. Дозозависимость иммуностропных свойств производных дигидропиримидина [Текст] / Н. Н. Гражданцева, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Е. Б. Хлебцова, Э. Т. Оганесян, И. П. Кодониди, Д. С. Золотых // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 42–44.

43. Григорьян, А. Ю. Лечение гнойных ран с применением иммобилизованных форм антисептика гексэтидина [Текст] / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева, А. В. Иванов, Л. В. Жилыева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2011. – Т. 1, № 6–6. – С. 162.

44. Григорян, С. С. Амиксин-индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани [Текст] / С. С. Григорян, Е. И. Исаева, В. В. Бакалов, Е. А. Осипова, А. Ю. Бевз, И. В. Простяков, С. А. Надоров // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 93–99.

45. Дворкин, М. И. Клинико-иммунологические сдвиги у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью в зависимости от степени обсемененности *Helicobacter pylori* [Текст] / М. И. Дворкин // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2012. – Т. 12, № 9. – С. 44–47.

46. Двояшкина, Ю. И. Пиелонефриты. Проблематика. Диагностика. Лечение [Текст] / Ю. И. Двояшкина, В. Д. Гирка // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2015. – № 1. – С. 72–86.
47. Дмитриенко, Е. В. Иммунная система мозга и вирусные инфекции [Текст] / Е. В. Дмитриенко, Е. А. Корнева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 7–17.
48. Доброхотова, Ю. Э. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева, О. А. Свитич, С. В. Малушенко, А. М. Магомедова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 5–10.
49. Долгополов, И. С. Современные препараты в терапии инвазивных микозов в детской онкогематологии [Текст] / И. С. Долгополов // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 22. – С. 26–31.
50. Доценко, Э. А. Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства [Текст] / Э. А. Доценко, Д. А. Рождественский, Г. И. Юпатов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 103–120.
51. Дунаев, П. Д. Свойства и роль фактора некроза опухолей альфа в патогенезе ВИЧ-инфекции [Текст] / П. Д. Дунаев, С. В. Бойчук, И. Г. Муштафин // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 290–293.
52. Евглевский, А. А. Модифицированный левамизол – эффективный иммунометаболический антгельминтный препарат [Текст] / А. А. Евглевский, В. Н. Скира, О. М. Швец, С. Т. Карелин, В. И. Зайцев // Ветеринария. – 2011. – № 8. – С. 48–50.
53. Егорова, В. Н. Рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин®) в лечении тяжелой пневмонии [Текст] / В. Н. Егорова, В. И. Трофимов // Рецепт. – 2012. – № 2 (82). – С. 90–103.
54. Егорова, Е. Н. Иммунные механизмы в патогенезе хронической сердечной недостаточности [Текст] / Е. Н. Егорова, М. Н. Калинин, Е. С. Ма-

зур // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – Т. 56, № 2. – С. 56–61.

55. Ершов, Ф. И. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов : К 60-летию открытия интерферонов [Текст] / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 10–18.

56. Жаков, Я. И. Влияние препарата «Анаферон детский» на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты в группе часто болеющих детей [Текст] / Я. И. Жаков, Е. Е. Минина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2–2 (35). – С. 18–19.

57. Жерносек, В. Ф. Кипферон в клинической практике педиатра [Текст] / В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбкова // Здоровоохранение (Минск). – 2011. – № 4. – С. 37–43.

58. Зайцева, Н. В. Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза [Текст] / Н. В. Зайцева, Д. В. Ланин, В. А. Черешнев. – Пермь : Изд-во Пермского национального исследовательского политехнического ун-та, 2016. – 236 с.

59. Заморина, С. А. Хорионический гонадотропин как регулятор фенотипического созревания интактных и интерлейкин- 2-активированных НК- и НКТ-клеток [Текст] / С. А. Заморина, О. Л. Горбунова, С. В. Ширшев // Вестник Пермского университета. Серия : Биология. – 2010. – № 1. – С. 77–80.

60. Заплатников, А. Л. Иммуномодуляторы бактериального происхождения при рекуррентных инфекциях органов дыхания у детей. Опыт применения. Эффективность и безопасность [Текст] / А. Л. Заплатников // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2015. – № 4. – С. 51–52.

61. Зборовская, И. А. Активность антиоксидантных энзимов в лимфоцитах, эритроцитах и плазме крови больных системной красной волчанкой [Электронный ресурс] / И. А. Зборовская, Т. Ф. Рогаткина, М. В. Мякишев, В. Ф. Мартемьянов, М. Ю. Стажаров, С. А. Бедина, Е. Э. Мозговая // Сове-

менные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – Режим доступа : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11161>.

62. Земсков, А. М. Типовые иммунные расстройства при различных заболеваниях [Текст] / А. М. Земсков, В. М. Земсков, И. И. Журихина, Е. В. Ильина, А. В. Карякин, В. А. Земскова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 82–85.

63. Зуева, О. М. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы [Текст] / О. М. Зуева, Ю. И. Малахова // Омский научный вестник. – 2013. – № 2 (124). – С. 8–12.

64. Зурочка, А. В. Влияние синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) на продукцию цитокинов нейтрофилами периферической крови человека [Текст] / А. В. Зурочка, В. А. Зурочка, Е. Б. Зуева, М. А. Добрынина, В. В. Дукарт, С. В. Черкасов, В. А. Гриценко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2015. – № 4. – С. 1–11.

65. Зыкова, С. И. Синтез, свойства и биологическая активность ферроценовых производных пуринов, пиримидинов и тиопиримидинов [Текст] : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.01 / С. И. Зыкова. – М., 2011. – 105 с.

66. Измайлова, А. Х. Оценка эффективности пиримидиновых производных у детей школьного возраста с внебольничной пневмонией [Текст] / А. Х. Измайлова, О. И. Пикуза, Р. С. Гараев, И. Х. Валеева, К. З. Закиров, И. В. Ситдикова // Медицинский альманах. – 2012. – № 5 (24). – С. 201–203.

67. Измайлова, А. Х. Препараты пиримидинового ряда в экспериментальных и клинических исследованиях [Текст] / А. Х. Измайлова, Д. Х. Шакирова, А. Г. Измайлов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, приложение 2. – С. 31–34.

68. Инжутова, А. И. Механизмы коррекции эндотелиальной дисфункции : данные трансляционной медицины [Текст] / А. И. Инжутова, С. А. Филиппова, А. А. Ларионов, В. В. Быкова, Т. В. Новикова, Т. П. Орлова, И. Г. Ин-

жутова, М. М. Петрова, А. Б. Салмина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 5. – С. 38–47.

69. Каприн, А. Д. Оптимизация медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы [Текст] / А. Д. Каприн, А. А. Костин, Н. Г. Кульченко // Вопросы урологии и андрологии. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 5–9.

70. Караулов, А. В. Иммуотропные препараты : принципы применения и клиническая эффективность [Текст] / А. В. Караулов, О. В. Калюжин. – М. : ООО МЦФЭР, 2007. – 143 с.

