

ШАХМУРОВА Г.А., СЫРОВ В.Н.,  
БАТЫРБЕКОВ А.А.

# ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ

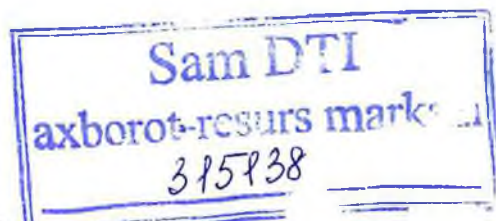


615.37  
Ш 960

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. НИЗАМИ  
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ  
ИМ. АКАД. ЮНУСОВА С.Ю. АН РУз  
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ АН РУз

ШАХМУРОВА Г.А., СЫРОВ В.Н., БАТЫРБЕКОВ А.А.

# ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ



ТАШКЕНТ-2016

УДК: 632.938:57.08

КБК 60.7

Ш-96

Ш-96 Шахмурова Г.А., Сыров В.Н., Батырбеков А.А. Иммуно-биологические свойства фитостероидов. –Т.: «Fan va texnologiya», 2016, 176 стр.

ISBN 978–9943–4684–7–4

В монографии анализируются данные, полученные при изучении фитостероидов (индивидуальных и суммарных стероидсодержащих препаратов) на иммунологические показатели у разных видов животных и птиц.

Приводятся результаты исследования по оценке эффекта фитостероидов на иммунологическую реактивность при их введении как в индуктивную, так и продуктивную стадии иммуногенеза. Описывается эффект фитостероидов на конкуренцию антигенов в иммунном ответе к двум корпускулярным антигенам (эритроцитам барана и лошади), их стимулирующий эффект на пролиферацию кроветворных стволовых клеток и гистоморфологическую структуру тимуса мышей.

Приводятся данные сравнительных исследований влияния фитостероидов с известными иммуноактивными препаратами на иммунный статус при вторичных иммунодефицитных состояниях: иммобилизационном стрессе, физическом утомлении (плавание), лучевой болезни, остром токсическом гепатите, гемолитической анемии. Анализируются изменения в органах иммунитета (тимусе, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах).

Изменения в иммунном статусе животных при различных патологических состояниях рассматриваются в соотношении с метаболически-функциональными сдвигами в пораженных органах. Монография рассчитана на иммунологов, фармакологов, научных работников биологического профиля, бакалавров и магистрантов медицинских и биологических образовательных учреждений.

УДК: 632.938:57.08

КБК 60.7

Ответственный редактор: Сапаров К.А. – канд.биол.наук, доцент.

Рецензенты: Мирхамидова П.М. – докт.биол.наук, проф;

Залиялева М.В. – докт.биол.наук, проф;

Аллаева М.Ж. – докт.биол.наук, доц.

*Утверждено к печати Ученым советом ТГПУ им.Низами, протокол №9 от 17 марта 2016г.*

ISBN 978–9943–4684–7–4

© Изд-во «Fan va texnologiya». 2016.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно возрос интерес к препаратам, корригирующим процессы иммунитета. Особое внимание среди них уделяется средствам, обладающим иммуностимулирующим действием. Это связано с их все более широким применением в клинической и спортивно-медицинской практике, поскольку многие болезни и спортивные перегрузки сопровождаются нарушениями иммунной системы и могут привести к развитию вторичных иммунодефицитных состояний. Однако этому также способствуют и некоторые социальные, экологические факторы, медицинские вмешательства (оперативные воздействия, химио- и радиотерапия, антибиотикотерапия), физическое перенапряжение (Гариб Ф.Ю. и др., 1995; Хантов Р.М. и Пинегин Б.В., 1999; Воробьев А.А., 2002а; Гариб Ф.Ю., 2002; Сейфулла Р.Д. и Орджоникидзе З.Г., 2003). В связи с этим важное практическое значение имеет расширение арсенала фармацевтических препаратов с иммуномодулирующим действием. При этом предпочтение стали отдавать таким средствам, которые, помимо иммунокорригирующих свойств, обладают способностью позитивно влиять и на другие отклонения в состоянии здоровья.

В результате стали появляться работы, где, помимо существующих иммуномодулирующих препаратов синтетического происхождения (левамизола, полиоксидония), препаратов пептидной природы, получаемых из вилочковой железы крупного рогатого скота (Т-активина, тимоптина, вилозена) и из культуры клеток костного мозга животных (миелопид) и других (Дранник Г.Н. и др., 1994; Хантов Р.М. и Пинегин Б.В., 2003; Тепляков А.Т. и др., 2008), начали апробировать препараты (хотя пока и немногочисленные) растительного происхождения, обладающие, как оказалось, достаточно высокой иммуностимулирующей активностью и многогранным протективным воздействием на организм (Конопля А.И. и др., 1998; Носаль К.И. и Носаль К.К., 2007; Корсун В.Ф. и Корсун Е.В., 2008; Киличова Г.Х., 2008; Нигманов Ф.Т., 2010).



Осуществляя изыскания в этом направлении, мы обратили внимание на относительно новый класс природных веществ, относящихся к фитостероидам (Ахрем А.А. и Ковганко Н.В., 1989).

Фитостероиды достаточно большой класс полигидроксилированных стероидных соединений, выделенных из растений (Зибарева Л.Н., 2015; Dinan L., Lafont R., 2015).

Проведенное ранее изучение фармакологических свойств фитостероидов показало, что они крайне позитивно влияют на организм за счет активации белоксинтезирующих процессов в органах и тканях (Сыров В.Н., 1994; Сыров В.Н. и др., 2012). Во многом это предполагало и задействованность в реализации их эффекта иммунной системы. Изучение этой важной стороны возможного действия фитостероидов и предопределило значимость и важность данной монографии, отвечающей насущным потребностям сегодняшнего дня.

На основе некоторых фитостероидов, выделенных из местного растительного сырья, в Институте химии растительных веществ АН РУз созданы препараты и БАД к пище общеукрепляющего типа действия: экистен, экистен плюс, эксумид и др. Они успешно применяются в клинической и спортивной медицине при многих заболеваниях, в основе которых лежит преобладание катаболических процессов, при утомлении, физических перегрузках, срыве реакций адаптогенеза (Сыров В.Н., 1994, 2009).

Между тем вопрос влияния фитостероидов на иммунные процессы в организме, что кажется очевидным, исходя из проявляемых ими биологических эффектов, во многом оставался открытым. Отдельные схоластические наблюдения в этом плане (Кузьмицкий Б.Б. и др., 1990) не давали четкого представления об их влиянии на состояние гуморального и клеточного иммунитета, показатели фагоцитоза, выраженность иммуностимулирующего действия в сравнении с известными препаратами - иммуномодуляторами, присутствующими на фармацевтическом рынке. Не изучен также и механизм их соответствующего действия, влияние на центральные и периферические органы иммунитета, гемопоэз.

Как известно, вещества, выделенные из разных биологических объектов, способны регулировать нарушения в иммунной

системе при патологических состояниях (Быкова Е.Я. и др., 1999; Воробьев А.А., 2002б).

Однако известные иммуномодуляторы во многом неполноценны по своей эффективности и по ряду других свойств, определяющих их безвредность, удобство применения, экономичность и т.д. Наиболее приемлемы и адекватны природные, естественные иммунокорректоры, основу которых составляют вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме животных и человека.

Изучение влияния фитозкдистероидов (как индивидуальных соединений, так и суммарных экдистероидсодержащих препаратов) на иммунную систему позволит существенно дополнить спектр известного биологического действия этих соединений на организм, определить их практическую ценность в рассматриваемом аспекте.

---

## ГЛАВА I

### ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА И ПРИНЦИПЫ ЕГО ФАРМОКОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Состояние иммунной системы характеризуется комплексом морфологических, функциональных и клинических показателей, свойственных иммунной системе в норме, которые определяют иммунный статус. Изменение какого-либо одного или нескольких из этих показателей говорит о нарушении иммунного статуса, т.е. отклонении его от нормы, и трактуется как иммунодефицит. Следовательно иммунодефицит – это изменение иммунного статуса, обусловленное дефектами одного или нескольких механизмов иммунных реакций.

При вторичном иммунодефицитном состоянии (ВИДС) могут поражаться Т-, В-системы, а также факторы естественной резистентности (фагоцитоз, комплемент, интерфероны и др.), возможны их сочетания (Гариб Ф.Ю. и др., 1995; Новиков Д.К. и др., 2004). Наиболее часто иммунодефициты связаны:

- с вирусными инфекциями (гриппом, эпидемическим паротитом, ВИЧ-инфекцией, ветряной оспой, корью, краснухой, острым и хроническим гепатитами и др.);

- с бактериальными инфекциями (стафилококковыми, стрептококковыми, менингококковыми, пневмококковыми, туберкулезом, сифилисом и др.);

- с глистными и протозойными болезнями (трихинеллезе, малярией, лейшманиозом, токсоплазмозом и др.);

- со злокачественными новообразованиями;

- с хроническими длительно протекающими заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы (хроническими заболеваниями мочевыводящей системы, легких, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, системными заболеваниями соединительной ткани, дисбактериозами и др.);

- с нарушениями питания (истощением, ожирением, белковой и микроэлементной недостаточностью, авитаминозами, нарушениями всасывания и расщепления питательных веществ, несбалансированностью питания по качественным и количественным составляющим, длительным соблюдением строгих диет и др.);

- влиянием химиопрепаратов, иммунодепрессивных средств (цитостатиков, стероидных препаратов, антибиотиков, нитрофуранов и др.);

- действием ионизирующей радиации и иммунотоксинов (в том числе ксенобиотиков);

- с продолжительными стрессорными воздействиями, переутомлением;

- с патологией обмена веществ (дефицитом микроэлементов, сахарным диабетом, атеросклерозом, метаболическим синдромом и др.);

- с эндокринными нарушениями (заболеваниями подпочечников, щитовидной железы, заболеваниями связанными с нарушением центральных механизмов регуляции эндокринных функций, и др.);

- с травмами, операциями, ожогами и др.;

- с возрастом (дети раннего возраста с связи с незрелостью иммунной системы; люди старшего возраста в связи с угнетением клеточных иммунных реакций, падением активности антител и др.).

Следовательно, ВИДС могут формироваться под воздействием многих социальных, экологических, медицинских, профессиональных и других факторов. Число ВИДС среди людей выражается значительными цифрами, достигающими в отдельных коллективах 80-90%.

Различают следующие три формы иммунодефицитных состояний:

1. *Компенсированные иммунодефициты.* Для них характерна повышенная восприимчивость к возбудителям инфекций. Это проявляется в виде частых пневмоний, ОРВИ, пиодермий и др..

2. *Субкомпенсированные иммунодефициты.* Для них характерна склонность к хронизации инфекционных процессов. Клинически это выражается в развитии хронических бронхитов,



пневмоний, пиелонефритов, дуоденитов, панкреатитов, холециститов и др..

3. *Декомпенсированные иммунодефициты.* Они проявляются в виде развития генерализованных инфекций, этиологическим фактором развития которых служат условно-патогенная микрофлора, злокачественные новообразования. Примером декомпенсированной формы ВИДС является СПИД.

Клинические проявления ВИДС весьма разнообразны и характеризуются основными синдромами:

- а) инфекционным;
- б) аллергическим;
- в) аутоиммунным;
- г) иммунопролиферативным.

Инфекционный синдром проявляется рецидивирующим характером течения острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации, гнойно-воспалительными инфекциями, вызываемыми условно-патогенными микробами. Аллергический синдром – это аллергические реакции и аллергические заболевания. Аутоиммунный синдром проявляется аутоиммунными нозологическими формами или аутоиммунным компонентом на фоне длительного течения патологического процесса (поражение внутренних органов и систем организма). Иммунопролиферативный синдром – это развитие опухолевого процесса в различных органах и системах организма.

Таким образом, отмечаются многообразие и широкая распространенность факторов, которые могут привести к развитию ВИДС. Любой индивидуум на протяжении своей жизни подвергается длительному воздействию тех или иных факторов или их сочетаний, способных привести к нарушениям в функционировании иммунной системы.

Иммунная система служит барьером, который предохраняет организм от различных негативных факторов внешней и внутренней среды. Нарушения в общей экологии (загрязнение воздуха, воды химическими веществами, использование удобрений, радиационные воздействия) и эндоэкологии (нарушения питания, нерациональное использование лекарств, различные психические стрессы) неизбежно влияют на работу иммунной системы.