71. Караулов, А. В. Препарат Пидотимод – новое эффективное средство в иммунопрофилактике и иммунотерапии респираторных инфекций у детей [Текст] / А. В. Караулов // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 96–100.

72. Кашуба, Э. А. Ронколейкин в терапии инфекционного мононуклеоза [Текст] / Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова, Л. И. Бертрам, С. М. Герасименко, М. Д. Орлов // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 235.

73. Кветной, И. М. Гормональная функция неэндокринных клеток : роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза [Текст] / И. М. Кветной, И. Э. Ингель // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 11. – С. 483–487.

74. Киселева, Е. С. Роль иммунонутриентов в формировании иммунной системы у недоношенных детей [Текст] / Е. С. Киселева, Ю. А. Мохова // Вопросы детской диетологии. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 69–75.

75. Климко, Н. Н. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии [Текст] / Н. Н. Климко, А. С. Колбин // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 3–11.

76. Ковальчук, Л. В. Кардиоиммунология : новый взгляд на природу кардиоиммунных взаимоотношений [Текст] / Л. В. Ковальчук, О. П. Шевчен-

ко // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1. – С. 6–10.

77. Ковальчук, Л. В. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии острого инфаркта миокарда [Текст] / Л. В. Ковальчук, М. И. Хорева, А. С. Варивода, Е. В. Константинова, А. А. Юдин, И. И. Мастакова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 4. – С. 64–68.

78. Козлов, В. А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний [Текст] / В. А. Козлов // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 7–15.

79. Козлов, И. Г. Ликопид в иммунотерапии опухолей [Текст] : обзор экспериментальных исследований / И. Г. Козлов, Е. В. Воронина, Т. И. Валякина, М. А. Симонова, С. В. Гурьянова, Е. А. Мещерякова, Т. М. Андропова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 2–7.

80. Колбин, А. С. Оценка эффективности затрат применения вориконазола для лечения инвазивного аспергиллеза [Текст] / А. С. Колбин, О. А. Королева, Н. Н. Климко // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 46–55.

81. Колганова, Н. А. Отечественный препарат Рузам в терапии дерматологических заболеваний [Текст] / Н. А. Колганова, И. В. Манина, Д. В. Терехов, В. В. Осипова // Дерматология в России. – 2017. – № S1. – С. 52–53.

82. Кореннова, О. Ю. Фармакоэкономическое обоснование применения генно-инженерных биологических препаратов в амбулаторных условиях [Текст] / О. Ю. Кореннова, Л. В. Шукиль, С. Н. Мальцев, И. А. Клинышков, Н. М. Леганова, Е. А. Турушева, Т. В. Кропотина // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 39–48.

83. Красносельский, М. Я. Взаимодействие нейрогуморальных и иммунных механизмов прогрессирования поражения миокарда [Текст]

/ М. Я. Красносельский, П. А. Воробьев, В. В. Цурко // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 9. – С. 77–80.

84. Крупицкий, Е. М. Сравнительная эффективность применения препаратов, влияющих на глутаматергическую нейротрансмиссию, для купирования алкогольного абстинентного синдрома [Текст] / Е. М. Крупицкий, А. А. Руденко, А. М. Бураков, М. В. Цой-Подосенин, Т. Ю. Славина, А. Я. Грищенко, Э. Э. Звартау // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 37–43.

85. Кузнецов, А. П. Физиология иммунной системы [Текст] : монография / А. П. Кузнецов, А. В. Грязных, Н. В. Сажина. – Курган : Изд-во Курганского гос. ун-та, 2015. – 150 с.

86. Кузнецова, О. С. Иммунофармакологические свойства нового производного 5-оксипиримидина СНК-411 [Текст] / О. С. Кузнецова, А. В. Таллерова, С. В. Никитин, Л. П. Коваленко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 4. – С 6–9.

87. Куличенко, Т. В. Паливизумаб : новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей [Текст] / Т. В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 40–47.

88. Курманова, А. М. Иммунопатологические процессы при преэклампсии [Текст] / А. М. Курманова, Л. С. Дзоз, Н. М. Мамедалиева, З. О. Базылбекова, Н. В. Кравцова // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2015. – № 3–4. – С. 6–12.

89. Куттыкужанова, Г. Г. Применение внутривенных иммуноглобулинов (пентаглобина) при инфекционных заболеваниях [Текст] / Г. Г. Куттыкужанова, А. Ж. Танирбергенова // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. – № 2. – С. 29–32.

90. Лазарева, Д. Н. Оксиметилурацил (иммурег) – стимулятор иммунитета [Текст] / Д. Н. Лазарева, Е. К. Алехин, В. В. Плечев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 70–75.

91. Лазуко, С. С. Дибазол модулирует эндотелийзависимое расслабление и функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов [Текст] / С. С. Лазуко, С. С. Скринаус // Вестник фармации. – 2014. – № 1 (63). – С. 82–89.
92. Латышева, Т. В. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит [Текст] / Т. В. Латышева, Н. Х. Сетдикова, К. С. Манько // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 95–99.
93. Левчук, И. П. Антибактериальные препараты для местной терапии ранений различной этиологии [Текст] / И. П. Левчук, М. В. Костюченко // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – № 2 (2). – С. 64–68.
94. Литвицкий, П. Ф. Система иммунобиологического надзора и иммунопатологические синдромы [Текст] / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 3. – С. 62–70.
95. Лусс, Л. В. Место иммуномодуляторов в педиатрической практике [Текст] / Л. В. Лусс // Педиатрия. Приложение consilium medicum. – 2010. – № 3. – С. 72–76.
96. Макляков, Ю. С. Новые пиримидины – стимуляторы регенерации [Текст] / Ю. С. Макляков, Е. В. Иванова, С. А. Овчар, А. Л. Батурин // Биомедицина. – 2006. – № 2. – С. 117–121.
97. Максакова, В. Л. Возможность применения новых препаратов для профилактики гриппа и других ОРВИ [Текст] / В. Л. Максакова, М. К. Ерофеева, М. Г. Позднякова // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 30. – С. 1824–1828.
98. Мальцева, А. Н. Взаимосвязь иммунных и метаболических нарушений при эндометриозе [Текст] / А. Н. Мальцева, А. А. Конопля, А. А. Ярош // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 15, специальный выпуск. – С. 176–177.

99. Манько, В. М. Иммунологическая недостаточность и ее влияние на опухолевый рост [Текст] / В. М. Манько // Физиология и патология иммунной системы. – 2016. – Т. 20, № 12. – С. 25–34.
100. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Текст] / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильев. – М. : Гриф и К, – 2012. – 944 с.
101. Митяева, Е. В. Нарушения иммунного статуса у больных хроническим первичным пиелонефритом и их коррекция иммуномодулятором Суперлимф [Текст] / Е. В. Митяева, И. А. Снимщикова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2012. – № 22–1 (141). – С. 35–38.
102. Моисеева, О. М. Основные принципы диагностики воспалительных заболеваний миокарда [Текст] / О. М. Моисеева, Л. Б. Митрофанова, А. В. Пахомов, Н. А. Митрофанов // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. – № 4. – С. 63–71.
103. Мокроносова, М. А. Противостафилококковая иммунотерапия у больных атопическим дерматитом [Текст] / М. А. Мокроносова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 88–95.
104. Морозов, С. Ю. Иммунокоррекция и принципы ее применения [Текст] / С. Ю. Морозов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 242–244.
105. Морозова, О. В. Селезенка как орган, осуществляющий взаимосвязь систем кровообращения и кроветворения [Текст] / О. В. Морозова // Клініч. та експерим. патологія. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 130–134.
106. Мустафина, О. Е. Цитокины и атеросклероз : молекулярные механизмы патогенеза [Текст] / О. Е. Мустафина, Я. Р. Тимашева // Молекулярная медицина. – 2008. – № 1. – С. 56–64.

107. Мышкин, В. А. Антитоксические свойства производных пиримидина [Текст] / В. А. Мышкин, Д. А. Еникеев, Р. К. Игбаев // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10–5. – С. 945–950.
108. Ненашева, Н. М. Возможности лечения аллергических заболеваний с помощью препарата рузам [Текст] / Н. М. Ненашева, Д. В. Терехов, Н. В. Новикова, Н. А. Колганова // *Фарматека*. – 2014. – № 15–2. – С. 27–33.
109. Николаев, Н. А. Принципы полифокальной терапии больных артериальной гипертонией [Текст] / Н. А. Николаев // *Современные наукоемкие технологии*. – 2007. – № 12. – С. 80.
110. Образцова, Е. В. Препараты интерферона и его индукторов при гриппе и ОРИ у детей [Текст] / Е. В. Образцова, Л. В. Осидак, Е. Г. Головачева // *Детские инфекции*. – 2010. – № 1. – С. 35–40.
111. Олифирова, О. С. Послеоперационный гипотиреоз : клинико-гуморальные аспекты [Текст] / О. С. Олифирова, Н. Н. Трынов, С. В. Княлян, Л. К. Решетникова, М. А. Штарберг, Н. И. Проклова // *Новости хирургии*. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 44–50.
112. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [Текст] : методические указания / сост. : Р. С. Козлов, М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн. – М. : Федеральный центр гос-санэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
113. Орадова, А. Ш. Лабораторная диагностика цитокинов [Текст] : обзорная статья / А. Ш. Орадова, К. З. Садуакасова, С. Д. Лесова // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. – 2017. – № 2. – С. 200–203.
114. Осидак, Л. В. Виферон в терапии гриппа и других ори вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей [Текст] / Л. В. Осидак, Е. В. Образцова, Е. Г. Головачева, О. И. Афанасьева, В. Ф. Суховецкая, В. П. Дринецкий, О. В. Киселева, Е. Б. Павлова // *Детские инфекции*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 44–50.

115. Осидак, Л. В. Гриппферон как средство лечения и профилактики гриппа [Текст] / Л. В. Осидак, В. П. Дриневский, Е. В. Образцова // Terra Medica Nova. – 2009. – № 1 (56). – С. 12–16.

116. Осипов, А. О. Фармакологическая активность производных пириимидина [Текст] / А. О. Осипов, П. П. Пурыгин, А. В. Дубищев, А. А. Осипова // Вестник Самарского университета. Естественно-научная серия. – 2011. – № 8 (89). – С. 167–172.

117. Осипова, О. А. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности [Текст] / О. А. Осипова, С. Б. Суязова, М. А. Власенко, О. М. Годлевская // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 130–135.

118. Османова, Ф. Т. Роль иммунологических факторов в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин [Текст] / Ф. Т. Османова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–1. – С. 108–111.

119. Охтова, Ф. Р. Ишемический инсульт и показатели клеточного и гуморального иммунитета (клинико-иммунологическое исследование) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Ф. Р. Охтова. – М., 2014. – 28 с.

120. Пак, А. М. Клиническая и микробиологическая эффективность иммуномодулятора ИРС-19 [Текст] / А. М. Пак, Н. М. Бисенова, Б. А. Айнабекова, С. В. Котова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. – № 1. – С. 165.

121. Пальцев, М. А. Молекулярная физиология нейроиммуноэндокринных взаимодействий [Текст] / М. А. Пальцев, И. М. Кветной, В. О. Полякова, И. В. Князькин, Н. С. Линькова, И. Э. Ингель, В. В. Южаков, А. В. Костылев // Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М. : Шика, 2014. – С. 140–166.

122. Пальцев, М. А. Нейроиммуноэндокринология мозга [Текст] / М. А. Пальцев, И. М. Кветной, Т. В. Кветная, В. О. Полякова // Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М. : Шика, 2014. – С. 268–285.

123. Парахонский, А. П. Возможности применения лекарственных средств на основе цитокинов [Текст] / А. П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 7. – С. 92–93.

124. Парахонский, А. П. Связь иммунных механизмов с клиническими проявлениями язвенной болезни [Текст] / А. П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 7. – С. 48–49.

125. Патракеева, В. П. Влияние кратковременного общего охлаждения на миграцию, рециркуляцию и энергетический ресурс иммунокомпетентных клеток периферической крови человека [Текст] / В. П. Патракеева, А. В. Самодова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 362–368.

126. Петров, Р. В. Физиология иммунной системы : клеточные и молекулярно-биологические механизмы [Текст] / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, В. А. Черешнев // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2017. – № 5. – С. 96–119.

127. Пинелис, И. С. Современные взгляды на антибактериальную терапию гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [Текст] / И. С. Пинелис, Е. В. Турчина // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 182–188.

128. Подсеваткина, С. В. Изучение некоторых показателей гуморального иммунитета при различных формах истерических расстройств [Текст] / С. В. Подсеваткина, Е. В. Говш, С. В. Кирюхина, В. Г. Подсеваткин, И. Я. Моисеева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 4 (28). – С. 70–79.

129. Полетаева, А. В. Влияние гормонов на иммунологическую реактивность [Текст] : обзор / А. В. Полетаева, А. И. Леванюк, Е. В. Сергеева // Экология человека. – 2009. – № 7. – С. 42–46.

130. Попов, А. Ф. Лечение малярии [Текст] : лекция / А. Ф. Попов // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 5–12.

131. Преображенский, Д. В. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии [Текст] / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, И. М. Шатунова, Т. М. Стеценко, Т. В. Скавронская // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 4 (48). – С. 5–13.

132. Пушкарь, Д. Ю. Исследование степени уроселективности препарата омник (тамсулозин) и его генерических аналогов [Текст] / Д. Ю. Пушкарь, Ю. Б. Белоусов, П. И. Раснер, А. С. Духанин, О. А. Манешина // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 7. – С. 66–69.

133. Рамш, С. М. Дибазол : вчера, сегодня, завтра [Текст] / С. М. Рамш // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2011. – № 11 (37). – С. 37–48.

134. Репина, Е. А. Механизмы адаптивного иммунитета (на модели сахарного диабета 1 типа [Текст] / Е. А. Репина // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 21–27.