Происходит угнетение защитных функций и, как следствие этого, наблюдается рост числа вирусных (СПИДа, гепатитов, пневмоний и бактериальных заболеваний). Глобальное снижение иммунитета всего населения планеты, направляет внимание исследователей на поиск ответа на вопрос о роли иммунных нарушений (общего и системного) в патогенезе воспалительных процессов, возникающих при различных нозологиях. Поскольку воспаление имеет общие проявления, вне зависимости от того, в каком органе или системе оно возникает, раскрытие интимных механизмов участия иммунокомпетентных клеток и выделяемых ими цитокинов в воспалительных процессах позволит получить новые сведения о патогенезе того или иного заболевания и на основе этого разработать новые подходы патогенетически обоснованной адекватной терапии болезней. В сообщении В.В. Лебедева и др., (2002) представлены данные о супероксидных основах патогенеза иммунных нарушений организма.

В последнее время отмечается неуклонный рост у людей инфекционно-воспалительных заболеваний, склонных к хроническому и рецидивирующему течению при низкой эффективности соответствующей базовой терапии, злокачественных новообразований, аллергических и аутоиммунных состояний, вирусных инфекций, обуславливающих высокий уровень заболеваемости, смертности и инвалидизации больных. Несмотря на то, что различными авторами совершенствуются методы и тактика проводимой базовой терапии заболеваний, используются препараты глубокого резерва, предлагаются немедикаментозные методы лечения, эффективность лечения остается на достаточно низком уровне. Во многих случаях причиной этих особенностей в развитии, течении и исходе заболеваний служат определенные нарушения в функционировании иммунной системы.

Как известно, СПИД остается в центре внимания общественных и медицинских организаций во многих странах мира. Продолжаются исследования по изучению иммунологических и иммуногенетических показателей при данной патологии (Залялиева М. В., 2003; Martin M. P. et al., 2002a).

По данным J. Bukczynski et al. (2005), повышение специфического ответа  $CD8^+$  клеток при ВИЧ-инфекции происходит на счет костимулирования  $CD80^+$  клеток. Специфический ответ

CD8<sup>+</sup> при инфекции, вызванной ВИЧ-1 у женщин и их новорожденных, приведены в работе V.Sanchez-Merino et al. (2005).

Один из вариантов патологии иммунной системы – формирование аутоиммунного состояния, когда мишенями для аутоантител являются собственные ткани организма. Аутоиммунная патология возникает при длительных инфекционных заболеваниях различной этиологии и может протекать с системным поражением органов или только отдельных органов и систем. Экспериментальные (Suzuki F. et al., 2005) и клинические исследования позволяют расширить представления об изменениях в клеточных и гуморальных (Cavallo M.G. et al., 1994; Su S. B. et al., 2005) звеньях иммунитета. По данным D.C. Bullard et al. (2005), Т-лимфоциты с фенотипом CD11b и вспомогательные клетки играют важную роль при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите.

C.J. Calder et al. (2005) установили селективную роль рецептора к ФНО в стимуляции ИФН-гамма при экспериментальном аутоиммунном увеоретините.

Таким образом, аутоиммунные болезни, которые возникают при многих хронических заболеваниях различной нозологии, остаются в центре внимания иммунологов и клиницистов.

При злокачественных новообразованиях происходят изменения в нормальном функционировании иммунной системы организма (Roggero E. et al., 1995).

I.D. Davis (2000) в своем обзоре описал различные методы лечения опухоли. Новые подходы к повышению эффективности противоопухолевого иммунного ответа Кадагидзе З.Г. и Черткова А.И., (2015). Регрессия меланомы обнаружена у больных, получивших клеточную терапию (Zhou J. et al., 2005).

Показано, что родостомин, представляющий собой дизэнтгерин яда змеи, угнетает ангиогенезис, индуцированный фактором роста фибробластов а также супрессирует рост опухоли (Yeh C. H. et al., 2001).

M. Gerloni et al. (2005) установили, что кооперация между двумя CD4<sup>+</sup> Т-клетками индуцирует формирование противоопухолевого иммунитета у трансгенных мышей линии MUC.1.

По данным I.C. Kang et al. (2000), сальмосин (новый дизайн-энтгерин) обладает супрессивным эффектом в клеточных метастазах меланомы В16.

Для точной диагностики новообразований яичников успешно используются иммуноферментный и радиоиммунный методы определения раковых маркеров (Малашенко С.В. и др., 2003).

В работе Е.Р. Немцовой и др., (2004) показано, что вещества природного происхождения можно использовать для профилактики злокачественных новообразований в эксперименте.

Установлено, что экстракты, выделенные из почек кур и селезенки овец снижают активность Т-супрессоров и повышают число розеткообразующих клеток у мышей-опухолоносителей (Примкулов А.Ж., 2000).

Назначение беталейкина улучшает иммунологические показатели у больных раком молочной железы (Чердынцева Н. В. и др., 2005).

По данным Б.Б. Хабибуллаева (2005), введение металлосодержащих комплексов хитозана повышает сниженный иммунный ответ к эритроцитам барана у мышей-опухолоносителей.

Установлено, что гидрокортизон подавляет иммунологическую отвечаемость на антигенное воздействие у хомяков разного возраста (Алимходжаева П.Р. и др., 1995). Гистологическими исследованиями обнаружены негативные изменения в центральных и периферических звеньях иммунной системы под воздействием гидрокортизона в раннем постнатальном онтогенезе у крыс (Ким Л.А., 1993).

Экзогенный гидрокортизон приводит к изменению функциональной структуры антителопродуцентов в селезенке иммунизированных животных (Кудаева О.Т. и Козлов В.А., 1989).

В процессе развития ожоговой болезни происходят нарушения иммунного статуса (Турсунов Б.С. и др., 1991).

Хорошие результаты получены при коррекции вторичного иммунодефицита у больных ожоговой болезнью методами эфферентной терапии (Медников Р.В. и др., 2003).

Выраженный иммуномодулирующий эффект при ожоговом стрессе получен при назначении пептидов тимуса и костного мозга (Морозов В.Г. и Долгий О.Д., 1989).

По данным С.И. Шукурова (2005), использование препарата Лакто Флор в комплексном лечении обожженных приводит к улучшению клинических симптомов болезни.

Выявленные при ожоговой болезни глубокие изменения в клеточных и гуморальных факторах иммунитета нормализуются при назначении препарата ронколейкин (Фаязов А.Д. и др., 2005). Показаны иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стромальных клеток (Буравкова Л.Б., 2015).

В.М. Мицура и др. (2003) выявили изменения в содержании цитокинов у больных с хроническим гепатитом С при интерферонотерапии и комбинированной терапии интерфероном- $\alpha$  и ронколейкином.

Как известно, существует большое количество факторов риска различной природы, приводящих к гастродуоденальной патологии (Бессонов П.П., 1997). Установлено, что состояние кислотообразующей функции желудка у больных язвенной болезнью зависит от наличия сдвигов в Т- и В-звеньях иммунитета (Шамшонкова Т.П. и др., 1992).

Известно, что эрозивные состояния в желудке и двенадцатиперстной кишке сопровождаются изменениями в различных системах организма (Гриневич В. Б. и Успенский Ю.П., 1998).

В эксперименте Б.В.Засориным и др. (1992) установлено наличие развития иммунодефицитного состояния и сдвигов в морфологических показателях в процессе язвообразования при сенсбилизации к хрому. По данным Е.И. Ждановой и др. (1995) у детей имеются особенности секреторно- и кислотообразующей функции желудка при эрозивных поражениях слизистой гастродуоденальной области. Комплексные исследования показали нарушения в показателях иммунного статуса с одновременным изменением активности супероксиддисмутазы в иммунокомпетентных клетках при язвенной болезни (Капралов Н. В. и др., 1996).

Результаты комплексных исследований иммунной системы и метаболических процессов при гастроэнтерологических



болезнях у детей приведены в сообщении И. А. Переслегиной и др. (1997).

А.В. Новикова и Е.В. Климанская (1994) выявили особенности местной иммунной реакции при пилородуоденальных эрозиях, а И.В. Нестерова и др. (2005) исследовали особенности иммунного статуса больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В работе некоторых исследователей (Циммерман Я.С. и Михалева Е.Н., 2000) показано в каких звеньях иммунной системы отмечаются нарушения и какой они глубины при язвенной болезни.

Как известно, хеликобактер пилори (HP) играет важную роль в развитии гастродуоденальной патологии (Axon A. T., 1999). S. Khulusi et al. (1996) раскрыта роль HP в развитии метаплазии двенадцатиперстной кишки. По данным S.J. Carlson et al. (1996), переход гастрита в моноклональную В-клеточную лимфому происходил при обнаружении HP.

X.Y. Chen et al. (2002) обосновали, что наличие HP ассоциируется с гиперплазией лимфоидной ткани желудка.

Хороший клинический эффект получен при назначении кларитромицина и омепразола при HP (Logan R. et al., 1992), а также амоксицил в сочетании с омепразолом (Labenz J. et al., 1993).

В сообщении G.S. Geis et al. (1991) описана тактика лечения двенадцатиперстной кишки больных с ревматоидным артритом или остеоартритом с коррекцией иммунологических нарушений.

Использование иммуномодулирующих препаратов дает выраженный клинико-иммунологический эффект при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хроническом гастрите (Арутюнян З.М. и др., 2000).

Использование спленина дает хороший клинический эффект при локальной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Ибраимов Е.К., 1991).

Назначение иммуномодулирующих препаратов дало выраженный клинико-иммунологический эффект у больных с осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Абдуллаев Р. Б., 2000).

В последние годы для лечения патологических состояний различной этиологии стали широко применяться цитокиновые препараты. Назначение ронколейкина, представляющего собой



реком-бинантный интерлейкин-2 человека, способствовало нормализации нарушений осложнений при дуоденальной язве (Назаров В.Е. и др., 2000).

Установлено, что повреждение защитного слизистого барьера гастродуоденальной зоны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки связано с изменениями в иммунной системе. Эти нарушения поддаются коррекции при назначении иммуномодулирующих препаратов (Пандей Д.Н., 1992).

В.И. Педь (1989), изучив состояние иммунного статуса при хроническом энтерите, колите и неспецифическом язвенном колите, предложил методы иммунокоррекции.

Назначение препарата Т-активина улучшило иммунологические показатели и усилило репаративные процессы у больных неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника (Пешко А.В., 2000).

Применение Т-активина дало хороший клинико-иммунологический эффект при неспецифическом язвенном колите (Шафер Н. П., 1993). Назначение человеческого иммуноглобулина приводит к нормализации нарушенных иммунологических показателей при язвенной болезни желудка (Фахрутдинова Л.М., 1999).

Согласно результатам исследований А.Ю. Сергеева и др. (2002), синдром APCCED, развивающийся при грибковых заболеваниях, представляет собой новый иммунологический феномен.

И.С.Фрейдлин и А.А. Тотолян (2001) в процессе исследований установили изменения в иммунологических показателях организма при воспалении легких и бронхов.

Изменения в иммунологической реактивности и симпатoadреналовом статусе обнаружены у больных соматоневрозами (Москалец О.В., 1994). О.В. Москалец и др., (2002) на основе изучения патогенеза синдрома вторичной иммунной недостаточности разработаны подходы к его терапии.

M.J. Edwards et al. (2005) выявлено наличие реципрокной иммуномодуляции в смешанной модели инфекции шистосом и гепатотропных вирусов.

По данным М. Fang и L.J. Sigal (2005) важную роль в естественной резистентности к высоколетальным цитопатическим вирусам играют антитела и CD8<sup>+</sup> Т-клетки.

Установлено нарушение местных иммунологических показателей при склерозе вульвы (Scrimin F. et al., 2000). По данным A.Svensson et al. (2005) рецептор неурокинина (Neurokinin) является сигналом для активации местного иммунитета, направленного против генитальной герпесвирусной инфекции.

Как установили P.C. Joshi et al. (2005), длительное внутрижелудочное введение этанола у крыс снижает экспрессию рецепторов к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору в альвеолярных макрофагах.

Обнаружено, что уменьшение Т- и В-лимфоцитов связано с функциональным состоянием CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток (Krieg C. et al., 2005).

Известно, что имеется прямая ассоциация между многими заболеваниями человека и генетическим профилем больного по HLA-системе. Так M.P. Martin et al. (2002) установлено, что чувствительность к артриту в сочетании с псориазом происходит при активации генов, контролирующих продукцию рецепторов киллерных клеток, при отсутствии у больного специфических аллелей HLA-C.

В сообщении С. Murdoch et al. (2005) дается обоснование того, что при воспалительном процессе гипоксия регулирует функцию макрофагов.

В работе Н.М. Ботерашвили (2004) установлено снижение некоторых показателей защитных функций организма при серозных и гнойных менингитах у детей.

Установлено, что при церебральных инсультах формируется вторичное иммунодефицитное состояние, которое поддается лечению иммуномодулирующими препаратами (Кашаева Л.Н. и др., 2005).

А. Н. Найхиным и И.Б. Баранцевой (2004), описаны проявления локального иммунного ответа к вирусам гриппа в назоассоциированной лимфоидной ткани.

Д.К. Новиковым и др. (2002, 2004) дано подробное описание этиологии, патогенеза, диагностики и терапии вторичных иммунодефицитных болезней.

О.А. Яковлева (2001) в своем сообщении представила морфологический анализ факторов иммунного воспаления при атерогенезе. Иммунологические механизмы играют важную роль в аллергических реакциях организма (Фрейдлин И.С. и Тотолян А.А., 2001).

### 1.1. Иммуномодуляторы. Показания к применению

Существует несколько классификаций лекарственных препаратов, воздействующих на иммунитет. По клиническому применению все препараты подразделяются на следующие 4 группы: иммуномодуляторы, иммунокорректоры, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты. Однако данная классификация неточна, так как довольно часто иммунокорректоры по своей сути являются иммуностимуляторами «точечного» действия, а термин «модуляция» предполагает и стимуляцию, и депрессию. В нашем обзоре основное внимание уделяется иммуностимуляторам.

Таблица 1.1

#### Классификация иммуномодуляторов по вектору и характеру действия на иммунную систему

Активирующее действие на иммунную систему	Супрессорное действие на иммунную систему
1	2
<p>А. Специфическое: -активное: антигены, иммуоцитокины и др., иммунореагенты</p>	<p>А. Специфическое: -активное: толерогены, иммуотоксины</p>
<p>-пассивное: антитела</p> <p>Б. Неспецифическое: -активное: адьюванты, митогены, экзогенные иммуномодуляторы, адаптогены</p> <p>-пассивное: гормоны, ферменты.</p>	<p>-пассивное: антилимфоцитарная сыворотка</p> <p>Б. Неспецифическое: -активное: иммунодепрессанты органической и неорганической природы, радиоактивное излучение</p>

защитные сывороточные белки иммунной системы, некоторые микронутриенты	-пассивное: гормоны, некоторые микронутриенты
--	---

Все иммуномодуляторы по вектору действия делятся на 2 группы: активизирующие (стимулирующие) иммунитет и супрессорные, подавляющие. Стимулирующим или супрессорным действием могут обладать иммуномодуляторы различной природы и происхождения (табл. 1.1). Их целесообразно разделить на эндогенные и экзогенные. К эндогенным относятся вещества, вырабатываемые самим организмом, а к экзогенным - не свойственные организму, т.е. чужеродные вещества, поступающие в него извне (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Классификация иммуномодуляторов по природе и происхождению**

Эндогенные (естественные иммунобиореагенты организма)	Экзогенные (чужеродные, не свойственные организму)
1	2
Иммуноцитокнины: интерлейкины, интерфероны, пептиды тимуса, костного мозга, ФНО, кейлоны	Вещества органической природы: белки, липиды, нуклеиновые кислоты, комплекс белков и нуклеиновых кислот, липополисахариды; полисахариды и др. вещества животного, растительного, микробного происхождения и синтетически полученные
Иммуноглобулины (поли- и моноклональные, аутоантитела, энзимы, аутоантигены)	Вещества неорганической природы: минеральные коллоиды (гидроокись алюминия, фосфат алюминия и др.), растворимые соединения (хлористый кальций, алюминиевые квасцы), кристаллоиды (активированный уголь, кварцевый порошок), микроэлементы - нутриенты

Salon DFI  
axborot-resurs marka...  
315138

Иммунореагенты, участвующие в иммунном процессе: комплемент, ферменты, защитные белки сыворотки крови, гормоны	Сложные вещества: адьювант Фрейнда, бактериальные клетки, молоко, млечный сок латекса, сочетание липидов с минеральными сорбентами и др.
--	--

Эндогенные иммуномодуляторы объединяет то, что они генетически не чужеродны для организма, и являются естественными регуляторами иммунологических реакций. Экзогенные же иммуномодуляторы чужеродны для организма и попадают в него извне спонтанно либо преднамеренно (в виде профилактических или лечебных препаратов). К экзогенным иммуномодуляторам относятся вещества органической и неорганической природы, а также сложные вещества неустановленного состава, способные оказывать влияние на иммунную систему.

Тем не менее и эндогенные и экзогенные иммуномодуляторы независимо от природы и источника происхождения, могут обладать как стимулирующим, так и супрессорным, как специфическим, так и неспецифическим влиянием на иммунитет.

Все иммуноактивные вещества различают по механизму действия на иммунную систему. Одни из них действуют избирательно на В-систему (пептиды костного мозга), другие - на Т-систему (пептиды тимуса), третьи - на систему А-клеток (липополисахариды), четвертые - оказывают комбинированное действие на Т, В и А-системы (мурамилдипептид и его производные).

Считается, что нет иммуномодуляторов, избирательно действующих только на какую-либо одну систему иммунитета (на В-, Т- или А). Однако каждому иммуномодулятору, помимо общего действия на иммунную систему, свойственно преимущественное действие на определенное звено иммунного процесса. Одни из них преимущественно действуют на стволовые клетки костного мозга; другие - на дифференцировку различных типов иммунокомпетентных клеток; третьи - на синтез иммуноглобулинов; четвертые - на фагоцитоз или интерферонообразование и т.д. (Воробьев А.А., 2002а,б).



Таблица 1.3

**Классификация иммуномодуляторов по механизму действия  
с учетом механизма первичных и вторичных  
иммунодефицитов**

№	Механизм действия иммуномодуляторов
I. Действие (активирующее или супрессорное) на гуморальное звено специфического иммунитета:	
1.	Стволовая клетка костного мозга
2.	Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов
3.	Синтез иммуноглобулинов различных классов
4.	Рецепторный аппарат В-лимфоцитов
5.	Аффинитет и avidность иммуноглобулинов
6.	Синтез иммуноцитоклинов направленного действия
II. Действие (активирующее и супрессорное) на клеточное звено специфического иммунитета	
1.	Стволовая клетка костного мозга
2.	Созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов
3.	Активность субпопуляций специализированных Т-лимфоцитов
4.	Взаимодействие Т-лимфоцитов с клетками-мишенями
5.	Кооперативные взаимодействия Т-лимфоцитов с В-лимфоцитами и А-клетками
6.	Синтез иммуноцитоклинов направленного действия
III. Действие на неспецифическое звено иммунитета	
1.	Активация или подавление фагоцитоза моноцитов
2.	Система интерфероногенеза
3.	Синтез комплемента
4.	Активность ферментов, в первую очередь, лизоцима
5.	Синтез неспецифических защитных белков сыворотки крови
6.	Активность гормональной системы
IV. Комбинированное действие на I, II, III звенья иммунного процесса	
V. Действие на управление и кооперацию работы иммунной системы	
1.	Центральная и периферическая нервная, а также гормональная системы, играющие роль в регуляции деятельности иммунной системы



2.	Центральные органы иммунной системы (тимус, костный мозг)
3.	Отдельные звенья иммунопроцесса и кооперации иммунокомпетентных клеток
4.	Обменные процессы в иммунокомпетентных клетках и синтез иммуноцитоккинов

Классификация, приведенная в таблице 1.3, должна быть скоординирована с классификацией первичных и вторичных признаков, основанной на механизмах и причинах нарушений функций иммунной системы, на которые при иммунокоррекции следует воздействовать с помощью иммуномодуляторов. Отсюда следует, что прежде чем применять иммуномодуляторы с лечебной или профилактической целью, необходимо тщательно определить характер иммунодефицита, его причины, дисфункцию каких звеньев и процессов он обусловил и т.д.

Препараты иммуностропного действия по механизму разделяются с преимущественным эффектом на моноциты/макрофаги, Т-, В-лимфоциты и НК -клетки, что удобно для клинического применения. Охарактеризуем их:

I. Препараты, оказывающие действие на моноциты/макрофаги (неспецифическую резистентность организма): милолипид, ликопид, гепон, иммунал, рибомунил, бронхомунал, полиоксидоний;

II. Препараты, преимущественно воздействующие на Т-клеточное звено: Т-активин, тимоген, тимоптин, тимактид, левамизол, иммунофан;

III. Препараты, преимущественно воздействующие на В-клеточное звено: милолипид, спленин;

IV. Препараты, действующие на Т- и В-лимфоциты: деринат, витамин С, витамин Е, бета-каротин, ликопид, тималин;

V. Препараты, преимущественно действующие на НК-клетки: иммуномакс.

Если подходить к данной классификации строго, то подобным образом нельзя классифицировать практически 90% препаратов. Например, ликопид воздействует на Т- и В-лимфоциты и на моноцитарно-макрофагальное звено; полиоксидоний - на моноциты/макрофаги и НК-клетки; милолипид и неовир - на Т-

клетки и макрофаги. Эффекты иммуномодуляторов многогранны: они по-разному действуют на одни и те же клетки различных людей, степень активации и продукции различна даже у одного индивидуума. Результат терапии обусловлен не только воздействием иммуномодуляторов на иммунокомпетентные клетки, но и опосредованным влиянием на нервную и эндокринную системы.

В 2000 году на III съезде иммунологов и аллергологов стран СНГ были разработаны и утверждены принципы применения иммуномодуляторов в медицинской практике. Согласно им, иммунопрепараты могут назначаться только после обследования иммунного статуса конкретного больного, после чего разрешалось проводить диагностическое наблюдение за иммунологическими показателями в процессе применения иммуномодуляторов.

Исходя из установок работы Р.М. Хантова и Б.В. Пинегина (2000), приведем обобщенную, суммарную классификацию иммуномодуляторов различного происхождения, которые официально разрешены фармакологическим комитетом к использованию в практической медицине в качестве иммунокорректирующих препаратов при заболеваниях различной этиологии (табл. 1.4).

Иммуномодуляторы в настоящее время находят широкое применение в профилактической и клинической медицине.

Таблица 1.4

### Обобщенная классификация иммуномодуляторов

№	Иммуномодуляторы различного происхождения
1. Иммуноглобулиновые препараты для заместительной терапии	
1.	Иммуноглобулин человеческий нормальный (Human normal immunoglobulin)
2.	Иммуноглобулин цитомегаловирусный (Cytomegalovirus immunoglobulin)
3.	Иммуноглобулин против клещевого энцефалита (Immunoglobulin encephalitidis ixodicae)
4.	Цитотект (Cytotect)
5.	Интраглобин (Intraglobin F-fluid)
6.	Пентаглобин (Pentaglobin)
7.	Октагам (Octagam)

8.	Сандоглобулин (Sandoglobulin)
9.	Антигеп (Antiger)
10.	КИП (KIP)
11.	Мабтера (Mabthera)
2. Цитокины	
2.1. Интерфероны	
2.1.1. Виды интерферонов	
1.	Интерферон-альфа (Interferon-alfa)
2.	Интерферон-альфа 2a (Interferon-alfa 2a)
3.	Интерферон-альфа 2b (Interferon-alfa 2b)
4.	Интерферон-альфа 1 (Interferon-alfa 1)
5.	Интерферон-бета (Interferon-beta)
6.	Интерферон-бета 1 (Interferon-beta 1)
7.	Интерферон-гамма (Interferon-gamma)
2.1.2. Препараты интерферонов	
1.	Роферон-А (Roferon-A)
2.	Интераль, Реаферон (Interal, Reaferon)
3.	Виферон (Viferon)
4.	Интрон-А (Intron-A)
5.	Реальдирон (Realdiron)
6.	Аванекс (Avanex)
7.	Бетаферон (Betaferon)
2.2. Интерлейкины и другие биогенные регуляторы	
1.	Беталейкин (Betaleukin)
2.	Ронколейкин (Roncoleukin)
3.	Альдеслейкин (Aldesleukin)
4.	Аффинолейкин (Affinoleukin)
5.	Нейпоген (Neupogen)
3. Синтетические иммуномодуляторы	
3.1. Индукторы синтеза интерферонов	
1.	Полудан (Poludan)
2.	Амиксин (Amixin)
3.	Арбидол (Arbidol)
4.	Неовир (Neovir)
5.	Циклоферон (Cycloferon)
6.	Линимент циклоферона (Linimentum Cycloferoni)