135. Репина, Е. А. Факторы врожденного иммунитета при сахарном диабете 1 типа [Текст] / Е. А. Репина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5–1. – С. 72–79.

136. Робинсон, М. В. Влияние тироксина и мерказолила на иммунологические показатели лимфоцитов крови и лимфоидных органов [Текст] / М. В. Робинсон, Т. А. Обут, Е. В. Мельникова, В. А. Труфакин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 203–205.

137. Робинсон, М. В. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном гипертиреозе и его коррекции [Текст] / М. В. Робинсон, Т. А. Обут, Е. В. Мельникова, В. А. Труфакин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 10. – С. 460–462.

138. Романенко, Н. А. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения [Текст] / Н. А. Рома-

ненко, С. С. Бессмельцев, А. В. Чечёткин // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 775–783.

139. Романова, И. С. Применение нестероидных противовоспалительных средств в период беременности (практика назначения врачей и рекомендации в соответствии с доказательной медициной) [Текст] / И. С. Романова, И. Н. Кожанова, Л. Н. Гавриленко, М. М. Сачек // Рецепт. – 2014. – № 3 (95). – С. 40–51.

140. Романцов, М. Г. Циклоферон – опыт применения в детской практике [Текст] / М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 62–68.

141. Романцов, М. Г. Циклоферон – современное средство профилактики респираторных заболеваний у детей [Текст] / М. Г. Романцов // Поликлиника. – 2015. – № 5–1. – С. 83–84.

142. Рохлина, Ф. В. Метотрексат как препарат выбора для лечения ювенильного идиопатического артрита [Текст] / Ф. В. Рохлина, Г. А. Новик // Педиатр. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 27–31.

143. Рыжова, Е. С. Возможности повышения биодоступности антимиicrobialного иммуномодулятора – кристафона [Текст] / Е. С. Рыжова, Д. А. Пантелеев, А. А. Волков, Ю. В. Чудецкая, Т. В. Саликова, Л. Н. Нистратова, Н. Б. Мельникова // Медицинский альманах. – 2011. – № 1 (14). – С. 238–242.

144. Савенкова, М. С. Лечебно-профилактическая эффективность бактериальных лизатов при респираторных заболеваниях у часто болеющих детей [Текст] / М. С. Савенкова, А. А. Афанасьева, В. С. Минасян, С. И. Тюркина // Детские инфекции. – 2010. – № 1. – С. 44–49.

145. Савченко, А. А. Фенотипический состав в-лимфоцитов у женщин с хроническим эндометритом и аднекситом [Текст] / А. А. Савченко, Э. В. Каспаров, С. С. Арутюнян, А. Г. Борисов, И. В. Кудрявцев, А. В. Мошев // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 379–384.

146. Саидов, М. З. Прогностическая ценность кардиоспецифических изменений в иммунной системе при клинических исходах острого коронар-

ного синдрома [Текст] / М. З. Саидов, М. Г. Алиева, А. А. Абдуллаев, А. Ш. Хасаев, С. М. Адуева // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 2. – С. 110–115.

147. Салихова, А. В. Иммунологические аспекты тиреоидассоциированной патологии [Текст] / А. В. Салихова, Л. М. Фархутдинова, А. Ф. Габдрахманова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 183–186.

148. Самотруева, М. А. Иммунорегуляторное действие фенибута в условиях липополисахарид-индуцированного иммунного стресса [Текст] / М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Н. Р. Кулешевская, Е. Б. Хлебцова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 5. – С. 30–32.

149. Самотруева, М. А. Пути реализации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий [Текст] / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – № 4 (29). – С. 112–130.

150. Селедцова, Н. В. Характеристика репродуктивно значимых параметров иммунитета при аутоиммунном тиреоидите и эндометриозе [Текст] / Н. В. Селедцова, Н. А. Хонина, М. А. Тихонова, Т. В. Овсянникова, Е. Р. Черных // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия : Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 174–179.

151. Семенов, Э. И. Антитоксическая эффективность иммуномодулятора тималин [Текст] / Э. И. Семенов, Л. Е. Матросова, Е. Ю. Тарасова, А. Р. Валиев, В. И. Егоров // Вестник ветеринарии. – 2013. – № 3 (66). – С. 55–58.

152. Сенников, С. В. Роль субпопуляций т-клеток в индукции иммунологической толерантности [Текст] / С. В. Сенников, Ю. Н. Хантакова // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 4. – С. 239–244.

153. Сенцова, Т. Б. Иммуномодуляторы в общеврачебной практике [Текст] / Т. Б. Сенцова // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 10. – С. 25–30.

154. Сепиашвили, Р. И. Автономная иммунная система мозга [Текст] / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 24–26.

155. Сепиашвили, Р. И. Иммуномодулирующие препараты в клинической практике : классификация, основные принципы и методы применения, показания и противопоказания [Текст] / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 189–195.

156. Сепиашвили, Р. И. Иммунореабилитология : истоки, будни и перспективы. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммунореабилитации [Текст] / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 165–175.

157. Сепиашвили, Р. И. Иммуностропные препараты : классификация, проблемы и перспективы [Текст] / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 64–69.

158. Сепиашвили, Р. И. Функциональная система иммунного гомеостаза [Текст] / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 91–100.

159. Серебренникова, С. Н. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса [Текст] / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский, Н. В. Семенов, Е. В. Гузовская // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 8. – С. 5–6.

160. Серебряная, Н. Б. Нуклеотиды как регуляторы иммунного ответа [Текст] / Н. Б. Серебряная // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 5. – С. 273–280.

161. Сефербеков, Г. А. Иммуниетет : фагоцитарный и лимфоцитарный : обзор литературы [Текст] / Г. А. Сефербеков // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2014. – № 3 (12). – С. 24–34.

162. Симонова, Е. Ю. Морфофункциональное состояние органов иммунной системы и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у самок крыс Вистар в разные фазы эстрального цикла [Текст] / Е. Ю. Симонова, А. М. Косырева // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2014. – № 2. – С. 50–55.

163. Скоркина, М. Ю. Влияние адреналина на структуру и механические свойства поверхности лимфоцитов человека [Текст] / М. Ю. Скоркина, С. С. Беляева, Г. Н. Ключкова, А. М. С. Салих // Научный результат. Серия : Физиология. – 2015. – Т. 1, № 1 (3). – С. 5–10.

164. Созаева, Д. И. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные [Текст] / Д. И. Созаева, С. Б. Бережанская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3 (145). – С. 145–150.

165. Степанов, А. В. Экспериментальное обоснование применения иммуномодулятора моликсан в качестве средства терапии герпесвирусной инфекции [Текст] / А. В. Степанов, А. А. Ярцева, А. Н. Гребенюк, В. Г. Антонов, А. Е. Антушевич // Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 335, № 2. – С. 64–65.

166. Степанченко, М. В. Афатиниб : новые возможности терапии рака легкого с наличием активирующих мутаций EGFR [Текст] / М. В. Степанченко, В. Г. Зайцев, С. Л. Гуторов // Медицинский совет. – 2015. – № 8. – С. 50–54.