<i>3.2. Иммуномодуляторы, влияющие на функции макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов</i>	
1	Полиоксидоний (Polyoxidoniy)
2	Ликопид (Licopid)
3	Инозин (Inosin)
4	Инозин пранобекс (Inosine pranobex)
5	Левамизол (Levamisol)
6	Убенимекс (Ubenimex)
7	Глатирамера ацетат (Glatiramer acetate)
8	Галавит (Galavit)
<i>3.3. Модифицированные аналоги гормонов тимуса и другие биорегуляторы</i>	
1	Имунофан (Imunofan)
2	Гепон (Hepon)
3	Эпокрин (Epokrin)
<i>3.4. Модификаторы биологического ответа</i>	
1	Глутоксим (Glutoxim)
<i>4. Иммуномодуляторы животного происхождения</i>	
<i>4.1. Пептидные иммуномодуляторы</i>	
1	Тимостимулин (Thymostimulin)
2	Тималин (Thymalin)
3	Т-активин (Tactivin)
4	Тимоген (Thymogen)
5	Миелопид (Mielopid)
<i>4.2. Препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты</i>	
1	Деринат (Derinat)
<i>5. Иммуномодуляторы бактериального происхождения</i>	
1	Бронхо-Мунал (Broncho-Munal)
2	Имудон (Imudon)
3	Имуран (Imuran)
4	Рибомунил (Ribomunyl)
5	НРС-19 (HRS-19)
6	Уро-ваксом (Uro-vaxom)
7	Витафлор (Vitaflor)
<i>6. Иммуномодуляторы растительного происхождения</i>	
1	Иммунал (Immunal)
2	Эхинацея (Echinacea)
3	Эстифан (Estifan)

4	Синупрет (Sinupret)
5	Тонзилгон (Tonsilgon)
6	Олексин (Olexin)
7. Иммунодепрессанты	
7.1. Иммуноглобулины	
1	Антитимоцитарные иммуноглобулины (Antithymocyte immunoglobulins)
2	Муромонаб-CD3 (Muromonab-CD3)
3	Базиликсимаб (Basiliximab)
4	Симулект (Simulect)
7.2. Синтетические иммунодепрессанты	
1	Азатиоприн (Azathioprine)
2	Циклоспорин (Ciclosporine)
3	Сандиммун (Sandimmun)
4	Микофенолата мофетил (Mycophenolate mophetil)
5	Селлсепт (Cellcept)

Считается, что нет ни одного соматического или инфекционного заболевания, при котором не страдала бы иммунная система. Многие болезни вызваны первичным поражением иммунной системы (все врожденные, а также приобретенные иммунодефициты, такие как Т-клеточный лейкоз, СПИД), а другие сопровождаются функциональным нарушением иммунной системы.

Изучением и разработкой общих принципов применения иммуномодуляторов занимается клиническая иммунология. На основе фундаментального изучения иммунодефицитов она должна разрабатывать и уточнять классификацию, изучать причины и механизм иммунодефицитов, вырабатывать рекомендации по применению иммунокорректирующей терапии и профилактике иммунопрепаратами с учетом особенностей и механизма действия иммуномодуляторов, а также иммуномодуляторов для всех клинических и профилактических дисциплин.

Иммунореабилитацией занимаются клиническая и экологическая иммунология, которые используют иммуномодуляторы для предупреждения или лечения иммунодефицитов, возникающих под действием тех или иных факторов. Следовательно, иммунореабилитация - не новая наука, а область клинической и экологической иммунологии.

Одна из актуальнейших задач иммунофармакологии - разработка новых препаратов. Общее число иммуотропных препаратов, используемых в различных странах, превышает 400 наименований. Основными требованиями, предъявляемыми к ним являются такие как наличие иммуномодулирующих свойств, высокая эффективность, безопасность и безвредность, отсутствие противопоказаний, привыкания, побочных и канцерогенных эффектов, индукции иммунопатологических реакций, способность не вызывать чрезмерной сенсибилизации и не потенцировать ее у других лекарственных средств, легко метаболизироваться и выводиться из организма, не вступать во взаимодействие с другими препаратами и обладать высокой совместимостью с ними; непарентеральные пути введения.

Основными принципами иммунотерапии являются:

-обязательное определение иммунного статуса до начала проведения иммунотерапии;

-определение уровня и степени поражения иммунной системы. Этот принцип - один из важнейших факторов соответствия препарата для иммунокоррекции. Точка приложения эффекта препарата должна соответствовать уровню нарушения определенного звена иммунной системы с целью обеспечения максимальной эффективности проводимой терапии;

-контроль динамики иммунного статуса в процессе иммунотерапии;

-применение иммуномодулирующих препаратов только при наличии характерных клинических признаков и изменений показателей иммунного статуса;

-назначение иммуномодуляторов в профилактических целях для поддержания иммунного статуса (онкология, операции, стресс, экологические, профессиональные и др. воздействия).

Наиболее приемлемыми и адекватными для организма человека являются природные, эндогенные иммунокорректоры, основу которых составляют вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме животных и человека. К ним относятся интерфероны, интерлейкины, пептиды тимуса, костного мозга, иммунокомпетентных клеток.

Всесторонняя характеристика иммунофармакотерапевтических препаратов приведена в исследовании Д.К. Новикова и др.



(2002). Некоторые аспекты иммунорегуляции рассмотрены И.С. Фрейдлиным и А.А. Тотоляном (2001). Также вопросы медикаментозной иммунотерапии в практической медицине рассмотрены А.В. Карауловым (1999), а проблемы коррекции вторичных иммунодефицитов Н.Х.Сетдиковым (2002).

Р.И. Сепиашвили (2001, 2015) предложена своя классификация иммуноактивных препаратов в зависимости от источника их получения и химической структуры, разработанная им на основе изучения иммуностропных препаратов, используемых в различных странах. В.М. Манько и др. (2002), описали исторические этапы применения лекарственных средств для коррекции иммунных нарушений в организме при различных патологиях человека.

Для коррекции нарушений в иммунной системе используются клеточные элементы, а также вещества различного природного происхождения и получаемые синтетическим способом.

Ниже рассматриваются отдельные группы иммуноактивных веществ.

## 1.2. Иммуномодуляторы животного происхождения

Источником иммуномодуляторов могут служить ткани и органы разных видов животных, птиц, пресмыкающихся, микробов и т.д. (Чередеев А.Н., 1996). Из тимуса животных получен ряд таких биологически активных веществ, как Т-активин, тималин, тимоптин, иммуномодулин и др. Важная роль тимических гормонов в поддержании гомеостаза организма раскрыта в сообщении R.G.Goya, F.Bolognani (1999). Тимические препараты нашли широкое применение в клинической практике V.Y. Arion et al. (1997). M.Dardenne (1999) установил, что посредством тимических пептидов осуществляется взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем.

При многих инфекционных, аллергических и соматических заболеваниях в качестве иммунокорректора используется отечественный препарат иммуномодулин (Garib F. Ju. et al., 1995).

Согласно данным Н.Р. Аралова (2000), иммуномодулин, полученный из тимуса баранов, применяется при терапии бронхиальной астмы.

А.Л. Бондаренко (2001) получил положительный клинико-иммунологический эффект при включении в комплексное лечение тималина.

Интерес представляет сообщение Ю.В. Булова и др. (1996) о том, что препарат тимоптин, полученный из тимуса, способен влиять на поведение животных, т.е. на деятельность их ЦНС.

Пептиды тимуса в несколько раз стимулируют иммунный ответ к эритроцитам барана при экспериментальном остром токсическом гепатите (Гариб Ф.Ю. и Турдыев У.А., 1996; Agion V.Y. et al., 1997). Д.К. Мухамеджановой (2004а) получен выраженный клинический эффект при назначении детям иммуномодулина.

Хорошие результаты получены при использовании композиции, названной «Бактим» для профилактики вторичных иммунодефицитов, развивающихся при многих заболеваниях (Арион В.Я. и Захарова Л.А., 1998). По данным этих же авторов (Арион В.Я. и др., 2004), препарат Т-активин участвует в регуляции спонтанного и индуцированного апоптоза лимфоцитов крыс.

Л.П. Титов и др. (2001) получили хороший клинический эффект при использовании продигнозана и Т-активина при лечении больных хроническими клебсиеллезами.

Иммуномодуляторы, помимо воздействия на иммунную систему, способны влиять на различные функции организма. Так, Ш.Я. Закирходжаев и Д.У. Махмудова (1994) выявили, некоторые особенности желчевыделительной функции печени при хроническом экспериментальном гепатите при назначении иммунокорригирующей терапии Т-активином и спленином.

По данным С.В. Семочкина (1999), хороший иммунологический эффект получен при назначении препаратов тимуса при экспериментальной ожоговой травме.

Главной мишенью для иммуномодуляторов тимического происхождения являются Т-лимфоциты. Они увеличивают количество Т-клеток и их функциональную активность. Повышают уровень циклических нуклеотидов по аналогии с эффектом тимусного гормона тимопэтина, что ведет к стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые лимфоциты (Хайтов Р.М. и Пинегин Б.В., 2000).

По данным А.П. Ризопулу и др. (2004), иммуномодулин, представляющий собой сумму пептидов из fetalного тимуса

ягнят, стимулирует пролиферативный ответ Т-лимфоцитов и цитотоксическую активность натуральных киллеров в системе *in vitro*.

Из костного мозга получены вещества с иммуномодулирующим действием (миелопептиды, миелопиды). Установлено, что миелопептиды обладают противоопухолевым эффектом (Стрелков Л.А. и Михайлова А.А., 1998). Вещество, выделенное из костной ткани (миелопептид-3), усиливает внутриклеточные процессы, выражающиеся в повышении экспрессии молекул CD16<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> нейтрофильными гранулоцитами у детей с гнойно-септическими заболеваниями (Колесникова Н.В. и др., 2000).

В основе механизма иммунокорригирующего действия миелопептида-1 лежит его способность повышать специфический ответ на антигены, стимулировать межклеточные взаимодействия и продукцию медиаторов иммунной системы (Михайлова А.А., 1999, 2004). Другая группа исследователей также провела эксперименты по оценке влияния миелопептидов на уровень лейкоцитов. Ими обнаружено, что миелопептиды в системе *in vitro* восстанавливают функционирование нейтрофильных гранулоцитов у добровольцев, перенесших психоэмоциональный стресс. Ими изучен механизм влияния миелопептидов на функционирование нейтрофильных гранулоцитов (Нестерова И.В. и др., 2005).

И.М. Молотковская и др. (1998), установили, что миелопид 1 - вещество, выделенное из костного мозга, влияет на функции мембраны клеток. В механизме иммунорегуляторного эффекта вещества важную роль играет транспорт кальция через клеточную мембрану.

Е.К. Тетерева и др. (2005) обнаружили, что миелопептиды МП-1, МП-3 усиливают пролиферативный ответ лимфоцитов часто болеющих детей острыми респираторными инфекциями.

Источником биологически активных веществ является гормональная железа - эпифиз. Под воздействием пептидных биорегуляторов, выделенных из эпифиза, происходит ингибирование процесса апоптоза клеток и регуляция состояния гомеостаза организма (Хавинсон В.Х. и др., 2000, 2002).

Проведены исследования, показавшие, что пептиды эпифиза можно использовать для продления жизни (Khavinson V.Kh.,

2002). Эпиталамин, полученный из эпифиза, продлевает продолжительность жизни у мышей и крыс (Anisimov V.N. et al., 1998).

В публикации Хавинсона В.Х. и Линьковой Н.С. (2015) рассмотрены вопросы молекулярно-генетической базы применения пептидных биорегуляторов для коррекции патологии иммунной системы.

Иммуномодулирующим эффектом обладает вещество, выделенное из почечной ткани кур. Добавление его при иммунизации цыплят способствовало повышению специфического иммунного ответа, выражающегося в нарастании титра антител при иммунизации против вирусных заболеваний (Батырбеков А.А. и Хасанова Д.Ю., 2000).

С помощью экстракта почки кур можно восстанавливать иммунологическую реактивность при лучевой болезни (Батырбеков А.А. и Комаров Р.Г., 1995). П.Г.Комаров (1997), изучив биологические свойства экстракта, полученного из почечной ткани кур, показал, что он обладает способностью стимулировать иммунную и кроветворную системы в норме и при вторичных иммунодефицитных состояниях. Д.Ю.Хасанова и А.А.Батырбеков (2000) установили, что выраженность стимулирующего эффекта почечного экстракта кур зависит от вида животных.

А.Ж. Примкулов и др. (2000а,б) с помощью тканевых экстрактов в системе *in vitro* стимулировали функции разных типов лимфоцитов у больных с онкологическими заболеваниями. Ими установлено, что экстракты почек кур и селезенки новорожденных овец способны стимулировать кооперацию Т- и В-лимфоцитов и пролиферацию кроветворных стволовых клеток у мышей-опухоленосителей с вторичным иммунодефицитом.