167. Столяров, И. Д. Нейроиммунология : теоретические и клинические аспекты [Текст] / И. Д. Столяров, А. М. Петров, М. В. Вотинцева, Е. В. Ивашкова // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 1. – С. 51.

168. Студенцов, Е. П. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков [Текст] / Е. П. Студенцов, С. М. Рамш, Н. Г. Казурова, О. В. Непорожнева, А. В. Гарабаджиу, Т. А. Кочина, М. Г. Воронков, В. А. Кузнецов, Д. В. Криворотов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 3–43.

169. Суздалев, К. Ф. Синтез и фармакологическая активность аминокислот ряда индола [Текст] / К. Ф. Суздалев, А. А. Спасов, Д. С. Яковлев, В. А. Косолапов, А. Ф. Кучерявенко, Н. А. Гурова, Л. В. Науменко, В. А. Кузнецова, О. Ю. Гречко, Н. А. Колобродова, Т. М. Митина, Д. В. Мальцев, М. Н. Бабакова, С. В. Денькина // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 3. – С. 3–7.

170. Супрун, Е. Н. Клеточный иммунный ответ [Текст] / Е. Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2014. – № 3 (38). – С. 28–32.
171. Тимченко, В. Н. Липопид в педиатрической практике [Текст] / В. Н. Тимченко, И. В. Лушнова // Terra Medica Nova. – 2007. – № 2 (46). – С. 27–28.
172. Тишевская, Н. В. Т-лимфоциты и тканевые факторы роста [Текст] / Н. В. Тишевская, Н. М. Геворкян, Н. И. Козлова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 8. – С. 865–884.
173. Тозлиян, Е. В. Растительные иммуномодуляторы в комбинированной терапии респираторных заболеваний у детей [Текст] / Е. В. Тозлиян // Практика педиатра. – 2013. – № 1. – С. 14–18.
174. Трунов, А. Н. Нарушения баланса цитокинов и активность процессов перекисного окисления липидов при позднем гестозе [Текст] / А. Н. Трунов, О. Г. Пекарев, О. М. Горбенко, А. П. Шваюк, О. О. Обухова, В. И. Шубина, Л. А. Трунова // Сибирский научный медицинский журнал. Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т 31, № 1. – С. 78–82.
175. Тюляндин, С. А. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого : 10 лет спустя [Текст] / С. А. Тюляндин, Д. А. Носов // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 2–1. – С. 6–14.
176. Уджуху, В. Ю. Клинико-иммунологические характеристики нуммулярной экземы [Текст] / В. Ю. Уджуху, Н. М. Шарова, Н. Г. Короткий, Е. В. Давтян, С. В. Кукало // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 56–59.
177. Фатхуллина, А. Р. Роль цитокинов в развитии атеросклероза [Текст] : обзор / А. Р. Фатхуллина, Ю. О. Пешкова, Е. К. Кольцова // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 11. – С. 1614–1627.
178. Федоров, Ю. Н. Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии [Текст] / Ю. Н. Федоров, В. И. Клюкина, М. Н. Ро-

маненко, О. А. Богомолова, А. Н. Денисенко // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2015. – № 86 (1). – С. 84–87.

179. Федотова, Ю. О. Поведенческие эффекты М-СРР и кетансерина у самок крыс в течение полового цикла [Текст] / Ю. О. Федотова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 11. – С. 6–9.

180. Филина, И. С. Нейропротекторные и иммуотропные свойства фенильных производных ГАМК и глутаминовой кислоты при ишемии головного мозга в условиях измененного иммунитета [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.06 / И. С. Филина. – Волгоград, 2016. – 26 с.

181. Фрейдлин, И. С. Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (ревизия классических догм) [Текст] / И. С. Фрейдлин // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 3. – С. 199–206.

182. Хаитов, Р. М. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Российский алергологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 30–43.

183. Хаитов, Р. М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин. – М. : Фармарус принт, 2005. – 27 с.

184. Харламов, Д. А. Ламотриджин в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей [Текст] / Д. А. Харламов, Л. Р. Зенков, А. А. Сарапулова, С. О. Айвазян, А. Г. Притыко // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8, № 4. – С. 30–34.

185. Ходжаева, Н. М. Иммуномодулятор Тамерит в регуляции нарушений микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов при тропической малярии [Текст] / Н. М. Ходжаева, М. Т. Абидов // Вестник Авиценны. – 2009. – № 2 (39). – С. 110–115.

186. Ходош, Э. М. Хинолоны, нафтиридоны и фторхинолоны : фармакокинетика и клиническое применение [Текст] / Э. М. Ходош // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 1 (408). – С. 66–71.

187. Хорошилова, Н. Применение препаратов эхинацеи у пациентов с частыми и длительными респираторными инфекциями [Текст] / Н. Хорошилова // Врач. – 2014. – № 3. – С. 40–42.

188. Чеснокова, Н. П. Лекция 4 (Основные положения). Гиперчувствительность замедленного, или клеточного типа (iv тип аллергических реакций) и аутоиммунные заболевания. Этиология, механизмы развития [Текст] / Н. П. Чеснокова, Т. Н. Жевак, М. Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12–4. – С. 487–490.

189. Чубенко, В. А. Иммуноterapia на основе цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ТНФ, КСФ, интерфероны) [Текст] / В. А. Чубенко // Практическая онкология. – Т. 17, № 2. – 2016. – С. 99–109.

190. Шаленкова, М. А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца [Текст] / М. А. Шаленкова, Э. Т. Мухаметова, З. Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 14–20.

191. Эгамбердиева, Л. Н. Иммуноактивные препараты животного происхождения [Текст] : обзор литературы / Л. Н. Эгамбердиева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2017. – № 1. – С. 44–51.

192. Юдина, С. М. Особенности местных и системных механизмов аллергического воспаления при сезонном аллергическом рините [Текст] / С. М. Юдина, О. В. Тарабрина, И. А. Иванова, И. Ю. Макеева // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2018. – № 2. – С. 38–43.

193. Юшук, Н. Д. Антибиотики и противоинфекционный иммунитет [Текст] / Н. Д. Юшук, И. П. Балмасова, В. Н. Царев. – М. : Практическая медицина, 2012. – 232 с.

194. Abais-Battad, J. M. Hypertension and immunity : mechanisms of T cell activation and pathways of hypertension [Text] / J. M. Abais-Battad, N. P. Rudemiller, D. L. Mattson // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2015. – № 24 (5). – P. 470–474.