Пептидный комплекс почек стимулирует экспрессию мембранных рецепторов лимфоцитов в присутствии иммуномодуляторов (Веснина Л.Э. и Кайдышев И.П., 1999). И.П. Кайдашев (1998) из почек свиней выделил пептидные фракции и изучил их химическую структуру. Им выявлена стимуляция пролиферативной активности лейкоцитов крови при введении некоторых пептидных фракций, выделенных из коркового вещества почек.

Иммуноактивные вещества получены из тканей пресмыкающихся, в частности змей. Из тканей змей получен препарат эриксин с высокой иммуномодулирующей активностью (Андо Ю.Т. и

др., 1996). Из яда кобры выделено биологически активное вещество и изучена аминокислотная последовательность в этом белке (Ito M. et al., 2001). Активатор протромбина получен из ядов змей (Gao R. et al., 2002).

Д.Х. Хамидов и др. (2005) установили, что препараты из яда кобры и гюрзы в 40%-ном растворе спирта более чем в 2,6-3,4 раза стимулируют иммунный ответ к эритроцитам барана (ЭБ) у мышей, но не оказывают существенного влияния на гиперчувствительность замедленного типа. Эти вещества повышают число Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, НК-клеток в периферической крови, усиливают процессы фагоцитоза и стимулируют продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2.

Ещё одним объектом исследователей являются черепахи, как источник получения биологически активных веществ. Так, иммуноактивные вещества выделены из крови и селезенки среднеазиатских черепах. Эти вещества повышают иммунный ответ к эритроцитам барана у интактных и иммунодефицитных животных (Колбаев И.Б., 1997).

Источником получения иммуноактивных веществ являются крупные рогатые животные. Из молозива коров получен препарат Лакто Флор, который применяется в качестве иммунокорректора при злокачественных новообразованиях (Memetov F.Y. et al., 1994). Ф.Ю. Меметов и др. (2002) успешно использовали препарат Лакто Флор при химиолучевой терапии больных со злокачественными новообразованиями.

Показано, что пролактин обладает иммуномодулирующим эффектом у животных при стрессовом состоянии (Немирович-Данченко Е.А., 2003). А.В.Казьянин (1998, 1999) получил вещество молокин, обладающее выраженными иммунобиологическими свойствами.

Установлено, что некоторые компоненты бактериальной стенки могут стимулировать созревание макрофагов и их противомикробную активность (Ильинская А.Н. и др., 2005).

Как известно, иммунная и антиоксидантная системы тесно взаимосвязаны между собой. Исследования показали, что некоторые антиоксиданты липидной природы могут выступать в роли иммуномодуляторов при нарушении жирового обмена в организме (Барт Е.В., 1994).

Высокой биологической активностью в отношении некоторых монооксигеназных ферментов овариоэктомированных крыс обладают фетальная ткань печени и плаценты (Беюканова Г. М. и др., 2003). В литературе имеются сообщения, что плацента является источником получения высокоактивных биологических веществ (Воробьева Т.И. и др., 1995).

Е.Я. Быкова и др. (1999) из плаценты получили препарат римолан, который существенно повышает иммунный ответ и титр антител в эксперименте.

Имеется много сообщений об исследовании биологических эффектов мумиё. М.М. Курбанова и др. (1997) разработали методы контроля качества и стандартизации субстанции и таблеток мумиё. По данным Ф.Р. Агзамовой (2000), природный продукт мумиё обладает клиническим эффектом при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом, повышая угнетенные показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Л.М. Салиева и др. (2001) изучили компонентный состав природного биостимулятора мумиё и на его основе разработали ряд лекарственных форм.

Множество работ посвящено изучению биологических эффектов хитозана, выделенного из различных природных источников. Под действием наночастиц, состоящих из комплекса хитозана-ДНК происходит стимуляция продукции ферментов и цитокинов макрофагами (Chellat F. et al., 2005). Хитозан используется для получения различных композиционных веществ с биологической активностью. К ним относятся металлохитозановые наночастицы (Huang H. et al., 2004). Хитозан используется для получения противоопухолевых препаратов (Son Y. J. et al., 2003).

Из числа иммуномодуляторов животного происхождения находит применение препарат дезоксирибонуклеиновой кислоты «Деринат». Иммуномодулирующий эффект дерината обусловлен его способностью стимулировать В-звено лимфоцитов, активизировать Т-хелперы и клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Активация клеточного иммунитета деринатом повышает способность естественных киллеров воздействовать на клетки, пораженные вирусами, хламидиями, золотистым стафилококком, кишечной палочкой и др. Деринат способствует удалению из организма свободных радикалов, снижает чувствительность клеток



к повреждающему действию химиотерапевтических препаратов, обладает репаративными и регенеративными свойствами. Препарат находит применение в онкологии, кардиологии, гастроэнтерологии, гинекологии.

Близок к деринату иммуномодулятор эрбисол. Препарат представляет собой комплекс природных низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения, полученных из ткани куриных эмбрионов, содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. В качестве иммуномодулятора эрбисол нормализует показатели иммунного статуса: активизирует Th1-хелперы и Т-киллеры и ингибирует активность Th2 хелперов и В-лимфоцитов, что способствует восстановлению специфического клеточного иммунитета. Это приводит к ингибированию как роста, так и метастазирования злокачественных опухолей (Дранник Г.Н. и др., 1994).

Хороший терапевтический эффект получен при назначении больным с различными заболеваниями антител человека (Gavilondo I.V. et al., 2000). Описаны иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стромальных клеток (Буравкова Л.Б., 2015).

Таким образом, рассмотренные работы свидетельствуют о многообразии источников для получения иммуноактивных веществ животного происхождения.

### 1.3. Иммуномодуляторы растительной природы

Растения являются источником самых разнообразных целебных средств, в том числе иммуномодуляторов (Кузьменко А.И. и др., 1999; Тодоров И.Н. и др., 2000; Соколов С.Я., 2000; Абдуллаходжаев К.А. и др., 2002; Горелова Ж.Ю., 2002; Корсун В.Ф. и др., 2003; Немцова Е.Р. и др., 2004; Тутельян А.В., 2004; Барам Н.И. и др., 2005; Албегова Д.З. и др., 2015).

В сообщениях Х.Х. Халматова и др. (1998) и Т.П. Пулатовой (2005) приведены подробные сведения о лекарственных растениях, которые в настоящее время широко используются в нашей республике.

Растительные вещества обладают широким спектром воздействия на органы и системы. Иммуноактивные свойства выявлены у препарата эликсир Г'М в экспериментах, в которых было уста-

новлено повышение количества антителообразующих клеток у интактных животных и при вторичных иммунодефицитных состояниях (Мавлянов И.Р. и др., 2003). Препарат подавляет реакцию гиперчувствительности замедленного типа, повышает экспрессию дифференцировочных маркеров разных типов иммунокомпетентных клеток, усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов крови.

В Узбекистане проводились работы по изучению биологических свойств чеснока (Аминов С.Н. и др., 2004, Алиев Х.У. и др., 2005), в которых показано, что он в эксперименте улучшает иммунологические характеристики (Алиев Х.У. и др., 2005), стимулирует кровеносную систему (Алиев Х.У. и др., 2003). Н.К. Олимовым (2005) разработана технология получения таблетированной формы чесночного порошка, на основе которой предполагается создание новых иммуномодулирующих препаратов.

Известно, что иммунная недостаточность может развиваться при чрезмерных физических нагрузках, в частности у спортсменов, что требует проведения соответствующей адекватной терапии (Португалов С.Н. и др., 1996; Сейфулла Р.Д., 1998). Одним из подходов иммунотерапии является использование "мягких" иммунотропных препаратов. Так, О.А. Муханов и др. (2002) показали клиническую эффективность комплексных гомеопатических препаратов при лечении вторичной иммунологической недостаточности у спортсменов.

А.В. Васильев и др. (2000) опубликовали обзор, посвященный лекарственным растениям, произрастающим в Российской Федерации, как источника для создания новых высокоэффективных иммуномодулирующих лечебно-профилактических препаратов и биологически активных пищевых добавок.

Оценка влияния экстракта коры и побегов облепихи на функциональную активность естественных клеток-киллеров (ЕКК) показала, что однократное введение препарата вызывает у здоровых животных повышение цитотоксической активности ЕКК селезенки (Зуева Е.П. и др., 1994).

Препараты солодки оказывают иммуномодулирующее действие: увеличивают пролиферативную активность спленоцитов, повышают образование цитотоксических Т-лимфоцитов в селе-

зенке и цитотоксическую активность перитонеальных макрофагов, ослабляют иммунодепрессию, вызванную цитостатиками.

Установлено также, что экстракт медицинского гриба *Flammulina velutipes* обладает свойством влиять на синтез цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-2 в системе *in vitro*, что свидетельствует о действии данного экстракта на Т-лимфоциты и макрофаги (Арипова Т.У. и др., 2008; Корсун В.Ф. и Корсун Е.В., 2008).

Флавоноиды обладают антиоксидантными, радиопротекторными свойствами, оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему, капилляры сосудов, снижая проницаемость их стенок (Корсун В.Ф. и Корсун Е.В., 2008). Эти биологически активные вещества положительно влияют на пищеварительную систему, печень, почки, органы кроветворения. В медицине флавоноидные соединения используются как Р-витаминные (рутин, кверцетин, катехины чая), противоязвенные (ликвиритон), гипоазотемические (фларонин, леспенефрил, леспефлан), желчегонные (фламин, холосас, экстракт шиповника) средства (Корсун В.Ф. и Корсун Е.В., 2008). Флавоноиды содержатся в овощах, фруктах, чае, вине и являются важной частью пищевого рациона. Показана их высокая иммуностимулирующая активность (Киличова Г.Х., 2008; Сыров В.Н. и др., 2011б).

В экспериментах на мышах обнаружено, что экстракт шлемника байкальского, содержащего флавоноиды на фоне цитостатической терапии оказывает модулирующее влияние на функциональную активность ЕКК, макрофагов и продукцию цитокинов у животных, а также стимулирует гуморальный иммунитет (Капля О.А. и др., 2004).

Как показали исследования, проведенные ранее на животных, тималин, препарат подорожника, экстракт шлемника байкальского повышали функциональную активность нейтрофилов. Наряду с существенным повышением эффективности цитостатической терапии, эти препараты ослабляли ее иммунодепрессивное действие (Гольдберг Е.Д. и др., 2000).

Глицирам, полученный из солодки, представляет собой моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты. Этот препарат увеличивает фагоцитарную активность. В работе Г.А.Толстикова и Горяева М.И. (1966) имеются данные о том, что глицирам уменьшает сосудистую проницаемость, и это свойство препарата

может оказывать существенное влияние на процесс диссимиляции. В экспериментах на иммунодепрессивных мышках обнаружено, что глицирризиновая кислота активирует макрофаги, нормальные киллеры, Т-лимфоциты и моноциты. Она стимулирует образование интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-2 и 12. У облученных животных глицирризин и глицирризиновая кислота стимулируют восстановление селезенки и тимуса и оказывают модулирующее действие на клеточный иммунитет. Показано, что глицирризиновая кислота и её препараты в малых дозах оказывают иммуностимулирующее действие, а в больших - иммунодепрессивное. У пациентов, получающих кортикостероидную терапию, предварительное введение этой кислоты нормализует состояние системы иммунитета. Внутривенное введение добровольцам глицирризиновой кислоты вызывало повышение уровня интерферона на 45% и количества нормальных киллеров на 75 %.

В связи с тем, что в литературе имеются противоречивые сведения о биологической активности адаптогенов, в том числе и об их иммунобиологических свойствах, Г.М. Яковлевым и др. (1990) был проведен сравнительный анализ некоторых из них в условиях 80-суточного подводного плавания. У 126 моряков-подводников в возрасте 19-32 лет, находящихся в условиях полной герметизации, было исследовано влияние экстрактов *Rhaponticum carthamoides*, *Eleutherococcus senticosus* и синтетического препарата дибазол на изменение состояния естественной резистентности организма. По результатам долгосрочного опыта, использование экстракта *Rhaponticum carthamoides* имело следующие положительные результаты: работоспособность моряков-подводников увеличилась на 15-20%; произошла экономизация расхода энергетических резервов (относительный уровень содержания гликогена через 5 ч работы выше контроля на 30 %, липидов - на 10%); отмечен выраженный и стойкий эффект активизации защитных функций организма (поглотительная и переваривающая способность лейкоцитов через 15 суток после начала эксперимента оказалась на 43-54% выше, чем в контроле); установлен пролонгированный эффект последствия (антимикробная устойчивость кожи и функция макрофагов в крови через 45 суток после отмены препарата на 57-69 % выше контроля); побочные эффекты отсутствовали.

Природные антиоксиданты могут изменять состояние мембран клеток, воздействуя на их физико-химические и биологические свойства, а также препятствовать активации свободно-радикальных реакций, которые оказывают существенное влияние на организм, в том числе, и на иммунокомпетентные клетки (Бакуридзе А.Д., 1994).

Антиоксидантными свойствами обладают препараты солодки, флавоноиды шлемника байкальского и одуванчика лекарственного, экстракт левзеи сафлоровидной (Кузьменко А.И. и др., 1999а; Володин В.В. и Матаев С.И., 2011; Володин В.В. и Володина С.О., 2015).

Препараты могут оказывать воздействие одновременно на разные системы организма. В частности, препарат гликоразмулин, обладающий иммунопотенцирующим эффектом, влияет на сердечно-сосудистую и вегетативную системы (Fayzieva Z., Khakimov Z., 2012).

Большой интерес представляют в настоящее время, также пектины, выделенные из различных растений. Они стимулируют фагоцитоз, усиливают реакции лимфоцитарного иммунитета: продукцию антител, реакцию гиперчувствительности замедленного типа, секрецию цитокинов (Оводов Ю.С. и др., 2009).

Лекарственные препараты, созданные на основе растительных веществ, имеют ряд преимуществ: низкую токсичность, широкий спектр действия, отсутствие привыкания, такие соединения легко включаются в метаболизм, усваиваются организмом, выводятся из него и являются сравнительно экологически чистыми.

Таким образом, анализ многочисленных исследований позволяет утверждать о наличии у растительных веществ иммуномодулирующих свойств и о возможности их использования для коррекции иммунологических нарушений.

#### 1.4. Синтетические иммуномодуляторы

Одним из самых первых индукторов интерферона, применяемый с 1970-х годов, является полудан-комплекс полиадениловой и полиуридиновой кислот. Его интерферониндуцирующая активность невысока. Полудан используется в виде глазных капель и

инъекций под конъюнктиву при герпетических кератитах и кератоконъюнктивитах, а также в виде аппликаций при герпетических вульвовагинитах и кольпитах.

Амиксин – низкомолекулярный индуктор интерферона, относящийся к классу флуореонов. Амиксин стимулирует образование в организме всех видов интерферонов:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Максимальный уровень интерферона в крови достигается примерно через 24 ч после приема амиксина, повышаясь по сравнению с его исходными значениями в десятки раз. Важной особенностью амиксина является длительная циркуляция (до 8 недель) терапевтической концентрации интерферона после курсового приема препарата. Значительная и продолжительная стимуляция амиксином выработки эндогенного интерферона, обеспечивает его универсально широкий диапазон противовирусной активности. Амиксин также стимулирует гуморальный иммунный ответ, увеличивая продукцию IgM и IgG, и восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Амиксин применяется для профилактики гриппа и других ОРВИ, лечения тяжелых форм гриппа, острых и хронических гепатитов В и С, рецидивирующего генитального герпеса, цитомегаловирусной инфекции, хламидиоза, рассеянного склероза.

Неовир – низкомолекулярный индуктор интерферона (производное карбоксиметилакридона). Неовир индуцирует в организме высокие титры эндогенных интерферонов, особенно раннего интерферона альфа. Препарат обладает иммуномодулирующей, противовирусной и противоопухолевой активностью. Неовир применяют при вирусных гепатитах В и С, а также при уретритах, цервицитах, сальпингитах хламидийной этиологии, вирусных энцефалитах.

В клинической иммунологии широко используются иммунофармакологические вещества разнообразной химической структуры. При назначении аминокислотных препаратов наблюдалось повышение активности факторов неспецифического иммунитета. Установлено, что дипептиды оказывают антитоксический эффект и одновременно стимулируют процессы фагоцитоза (Белокрылов Г.А. и др., 1999).

Интерес представляет новый препарат галавит, обладающий широким спектром воздействий на разные системы организма



(Петров В.Н. и др., 2001). Он является иммуномодулятором с биоактивирующим и регенерирующим эффектом, используется в лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений хирургических больных (Донцов В.И. и Подколизин А.А., 2001).

Галавит – производное аминофталгидрозида; он разрешен к применению в России в 1997 г в качестве лекарственного средства.

Установлено, что галавит обладает свойством корректировать активность ферментов антиоксидантной системы старых мышей с возрастным иммунодефицитом. Оказывает выраженный клинико-иммунологический эффект в лечении воспалительных заболеваний придатков матки, тормозит рост и метастазирование карциномы Льюиса (Цыба А.Ф. И др., 1999).

При вторичных ИДС галавит стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов, повышает неспецифическую резистентность организма. Препарат регулирует синтез цитокинов макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) и лимфоцитами (ИЛ-2), стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов при ее исходном дефиците, дозозависимо влияет на синтез антител, регулирует пролиферативную активность Т-лимфоцитов, стимулирует активность НК-клеток при их недостаточности, не обладает аллергенными и токсическими свойствами. Галавит обладает одновременно как противовоспалительными свойствами, так и иммуномодулирующей активностью.

По данным Е.А. Реутовой (2001), выраженной биологической активностью обладает препарат полирибонат. Установлено, что препараты нуклеиновой природы оказывают стимулирующий эффект на неспецифические факторы естественной резистентности организма у сельскохозяйственных животных, в частности телят (Реутова Е.А., 2001). В дальнейшем были выявлены определенные морфологические изменения в печени при применении этого иммуномодулятора нуклеиновой природы - у крыс, а также в органах гомеостатического обеспечения (Реутова Е.А., 2001).

По данным С.А. Буровой и др. (2000), способностью стимулировать иммунологические реакции организма обладает препарат актинолизат.

Установлено, что иммунокорректирующим эффектом при терапии заболеваний полости рта обладает имудон. Механизм его действия связан с увеличением числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке, которые индуцируют образование секреторных антител класса IgA, участвуют в образовании защитного слоя из секреторного IgA и лизоцима на поверхности слизистой оболочки; повышают активность макрофагов. Использование иммуномодуляторов дает хороший эффект при кандидозе (Сергеев А.Ю. и др., 2000).

Широким спектром регуляторного действия обладает имунофан, а его клиническая эффективность основывается на способности частично либо полностью восстанавливать показатели Т-клеточного и фагоцитарного иммунитета, нормализовывать продукцию противовоспалительных медиаторов, обеспечивать коррекцию окислительно-антиокислительной системы и липидного обмена (Лебедев В.В. и др., 1998).

Иммуномодулирующее действие полиоксидония связано с его преимущественным воздействием на нейтрофилы, моноциты-макрофаги, естественные киллеры и опосредованно на В- и Т-лимфоциты. Следствием этого является активация поглотительной и бактерицидной способности фагоцитов; усиление функции НК-клетки, стимуляция синтеза моноцитами и лимфоцитами ряда цитокинов, повышающих продукцию антител В-лимфоцитами, и функциональную активность Т-клеток. Помимо иммуномодулирующего влияния, полиоксидоний оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. По своим антитоксическим свойствам полиоксидоний значительно превосходит такие классические детоксиканты, как гемодез и полиглюкин (Хаитов Р.М. и Пинегин Б.В., 2005; Стручко Г.Ю. и др., 2014).

Под влиянием полиоксидония, наиболее значимые изменения параметров иммунной системы выражались в статистически достоверном увеличении относительного содержания CD3+, CD4+, CD16+, которые достигали нормальных значений. У больных, не получавших полиоксидоний, восстановления данных показателей не наблюдалось.

Применение полиоксидония с целью иммунокоррекции и детоксикации существенно повышает эффективность терапии он-

кологических больных на ранних стадиях заболевания, а при генерализации процесса значительно улучшает качество жизни пациентов.

Представителем нового класса синтетических иммуномодуляторов - типоептинов является глутоксим. Глутоксим стимулирует пролиферацию и способствует дифференцировке нормальных клеток, активирует процессы апоптоза трансформированных клеток, реализует эффекты многих цитокинов. По отношению к нормальным клеткам органов иммуно- и гемопоеза глутоксим осуществляет инициацию системы цитокинов, регулирует эндогенную продукцию интерлейкинов (ИЛ-4, -6, -8, -10, -12) и эритропоэтина.

К группе химически чистых иммуномодуляторов относят также индукторы эндогенного ИФ (циклоферон, ридостин, ларифан). Следует отметить, что спектр их действия не ограничен усилением интерфероногенеза. При изучении влияния циклоферона на секрецию цитокинов мононуклеарами крови человека выявлено, что циклоферон является индуктором мРНК ИФ, ИЛ-1, -2, -6 и в то же время оказывает ингибирующее действие на продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО-альфа.

Препарат гепон, также относящийся к группе иммуномодуляторов, повышает эффективность иммунной защиты от инфекций, лечения и профилактики оппортунистических инфекций, вызванных бактериями, вирусами или грибами. Активным компонентом гепона является синтетический тетрадекапептид формулы: Thr-Glu-Lys-Lys-Arg- Arg-Glu-Thr- Val-Glu- Arg-Lys-Glu.

Гепон обладает интерферониндуцирующей активностью, в широком диапазоне доз индуцирует синтез  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов. Влияние препарата на лимфоидные клетки состоит в индукции рецепторов к цитокинам (в частности, к интерлейкину - ИЛ-2), в выраженном усилении ответа на другие активационные сигналы. Гепон индуцирует выработку Т-клетками МИФ-цитокинов и L-селектинов, усиливающих активность гранулоцитов и вызывающих селективный хемотаксис макрофагов. Введение препарата внутрь вызывает нормализацию содержания CD4+, CD8+-лимфоцитов, а также NK-клеток, повышает содержание активированных Т-лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, усиливает продукцию Ig-антител к инфекционным агентам.

В настоящее время в клиническую практику внедряются комплексные подходы к лечению и профилактике различных заболеваний с применением иммуностропных препаратов направленного действия с учетом уровня и степени нарушений в иммунной системе (Караулов А.В. и др., 2015; Петров Р.В. и Хаитов Р.И., 2011).

### 1.5. Цитокиновые иммуномодуляторы

Особое место среди описываемых препаратов занимают цитокины – биологически активные вещества пептидной природы (Кадагидзе З.Г., 2003). Основными функциями цитокинов являются регуляция гемопоэза, иммунного ответа, угнетение воспалительных процессов, участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе, эмбриогенезе.

Цитокины, способные стимулировать рост и дифференцировку клеток-предшественников гемопоэза, получили название колониестимулирующих факторов (КСФ). Они не обладают противоопухолевыми свойствами, но они необходимы для прогрессии от полипотентной стволовой клетки до зрелых дифференцированных клеток крови и способны оказывать влияние на функцию последних. Благодаря этим свойствам КСФ приобрели огромное значение в современной клинической химиотерапии опухолей. К КСФ относятся: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), стимулирующий продукцию нейтрофилов; гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ), стимулирующий продукцию гранулоцитов и макрофагов (МФ); макрофагальный КСФ (М-КСФ), стимулирующий продукцию моноцитов; ИЛ-3 и ИЛ-11, обладающие способностью влиять на клетки-предшественники белой, красной крови и мегакариоцитов; эритропоэтин, влияющий на клетки-предшественники эритроцитов и мегакариоцитов; тромбопоэтин, стимулирующий развитие мегакариоцитов; фактор роста стволовых клеток (ФРСК), способный стимулировать рост стволовых кроветворных клеток и ФЛТ-3 - лиганд, стимулирующий рост ранних предшественников в костном мозге и периферической крови (Кадагидзе З.Г., 2003).

Особый интерес представляет группа низкомолекулярных веществ, продуцируемых клетками иммунной системы, - цитоки-

ны и иммуноглобулины, оказывающие избирательное действие на отдельные звенья поврежденной иммунной системы при иммунопатологических заболеваниях (Алешкин В.А. и др., 2001; Гуломов З.С. и др., 2005; Беляев Д.Л. и др., 2005), обеспечивающих коммуникационные связи внутри иммунной системы и межсистемные взаимосвязи (Василенко А.М. и Захарова Л. А., 2000).

Цитокиновые препараты находят широкое применение в клинической практике. В.Н. Егорова и М.Н.Смирнов, (2000) выявили высокую эффективность терапии ронколейкином больных хроническим гепатитом С.

Для коррекции иммунореактивности в клинической практике используется рекомбинантный интерлейкин-2 (Козлов В.К. и др. 2001); О.Е. Молчанов и др. (2002) в своем сообщении рассмотрели современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологической практике в качестве иммунотерапии. А.М. Попович и др. (2000) установили положительный эффект цитокинового препарата ронколейкина на угнетенную иммунную систему у онкологических больных.