195. Agita, A. Inflammation, Immunity, and Hypertension [Text] / A. Agita, M. T. Alsagaff // *Acta Medica Indonesiana*. – 2017. – № 49 (2). – P. 158–165.
196. Ahlmann, M. The effect of cyclophosphamide on the immune system : implications for clinical cancer therapy [Text] / M. Ahlmann, G. Hempel // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2016. – № 78 (4). – P. 661–671.
197. Ahn, S. H. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis [Electronic resource] / S. H. Ahn, S. P. Monsanto, C. Miller, S. S. Singh, R. Thomas, C. Tayade // *BioMed Research International*. – 2015. – Access mode : <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/795976>. 2015.
198. Ai, J. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia who develop tyrosine kinase inhibitor-resistant BCR-ABL1 mutation [Text] / J. Ai, R. V. Tiu // *Therapeutic advances in hematology*. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 107–120.
199. Bandurska, K. Interferons : between structure and function [Text] / K. Bandurska, I. Król, M. Myga-Nowak // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2014. – № 68. – P. 428–440.
200. Behzadi, P. IL-12 Family Cytokines : General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways [Text] / P. Behzadi, E. Behzadi, R. Ranjbar // *Acta Microbiol Immunol Hung*. – 2016. – № 63 (1). – P. 1–25.
201. Bossù, P. Anti-inflammatory Effects of Homotaurine in Patients With Amnestic Mild Cognitive Impairment [Electronic resource] / P. Bossù, F. Salani, A. Ciaramella, E. Sacchinelli, A. Mosca, N. Banaj, F. Assogna, M. D. Orfei, C. Caltagirone, W. Gianni, G. Spalletta // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2018. – Vol. 10. – Access mode : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00285/full>.
202. Bracamonte-Baran, W. Cardiac Autoimmunity : Myocarditis [Text] / W. Bracamonte-Baran, D. Čiháková // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 1003. – P. 187–221.

203. Chen, B. Immune cells in repair of the infarcted myocardium [Electronic resource] / B. Chen, N. G. Frangogiannis // *Microcirculation*. – 2017. – Vol. 24, № 1. – Access mode : <https://doi.org/10.1111/micc.12305>.

204. Ciacciarelli, M. Dipyridamole : a drug with unrecognized antioxidant activity [Text] / M. Ciacciarelli, C. Zerbinati, F. Violi, L. Iuliano // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2015. – № 15 (9). – P. 822–829.

205. Dardenne, M. B. Role of thymulin or its analogue as a new analgesic molecule [Text] / M. Dardenne, N. Saade, B. Safieh-Garabedian // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 10. – P. 153–163.

206. Dosedla, E. Effect of systemic enzymotherapy on Cesarean section scar healing [Text] / E. Dosedla, A. Grendelova, P. Calda // *Ceska Gynekol.* – 2016. – № 81 (3). – P. 202–207.

207. Dyakonova, V. A. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells [Text] / V. A. Dyakonova, S. V. Dambaeva, B. V. Pinegin, R. M. Khaitov // *International Immunopharmacology*. – 2004. – № 4 (13). – P. 1615–1623.

208. Eyerich, K. IL-17 and IL-22 in immunity : Driving protection and pathology [Text] / K. Eyerich, V. Dimartino, A. Cavani // *European Journal of Immunology*. – 2017. – № 47 (4). – P. 607–614.

209. Fanola, C. L. Interleukin-6 and the Risk of Adverse Outcomes in Patients after an Acute Coronary Syndrome : Observations From the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) Trial. [Electronic resource] / C. L. Fanola, D. A. Morrow, C. P. Cannon, P. Jarolim, M. A. Lukas, C. Bode, J. S. Hochman, E. L. Goodrich, E. Braunwald, M. L. O'Donoghue // *J. Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, № 10. – Access mode : <https://experts.umn.edu/en/publications/interleukin-6-and-the-risk-of-adverse-outcomes-in-patients-after->.

210. Fazylov, V. Kh. Applying of recombinant interleukin-1 β to treat chronic hepatitis C for patients non-response to the previous antiviral therapy

[Text] / V. Kh Fazylov, S. V. Tkacheva, É. R. Manapova // *Eksp Klin Gastroenterol.* – 2014. – № 10. – P. 64–69.

211. Floros, T. Anticancer Cytokines : Biology and Clinical Effects of Interferon- α 2, Interleukin (IL)-2, IL-15, IL-21, and IL-12. [Text] / T. Floros, A. A. Tarhini // *Semin Oncol.* – 2015. – № 42 (4). – P. 539–548.

212. Fujii, T. Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells [Text] / T. Fujii, M. Mashimo, Y. Moriwaki, H. Misawa, S. Ono, K. Horiguchi, K. Kawashima // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 6, № 8. – P. 1085. doi: 10.3389/fimmu.2017.01085.

213. Gadjiyev, J. N. Systemic cytokinotherapy, using betaleukin in a complex treatment of an acute gastroduodenal ulcer bleeding [Text] / J. N. Gadjiyev, V. A. Allakhverdiyev, S. V. Sushkov, N. J. Gadjiyev, V. I. Yagubova, E. V. Lavinskaya // *Klin Khir.* – 2016. – № 3. – P. 20–22.

214. Geĭn, O. N. Influence of polyoxidonium on IL-1 beta, TNF-alpha and IL-6 production by mononuclears and monocytes under the dexamethasone effect [Text] / O. N. Geĭn, K. G. Gorshkova, S. V. Geĭn // *Patol Fiziol Eksp Ter.* – 2010. – № 1. – P. 10–13.

215. Germer, M. Functional Properties of Human Cytomegalovirus Hyperimmunoglobulin and Standard Immunoglobulin Preparations [Text] / M. Germer, P. Herbener, J. Schüttrumpf // *Ann Transplant.* – 2016. – № 6 (21). – P. 558–564.

216. Giuliani, A. L. Extracellular nucleotides and nucleosides as signalling molecules [Electronic resource] / A. L. Giuliani, A. C. Sarti, F. Di. Virgilio // *Immunol Lett.* – 2018. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.11.006>.

217. Gomes, A. Physiological Interactions of Nanoparticles in Energy Metabolism, Immune Function and Their Biosafety : A. Review [Text] / A. Gomes, J. Sengupta, P. Datta, S. Ghosh, A. Gomes // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology.* – 2016. – № 16 (1). – P. 92–116.

218. Gordeets, A. V. Interferon inducers in treatment of associative forms of tick-borne infection in children [Text] / A. V. Gordeets, A. A. Cherniakova, S. L. Piskunova, O. G. Savina // *Antibiot Khimioter.* – 2011. – Vol. 56, № 11–12. – P. 21–24.
219. Gordienko, A. I. Changes of humoral anti-endotoxin immunity and low-intensity inflammation in diabetes mellitus type 1 and 2 [Text] / A. I. Gordienko, V. A. Beloglazov, A. V. Kubyshkin. // *Patol Fiziol Eksp Ter.* – 2016. – Vol. 60, № 3. P. 61–67.
220. Grootjans, J. The unfolded protein response in immunity and inflammation [Text] / J. Grootjans, A. Kaser, R. J. Kaufman, R. S. Blumberg // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – Vol. 16, № 8. – P. 469–484.
221. Hameed, A. Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds : a comparative patent review (2011–2016) [Text] / A. Hameed, M. Al-Rashida, M. Uroos, S. A. Ali, Arshia, M. Ishtiaq, K. M. Khan // *Expert Opin Ther Pat.* – 2018. – № 28 (4). – P. 281–297.
222. Heaney, M. L. Sequencing treatment in chronic myeloid leukemia : the first choice may be the hardest [Text] / M. L. Heaney // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* – 2014. – Vol. 12, № 8. – P. 502–508.
223. Hemmer, B. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis [Text] / B. Hemmer, M. Kerschensteiner, T. Korn // *Lancet Neurol.* – 2015. – № 14 (4). – P. 406–419.
224. Höfer, T. Stem-cell dynamics and lineage topology from in vivo fate mapping in the hematopoietic system [Text] / T. Höfer, M. Barile, M. Flossdorf // *Curr Opin Biotechnol.* – 2016. – № 39. – P. 150–156.
225. Khandaker, G. M. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment [Text] / G. M. Khandaker, L. Cousins, J. Deakin, B. R. Lennox, R. Yolken, P. B. Jones // *Lancet Psychiatry.* – 2015. – № 2 (3). – P. 258–270.

226. Khmilevakaya, S. A. Using interferon inducers in therapy of pre-school-age patients with reactivated epstein – barr virus infection [Text] / S. A. Khmilevakaya, I. A. Zaitseva // *Eksp Klin Farmakol.* – 2016. – № 79 (6). – P. 24–29.
227. Kipnis, J. Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system [Text] / J. Kipnis // *Science.* – 2016. – Vol. 353, № 6303. – P. 766–771.
228. Lambertsen, K. L. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke [Text] / K. L. Lambertsen, K. Biber, B. Finsen // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* – 2012. – № 32 (9). – P. 1677–1698.
229. Lesyk, G. The potential of enzastaurin to enhance platelet aggregation and growth factor secretion : implications for cancer cell survival [Text] / G. Lesyk, T. Fong, P. P. Ruvolo, P. Jurasz // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2015. – № 13 (8). – P. 1514–1520.
230. Mahajan, B. B. Interferons [Text] / B. B. Mahajan, S. Kaur // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* – 2015. – № 81 (1). – P. 51–55.
231. Methe, H. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes [Text] / H. Methe, S. Brunner, D. Wiegand, M. Nabauer, J. Koglin, E. R. Edelman // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2005. – № 45 (12). – P. 1939–1945.
232. Morandi, F. The Role of Extracellular Adenosine Generation in the Development of Autoimmune Diseases [Electronic resource] / F. Morandi, A. L. Horenstein, R. Rizzo, F. Malavasi // *Mediators Inflamm.* – 2018. – Access mode : <https://doi.org/10.1155/2018/7019398>.
233. Norris, G. T. Immune cells and CNS physiology : Microglia and beyond [Text] / G. T. Norris, J. Kipnis // *Journal of Experimental Medicine.* – 2018. – Vol. 216, № 1. – P. 60–70.
234. Pałasz, A. In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils : Synthesis, biological activity and applications [Text] / A. Pałasz, D. Cieź // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2015. – № 5. – P. 582–611.

235. Pállinger, E. Presence and distribution of biogenic amines (histamine, serotonin and epinephrine) in immunophenotyped human immune cells [Text] / E. Pállinger, G. Csaba // *Inflammation Research*. – 2008. – № 57 (11). – P. 530–534.

236. Palomo, J. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases [Text] / J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin, G. Palmer, C. Gabay // *Cytokine*. – 2015. – № 76 (1). – P. 25–37.

237. Passalacqua, G. IL-13 and idiopathic pulmonary fibrosis : Possible links and new therapeutic strategies [Text] / G. Passalacqua, M. Mincarini, D. Colombo, G. Troisi, M. Ferrari, D. Bagnasco, F. Balbi, A. Riccio, G. W. Canonica // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2017. – № 45. – P. 95–100.

238. Potebnya, G. P. Elevation of efficacy of cancer vaccine combined with interferon and inducer of endogeneous interferon synthesis amixin [Text] / G. P. Potebnya, G. S. Lisovenko, N. V. Trokhimenko, N. L. Cheremshenko, G. V. Didenko, A. S. Reder, S. A. Andronati // *Experimental oncology*. – 2008. – № 30 (4). – P. 319–323.

239. Poudapally, S. Synthesis and biological evaluation of novel quinazoline-sulfonamides as anti-cancer agents [Text] / S. Poudapally, S. Battu, L. R. Velatooru, M. S. Bethu, V. R. Janapala, S. Sharma, S. Sen, N. Pottabathini, V. B. R. Iska, V. Kantangoor // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2017. – № 27 (9). – P. 1923–1928.

240. Punder, K. Stress and immunosenescence : The role of telomerase [Text] / K. de Punder, C. Heim, P. D. Wadhwa, S. Entringer // *Psychoneuroendocrinology*. – 2018. – № 10. – P. 87–100.

241. Raje, N. Overview of Immunodeficiency Disorders [Text] / N. Raje, C. Dinakar // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2015. – № 35 (4). – P. 599–623.

242. Ravichandran, B. The Tyranny of Generic Immunosuppressants [Text] / B. Ravichandran, M. R. Weir // *American Journal of Nephrology*. – 2016. – № 44 (3). – P. 204–205.

243. Richmond, J. Regulation of cellular processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer [Text] / J. Richmond, M. Tuzova, W. Cruikshank, D. Center // *Journal of Cellular Physiology*. – 2014. – № 229 (2). – P. 139–147.

244. Roblin, X. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy : an open-label, prospective and randomised clinical trial [Text] / X. Roblin, G. Boschetti, N. Williet, S. Nancey, H. Marotte, A. Berger, J. M. Phelip, L. Peyrin-Biroulet, J. F. Colombel, E. Del Tedesco, S. Paul, B. Flourie // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2017. – № 46 (2). – P. 142–149.

245. Romantsov, M. G. Virus infections and interferon inducers in the complex therapy [Text] / M. G. Romantsov, F. I. Ershov, A. L. Kovalenko, D. S. Sukhanov, O. M. Liberanskaia // *Antibiot Khimioter*. – 2013. – № 58 (5–6). – P. 49–54.

246. Salles, G. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies : A Review of 20 Years of Clinical Experience [Text] / G. Salles, M. Barrett, R. Foà, J. Maurer, S. O'Brien, N. Valente, M. Wenger, D. G. Maloney // *Advances in therapy*. – 2017. – № 34 (10). – P. 2232–2273.

247. Saparov, A. Role of the immune system in cardiac tissue damage and repair following myocardial infarction [Text] / A. Saparov, V. Ogay, T. Nurgozhin, W. C. W. Chen, N. Mansurov, A. Issabekova, J. Zhakupova // *Inflamm Res*. – 2017. – № 66 (9). – P. 739–751.

248. Schmid-Ott, G. Immunological effects of stress in psoriasis [Text] / G. Schmid-Ott, B. Jaeger, T. Boehm, K. Langer, M. Stephan, U. Raap, T. Werfel // *British Journal of Dermatology*. – 2009. – № 160 (4). – P. 782–785.