### **1.6. Фитоэкдистероиды как потенциальные иммуномодулирующие средства**

В настоящее время чрезвычайно большой интерес привлекают к себе фитоэкдистероиды (ФЭ) - природные соединения из группы полиоксистероидов (Ахрем А.А. и Ковганко Н.В., 1989; Nishimoto N. et al., 1988; Trenin S. и Volodin V.V., 1999; Cheung J. и Smith D.F., 2000; Kozlova T. и Thummel C.S., 2000; Ravi M. et al., 2001; Voigt B. et al., 2001; Fabian L. et al., 2002; Dinan L. и Lafont R., 2015). Фитоэкдистероиды оказывают тонизирующее, белково-анаболическое действие, являются эффективными стимуляторами регенерации (Сыров В.Н., 1984; Кузьмицкий Б.Б. и др., 1990; Гаджиева Р.М. и др., 1995; Дармограй В.Н. и др., 1996; Ануфриева Э.Н. и др., 1998; Балтаев У.А., 2000; Мамадалиева Н.З. и др., 2003; Алексеева Л.Н. и др., 2003). Кроме того они, проявляют адаптогенное, антиоксидантно-бактерицидное и противовоспалительное действие, улучшают реологические свойства крови (Володин В.В., 1999; Володин В.В. и др., 1999, Володин В.В. и Матаев С.И., 2011; Володин В.Н. и Володина С.О., 2015;

Плотников М.Б. и др., 1999, 2001; Тимофеев Н.П., 2001, 2003, 2005; Bandara B.M. et al., 1989; Harmatha J. et al., 2002a,б; Bathori M., 2000; Bathori M. и Pongracz Z. 2005; Wang S. et al., 2000; Rees H.H., 1995; Dinan L. et al., 1999, 2001; Bourne P.C. et al., 2002). Известно влияние экдистероидов на пролиферацию клеток позвоночных. При этом не выявлено каких-либо побочных эффектов на организм животных и человека (Kholodova Yu.D. et al., 1997; Сыров В.Н. и др., 2001; Пчеленко Л.Д. и др., 2002; Сидорова Ю.С. и Зорин С.Н., 2013).

Экспериментально доказано, что фитоэкдистеронды оказывают стимулирующее действие на эритропоэз и способствуют ускорению процессов восстановления красной крови при анемии (Сыров В.Н. и др., 1997; Дармограй В.Н. и др., 2001). Исследования М.Б. Плотникова и др., (2000) показали, что экдистероидсодержащие растения ограничивают развитие синдрома повышенной вязкости крови у животных с сердечно-сосудистой патологией, воздействуя на клеточные и плазменные факторы, определяющие вязкостные свойства крови. Содержащий экдистерониды экстракт левзеи сафлоровидной оказывает влияние на липидный состав мембран эритроцитов и препятствует их деградациии (Зеленков В.Н. и др., 2001; Тимофеев Н.П., 2004).

Экдистерониды стимулируют биосинтез белка в печени, почках и скелетных мышцах аналогично стеранаболам (Чермных Н.С. и др., 1988; Сыров В.Н., 2009; Сыров В.Н. и др., 2012; Тодоров И.Н. и др., 2000a,б). Это свойство широко используется для коррекции массы тела во время тренировочного процесса и достижения высоких показателей в профессиональном спорте (Сыров В.Н. и др., 2011). В отличие от синтетических стероидов с анаболическим типом действия, высокая расположенность к синтезу протеина при приеме фитоэкдистеронидов и эдкдистеронидсодержащих препаратов не сопровождается опасными для жизни побочными эффектами. Поэтому они представляются желательными и достойными заменителями таких популярных, но запрещенных допинговых средств тестостеронового ряда, как метандростенолон (dianabol, negabol, novobol), феноболин, метиландростендиол и др., используемых в скоростных и силовых видах спорта.



Заслуживают внимания результаты исследований, показавших высокую эффективность фитостероидов при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся ослаблением белкового и других обменов при гепатите, диабете и др. (Португалов С.Н. и др., 1996; Дармограй В.Н. и др., 1999; Takahashi H., Nishimoto N., 1992; Мухамеджанова Д.К., 2004а,б; Сыров В.Н. и др., 2004, 2012; Бадалян К.Л. и др., 1996). Экдистероидсодержащие субстанции регулируют минеральный, углеводный, липидный обмен (Осинская Л.Ф. и др., 1992; Кузьменко А.И. и др., 1999; Сыров В.Н. и др., 2013), нормализуют уровень глюкозы в крови, снижают содержание холестерина (Uchiyama M., Yoshida T., 1974; Миронова В.Н. и др., 1982). Экдистероидсодержащие препараты дублируют действие витамина Д<sub>3</sub>, проявляя антирахитическое действие (Ахмед И., 1993; Кузьменко А.И. и др., 1999).

Этот класс соединений является одним из немногих классов стероидов, не оказывающих гормональных эффектов на млекопитающих (Slama K. et al., 1996; Lafont R., 2012).

Выявление растений с высоким содержанием экдистероидов (до 1-2% сухой массы) дало возможность создания экономически целесообразных технологий получения этих веществ и, таким образом, открыло перспективу их практического применения в народнохозяйственной практике: медицине, ветеринарии и т.д. (Забарева Л.Н., 2003, 2015; Володин В.В., 1999; Зайнуллин В.Г. и др., 2003; Lafont R., 2012; Lafont R. и Dinan L., 2003; Volodin V.V. et al., 2002).

Фитостероиды и созданные на их основе препараты успешно использованы в комплексной терапии у больных с ишемической болезнью сердца, в реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда; при экспериментальных миокардитах (Абдуллаев Т.А. и Нагаева Г.А., 2007; Искандерова С.Д. и Шарипова У.С., 1992; Сыров В.Н., 1994).

По данным О.В.Скосыревой и др. (1992), в хирургической практике фитостероиды оказались перспективными при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При использовании экдистероидов в фтизиатрии отмечено быстрое рассасывание инфильтрационных и очаговых изменений, закрытие полостей распада и абациллирование (Михсев А.В. и Трушин С.Н., 2006).

Достаточно широкий спектр биологического действия на организм, в основе которого лежат общеукрепляющие, адаптогенные, стимулирующие, регенераторные процессы, предполагал задействованность в них и иммунной системы. Поскольку наблюдения в этом плане были крайне малочисленны и противоречивы изучение их фармакологической активности в этом аспекте представляется крайне актуальной проблемой. Исследованию данного вопроса и посвящена настоящая монография.

## Глава II

### ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ НА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ РАЗНЫХ ВИДОВ

Эксперименты по изучению иммуномодулирующей активности фитоекдистероидов в нормальных условиях проводили, прежде всего, ориентируясь на изменение в содержании антителообразующих клеток (АОК) в селезенке животных после иммунизации их тимусзависимым антигеном - эритроцитами барана (ЭБ). Эти исследования выполнены на различных видах животных с учетом неоднозначной чувствительности их организма к воздействию фармакологических агентов. Такая постановка экспериментов могла дать четкое представление и о выраженности, и о значимости определяемого эффекта. В дальнейшем проводили и другие опыты, позволяющие более полно охарактеризовать исследуемые соединения в качестве иммунотропных средств.

В работе использовались индивидуальные фитоекдистерониды: 2-дезоксид- $\alpha$ -экизон,  $\alpha$ -экизон, силенеозиды А и В, интегристирон А, экистерон, туркестерон, выделенные соответственно из *Silene praemixta* M.Pop., *Silene brahuica* Boiss., *Rhaponticum carthamoides* (Willd) Iljin, *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig (Саатов З., 1993; Саатов З. и др., 1979; 1985; Балтаев У.А. и Абубакиров Н.К., 1987; Маматханов А.У. и др., 1980; Усманов Б.З. и др., 1975), а также суммарные экистероидсодержащие препарата (СЭП) из *Silene viridiflora* (содержащий экистерон, силенеозиды А, D, полиподин В и др.) (Мамадолиева Н.З. и др., 2003) – СЭП-1, из *Silene brahuica* Boiss (содержит экистерон, силенеозиды А, В, С, D, E,  $\alpha$ -экизон-2,2-сульфат и др.) (Саатов З., 1993)-СЭП-2 и из *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig (содержит экистерон, туркестерон, циастерон, 22-ацетилциастерон и др.) (Усманов Б.З. и др., 1975) – СЭП-3. Все экистероидсодержащие субстанции вводили животным при помощи специального зонда в желудок. Референс-препаратами при определении иммунотропного действия фито-

экдистероидов служили известные иммуностимулирующие средства Т-активин (вводили внутривнутрибрюшинно) и иммунал (вводили орально) (Машковский М.Д. 2008; Регистр, 2014). Число АОК в селезенке, иммунизированных ЭБ ( $2 \times 10^8$ ) млекопитающих, определяли по Жеме Н.К. и Nordin A.A. (1963), а в селезенке цыплят по методу И.А.Болотникова и Ю.В.Конопатова (1987). Полученные результаты пересчитывали на число ядродержащих клеток (ЯСКС) в этом органе. У всех иммунизированных видов животных и цыплят также подсчитывали общее количество клеток в центральных и периферических органах иммунитета, количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови, определяли титр антител в реакции гемагглюцинации.

## **2.1. Влияние фитозкдистероидов на процесс образования антителообразующих клеток в селезенке в ответ на антигенное воздействие**

### **2.1.1. опыты на мышях**

Изучение влияния имеющихся в нашем распоряжении фитозкдистероидов на процесс иммуногенеза у мышей мы начали со сравнительной оценки как индивидуальных соединений этого ряда, так и суммарных экдистероидсодержащих субстанций, поскольку в случае обнаружения у последних заслуживающего внимания эффекта, разработка на их основе лекарственных средств и технологически, и экономически представлялась более выгодной. Все исследуемые субстанции вводили в дозе 5 мг/кг.

Выбор этой дозы как основной в проведении большинства экспериментов в последующем объяснялся тем, что и индивидуальные, и суммарные экдистероидсодержащие препараты (как показано в табл. 2.1 на примере экдистерона и СЭП-3) именно в этой дозе проявляли наиболее четкий иммуностимулирующий эффект. Дальнейшее увеличение дозы в этих экспериментах не приводило к какому-либо существенному (достоверному) повышению выраженности их действия.

Таблица 2.1

**Влияние экдистерона и СЭП-3 на иммуногенез у мышей в зависимости  
от использованной дозы**

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Количество АОК на селезенку	ИС	Число ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на 1 млн спленоцитов	ИС
Контроль	-	5038,9 $\pm$ 455,1	-	170,0 $\pm$ 6,8	-	29,5 $\pm$ 2,2	-
Экдистерон	0,5	6044,0 $\pm$ 545,5	+1,20	187,9 $\pm$ 7,5	+1,11	32,5 $\pm$ 3,2	+1,10
СЭП-3		8061,1 $\pm$ 726,3*	+1,60	198,0 $\pm$ 7,9*	+1,16	41,1 $\pm$ 3,8*	+1,39
Экдистерон	1,0	6544,4 $\pm$ 591,2	+1,30	201,4 $\pm$ 8,1*	+1,18	33,0 $\pm$ 3,4	+1,12
СЭП-3		10577,8 $\pm$ 954,8*	+2,10	213,4 $\pm$ 8,6*	+1,26	49,8 $\pm$ 4,2*	+1,69
Экдистерон	2,5	9061,1 $\pm$ 818,3*	+1,80	213,4 $\pm$ 8,6*	+1,26	43,0 $\pm$ 4,0*	+1,46
СЭП-3		14094,0 $\pm$ 1275,9*	+2,80	224,2 $\pm$ 8,9*	+1,32	64,6 $\pm$ 7,5*	+2,19
Экдистерон	5,0	11377,8 $\pm$ 1028,0*	+2,26	237,3 $\pm$ 9,5*	+1,40	48,3 $\pm$ 4,6*	+1,64
СЭП-3		16866,7 $\pm$ 1523,2*	+3,35	238,9 $\pm$ 9,6*	+1,41	72,5 $\pm$ 8,6*	+2,46
Экдистерон	10,0	11783,3 $\pm$ 1065,5*	+2,34	242,4 $\pm$ 9,7*	+1,43	49,2 $\pm$ 4,6*	+1,67
СЭП-3		17216,7 $\pm$ 1555,7*	+3,42	245,9 $\pm$ 9,9*	+1,45	72,2 $\pm$ 8,2*	+2,45

Примечание. Здесь и в последующих таблицах АОК - антителообразующие клетки, ЯСКС - ядродержащие клетки селезенки, ИС - индекс соотношения к контролю. \* - достоверные значения указанных величин ( $p < 0,05$ ).