249. Schwab, I. Intravenous immunoglobulin therapy : how does IgG modulate the immune system? [Text] / I. Schwab, F. Nimmerjahn // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – № 13 (3). – P. 176–189.

250. Serpi, M. Nucleoside Derived Antibiotics to Fight Microbial Drug Resistance : New Utilities for an Established Class of Drugs? [Text] / M. Serpi, V. Ferrari, F. Pertusati // *Journal Of Medicinal Chemistry*. – 2016. – № 59 (23). – P. 10343–10382.

251. Shinohara, Y. Guanine and inosine nucleotides/nucleosides suppress murine T cell activation [Text] / Y. Shinohara, M. Tsukimoto // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2018. – № 498 (4). – P. 764–768.

252. Skundric, D. S. Role of IL-16 in CD4⁺ T cell-mediated regulation of relapsing multiple sclerosis [Electronic resource] / D. S. Skundric, W. W. Cruikshank, J. Drulovic // *Journal of Neuroinflammation.* – 2015. – № 12. – Access mode : <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0292-x>.

253. Soares, K. C. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms : Zidovudine (azidothymidine) [Text] / K. C. Soares, C. F. Redigui-eri, J. Souza, C. H. Serra, B. Abrahamsson, D. W. Groot, S. Kopp, P. Langguth, J. E. Polli, V. P. Shah, J. Dressman // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2013. – № 102 (8). – P. 2409–2423.

254. Sokolova, T. M. Ridostin induces transcription of a wide spectrum of interferon genes in human cells [Text] / T. M. Sokolova, A. N. Shuvalov, M. V. Telkov, L. V. Kolodyazhnaya, F. I. Ershov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2013. – № 156 (2). – P. 213–216.

255. To, S. Q. Origins and actions of tumor necrosis factor α in postmenopausal breast cancer [Text] / S. Q. To, K. C. Knowler, C. D. Clyne // *Interferon Cytokine Res.* – 2013. – № 33 (7). – P. 335–345.

256. Totsch, S. K. Immune System Involvement in Specific Pain Conditions [Text] / S. K. Totsch, R. E. Sorge // *Mol Pain.* – 2017. – № 13. – P. 1–17.

257. Valeri, M. Cytokines IL-17 and IL-22 in the host response to infection [Text] / M. Valeri, M. Raffatellu // *Pathog Dis.* – 2016. – Vol. 74, № 9. – P. 1–15.

258. Vel'sher, L. Z. Galavit-induced change of immunologic parameters in patients with non-small lung cancer [Text] / L. Z. Vel'sher, Z. R. Gabuniia, T. I. Grishina, A. B. Germanov, M. Iu Biakhov, L. I. Korobkova, D. A. Platonov, V. M. Argun, A. G. Budnenkov, G. P. Gens. // *Vopr Onkol.* – 2009. – № 55 (1). – P. 51–55.

259. Verbsky, J. W. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders : an evolving web of heritable au-

toimmune diseases [Text] / J. W. Verbsky, T. A. Chatila // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2013. – № 25 (6). – P. 708–714.

260. Wada, J. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy [Text] / J. Wada, H. Makino // *Nature Reviews Nephrology*. – 2016. – № 12. – P. 13–26.

261. Wang, F. Apoptosis Inducing Factor Is Involved in Stretch-Induced Apoptosis of Myoblast via a Caspase-9 Independent Pathway [Text] / F. Wang, Z. L. Wei, X. R. Sun, Q. Zhang, C. X. Zhang, W. X. Jiang, X. Yan, J. N. Liu, X. Yuan // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2017. – № 118 (4). – P. 829–838.

262. Wawrocki, S. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention [Text] / S. Wawrocki, M. Druszczyńska, M. Kowalewicz-Kulbat, W. Rudnicka // *Acta Biochimica Polonica*. – 2016. – № 63 (1). – P. 59–63.

263. Wei, J. Nilotinib is more potent than imatinib for treating plexiform neurofibroma in vitro and in vivo [Text] / J. Wei, M. Freytag, Y. Schober, W. A. Nockher, V. F. Mautner, R. E. Friedrich, P. W. Manley, L. Kluwe, A. Kurtz // *Public Library of Science*. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. e10776.

264. Werfel, T. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis [Text] / T. Werfel, J. P. Allam, T. Biedermann, K. Eyerich, S. Gilles, E. Guttman-Yassky, W. Hoetzenecker, E. Knol, H.U. Simon, A. Wollenberg, T. Bieber, R. Lauener, P. Schmid-Grendelmeier, C. Traidl-Hoffmann, C. A. Akdis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – № 138 (2). – P. 336–349.

265. Werner, H. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects [Text] / H. Werner, D. LeRoith // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2014. – № 24 (12). – P. 1947–1953.

266. Wu, C. The immunological function of GABAergic system [Text] / C. Wu, X. Qin, H. Du, N. Li, W. Ren, Y. Peng // *Frontiers in Bioscience*. – 2017. – № 22. – P. 1162–1172.

267. Xiang, F. Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 improves hypoxia-impaired energy production in cardiomyocytes through increasing activity

of cytochrome c oxidase subunit II [Text] / F. Xiang, S. Y. Ma, D. X. Zhang, Q. Zhang, Y. S. Huang // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2016. – № 79. – P. 239–248.

268. Yadav, S. K. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis [Text] / S. K. Yadav, J. E. Mindur, K. Ito, S. Dhib-Jalbut // Curr Opin Neurol. – 2015. – № 28 (3). – P. 20–19.

269. Yazdanbakhsh, K. Imbalanced immune homeostasis in immune thrombocytopenia [Text] / K. Yazdanbakhsh // Semin Hematol. – 2016. – № 53. – P. 16–19.

270. Yssel, A. E. J. Repurposing of nucleoside- and nucleobase-derivative drugs as antibiotics and biofilm inhibitors [Text] / A. E. J. Yssel, J. Vanderleyden, H. P. Steenackers // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2017. – № 72 (8). – P. 2156–2170.

271. Zeng, F. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside [Text] / F. Zeng, R. C. Harris // Seminars in Cell and Developmental Biology. – 2014. – № 28. – P. 2–11.

272. Zhavbert, E. S. Immunotropic properties of anaferon and anaferon pediatric [Text] / E. S. Zhavbert, Iu. L. Dugina, O. I. Épshtein // Antibiot Khimioter. – 2013. – № 58 (5–6). – P. 17–23.

273. Zheng, Q. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor increases tumor growth and angiogenesis directly by promoting endothelial cell function and indirectly by enhancing the mobilization and recruitment of proangiogenic granulocytes [Text] / Q. Zheng, X. Li, X. Cheng, T. Cui, Y. Zhuo, W. Ma, X. Zhao, P. Zhao, X. Liu, W. Feng // Tumour Biol. – 2017. – № 39 (2). – P. 1–14.

274. Zhou, X. Tumor necrosis factor α in the onset and progression of leukemia [Text] / X. Zhou, Z. Li, J. Zhou // Exp Hematol. – 2017. – № 45. – P. 17–26.