Из анализа табл. 2.2 видно, что в контрольной группе животных число АОК на всю селезенку равно  $5100,0 \pm 478,0$ . 2-Дезокси- $\alpha$ -экдизон повышает, хотя и недостоверно, число АОК в селезенке в 1,21 раза ( $p > 0,05$ ), а  $\alpha$ -экдизон - достоверно в 1,31 раза ( $p < 0,05$ ).

Такие соединения как интегристерон А, силенеозид А и силенеозид В повышают иммунный ответ к ЭБ у мышей соответственно в 1,42, 1,57 и 1,44 раза. Более выраженная иммуностимулирующая активность выявляется у экдистерона и туркестерона: число АОК в селезенке увеличивается соответственно в 2,30 и 2,53 раза. По своей активности они достоверно превосходят четыре предыдущих соединения.

Хорошая иммуностимулирующая активность выявлена у суммарных экдистероидсодержащих препаратов. Так, сумма экдистероидов из *Silene viridiflora* (СЭП-1) повышает число АОК в селезенках в 2,60 раза, сумма экдистероидов из *Silene brahuica* (СЭП-2) - в 3,0 раза, а сумма экдистероидов из *Ajuga turkestanica* (СЭП-3) - в 3,37 раза. СЭП-1 по своей иммуностимулирующей активности превосходит большинство из исследуемых индивидуальных фитоэкдистероидов. И лишь только если сравнивать эффект СЭП-1 с экдистероном и туркестероном, то можно отметить отсутствие между ними достоверной разницы, хотя тенденция к его увеличению у суммарного экдистероидного препарата из *S. viridiflora* просматривалась довольно отчетливо.

СЭП-2 и, особенно, СЭП-3 достоверно превосходили по активности все остальные исследованные субстанции. Референс-препараты Т-активин и иммунал повышали в этих опытах число АОК в селезенке соответственно в 2,11 и 2,34 раза.

Аналогичная картина прослеживалась и при расчете числа АОК на 1 млн ядросодержащих клеток селезенки, также имевших выраженную тенденцию к повышению. Как видно из табл. 2.2, в контроле на 1 млн спленоцитов приходится  $28,6 \pm 2,7$  АОК. Соединения 2-дезокси- $\alpha$ -экдизон,  $\alpha$ -экдизон, интегристерон А и силенеозид В недостоверно в 1,07-1,16 раза повышают число АОК на 1 млн клеток селезенки, а силенеозид А достоверно в 1,21 раза повышает иммунный ответ к ЭБ.



Таблица 2.2

## Влияние фитозкдистерондов на иммунный ответ к эритроцитам барана у мышей

Условия эксперимента	Количество АОК на селезенку	ИС	Число ЯКСК $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на 1 млн спленоцитов	ИС
Контроль	5100,0 $\pm$ 478,0	-	184,0 $\pm$ 14,3	-	28,6 $\pm$ 2,7	-
2-Дезокси- $\alpha$ -экдизон	6190,0 $\pm$ 255,5	+1,21	203,3 $\pm$ 6,3	+1,10	30,6 $\pm$ 1,3	+1,07
$\alpha$ -Экдизон	6675,0 $\pm$ 145,2*	+1,31	216,7 $\pm$ 8,9	+1,18	31,2 $\pm$ 1,2	+1,09
Интегристерон А	7265,0 $\pm$ 152,0*	+1,42	224,0 $\pm$ 9,3*	+1,22	33,1 $\pm$ 1,9	+1,16
Силенеозид А	8030,0 $\pm$ 314,5*	+1,57	235,6 $\pm$ 9,0*	+1,28	34,5 $\pm$ 1,8*	+1,21
Силенеозид В	7325,0 $\pm$ 351,7*	+1,44	241,9 $\pm$ 8,7*	+1,31	30,5 $\pm$ 1,5	+1,07
Экдистерон	11705,0 $\pm$ 517,6*	+2,30	253,7 $\pm$ 7,8*	+1,38	46,5 $\pm$ 2,4*	+1,63
Туркестерон	12905,0 $\pm$ 520,8*	+2,53	256,0 $\pm$ 9,1*	+1,39	50,7 $\pm$ 2,2*	+1,77
СЭП-1	13260,0 $\pm$ 421,2*	+2,60	258,0 $\pm$ 8,9*	+1,40	52,1 $\pm$ 2,9*	+1,82
СЭП-2	15350,0 $\pm$ 894,5*	+3,0	260,0 $\pm$ 17,6*	+1,41	61,5 $\pm$ 6,2*	+2,15
СЭП-3	17195,0 $\pm$ 1103,6*	+3,37	262,0 $\pm$ 20,5*	+1,42	70,1 $\pm$ 7,4*	+2,45
Г-активин (0,5 мг/кг)	10720,0 $\pm$ 860,8*	+2,11	291,1 $\pm$ 19,8*	+1,58	40,4 $\pm$ 6,6*	+1,41
Иммунал (50 мг/кг)	11955,0 $\pm$ 954,8*	+2,34	234,0 $\pm$ 13,5*	+1,27	54,0 $\pm$ 6,3*	+1,89

Примечание. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Довольно четкий стимулирующий эффект в этом случае выявлен у экидистерона и туркестерона: число АОК на 1 млн клеток селезенки увеличивается соответственно в 1,63 и 1,77 раза. Эффект СЭП-1 незначительно отличается от эффекта индивидуальных соединений экидистерона и туркестерона. В то же время под влиянием СЭП-2 и СЭП-3 число АОК на 1 млн клеток селезенки повышается в 2,15 и 2,45 раза. Стимулирующий эффект Т-активина и иммунала возрастает в 1,41 и 1,89 раза.

Таким образом, у фитозкидистероидов, как индивидуальных соединений, так и их суммарных препаратов, в опытах на мышах выявлена отчетливая иммуностимулирующая активность как в отношении популяции АОК, так и общего количества клеток в селезенке иммунизированных мышей.

### 2.1.2. Опыты на крысах

В этой серии экспериментов (табл.2.3) нами установлено, что у контрольной группы крыс в ответ на их иммунизацию ЭБ в селезенке образуется (подсчет на весь орган)  $1000,0 \pm 91,3$  АОК, т.е. на 80,4% меньше, чем у мышей.

В этом случае все семь исследуемых индивидуальных соединений достоверно повышают число АОК на всю селезенку, причем эффект проявляется в большей степени, чем у мышей.

Интересно отметить, что если иммуностимулирующий эффект СЭП-1 у крыс также выше, чем у мышей, то соответствующее действие у СЭП-2 и СЭП-3 такого отличия не обнаруживается, хотя и имеет некоторую тенденцию к повышению.

Так, 2-дезоксид- $\alpha$ -экидизон повышает число АОК на селезенку в 1,80,  $\alpha$ -экидизон - в 2,10, интегристерон А - в 2,28, силенеозиды А и В - соответственно в 2,43 и 2,53 раза. Иммуностимулирующий эффект экидистерона и туркестерона по оцениваемому показателю у крыс был следующим: число АОК повышалось в 2,10 и 3,19 раза соответственно. СЭП-1, СЭП-2, СЭП-3 увеличивали число АОК на всю селезенку в 3,21, 3,41 и 3,89 раза.

Таблица 2.3

## Влияние фитостероидов на иммунный ответ к эритроцитам барана у крыс

Условия эксперимента	Количество АОК на селезенку	ИС	Число ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на 1 млн спленоцитов	ИС
Контроль	1000,0 $\pm$ 91,3	-	877,3 $\pm$ 38,0	-	1,12 $\pm$ 0,07	-
2-Дезокси- $\alpha$ -экдизон	1800,0 $\pm$ 82,5*	+1,80	964,8 $\pm$ 19,5*	+1,10	1,88 $\pm$ 0,10*	+1,68
$\alpha$ -Экдизон	2100,0 $\pm$ 103,1*	+2,10	1096,0 $\pm$ 29,7*	+1,25	1,93 $\pm$ 0,11*	+1,72
Интегристерон А	2283,3 $\pm$ 125,0*	+2,28	1120,0 $\pm$ 25,8*	+1,28	2,04 $\pm$ 0,09*	+1,82
Силенеозид А	2427,8 $\pm$ 90,9*	+2,43	1154,4 $\pm$ 31,6*	+1,32	2,11 $\pm$ 0,09*	+1,88
Силенеозид В	2527,8 $\pm$ 124,8*	+2,53	1178,1 $\pm$ 24,1*	+1,34	2,16 $\pm$ 0,12*	+1,93
Экдистерон	2050,0 $\pm$ 110,2*	+2,10	1293,0 $\pm$ 26,2*	+1,47	1,59 $\pm$ 0,08*	+1,42
Туркестерон	3194,4 $\pm$ 193,9*	+3,19	1227,9 $\pm$ 53,2*	+1,40	2,62 $\pm$ 0,15*	+2,34
СЭП-1 ( <i>Silene viridiflora</i> )	3211,1 $\pm$ 112,4*	+3,21	1320,0 $\pm$ 49,7*	+1,51	2,46 $\pm$ 0,13*	+2,20
СЭП-2 ( <i>Silene brahuica</i> )	3405,6 $\pm$ 137,0*	+3,41	1328,1 $\pm$ 58,7*	+1,51	2,61 $\pm$ 0,18*	+2,33
СЭП-3 ( <i>Ajuga turkes-tanica</i> )	3894,4 $\pm$ 107,8*	+3,89	1428,3 $\pm$ 47,5*	+1,63	2,75 $\pm$ 0,11*	+2,46
Т-активин	2011,1 $\pm$ 82,8*	+2,01	1052,6 $\pm$ 44,7*	+1,20	1,94 $\pm$ 0,12*	+1,73
Иммунал	3988,9 $\pm$ 120,7*	+3,99	1323,8 $\pm$ 49,8*	+1,51	3,04 $\pm$ 0,13*	+2,71

Примечание. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Стимулирующая активность препарата сравнения Т-активина в данном случае практически соответствовала таковой лишь 2-дезоксиг- $\alpha$ -экдизона и  $\alpha$ -экдизона (ИС=+2,01). Иммунал действовал более эффективно, повышая иммунный ответ к эритроцитам барана в 3,99 раза (активность на уровне субстанции СЭП-3).

В этих опытах также оценено влияние фитозекдистероидов на общее число ЯСКС у крыс (табл. 2.3). Как установлено, у животных получавших 2-дезоксиг- $\alpha$ -экдизон, содержание ЯСКС увеличилось всего на 9,9%. Все же остальные фитозекдистероиды (их суммарные препараты) оказывали в этом плане достаточно выраженный и достоверный эффект, который по своей выраженности напоминал действие исследуемых субстанций у мышей (табл. 2.2).

Расчет числа АОК на 1 млн клеток селезенки у крыс, получавших исследуемые вещества, показал следующее. 2-Дезоксиг- $\alpha$ -экдизон,  $\alpha$ -экдизон, интегристерон А, силенезид А и силенезид В увеличивают этот показатель в 1,68, 1,72, 1,82, 1,88 и 1,93 раза соответственно. Экдистерон и туркестерон повышают число АОК на 1 млн клеток селезенки у крыс в 1,42 и 2,34 раза. Соответствующий эффект под действием СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 возрастает в 2,20, 2,33 и 2,46 раза.

Препараты сравнения Т-активин и иммунал в опытах на крысах увеличивают число АОК на 1 млн клеток селезенки в 1,73 и 2,71 раза. По этому расчетному показателю эффект индивидуальных фитозекдистероидов и СЭП-1 у крыс, как и при оценке их действия по количеству АОК на селезенку, был выше, чем у мышей (табл. 2.2). Эффект СЭП-2 и особенно СЭП-3 был почти равноценным.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что фитозекдистероиды у крыс обладают также способностью повышать иммунный ответ к эритроцитам барана и увеличивать общее число ЯСКС, причем в этих опытах активность индивидуальных соединений даже выражена в большей степени, чем у мышей. В целом же наблюдаются однотипные изменения и те же самые закономерности в иммунном ответе у этих двух видов животных.

### 2.1.3. Опыты на хомяках

Иммунизация хомяков ЭБ приводила к относительно слабому стимулированию иммунного ответа. Так, в селезенке этих животных образовывалось лишь  $611,1 \pm 82,8$  АОК (табл.2.4). Но именно в этих условиях у большинства тестируемых субстанций проявилось более выраженное иммуностимулирующее действие, чем у мышей и крыс. В группе хомяков, получавших 2-дезоксидизон, число АОК на всю селезенку повышается в 2,13 раза.

Под воздействием  $\alpha$ -экдизона число АОК в селезенке по сравнению с контролем достоверно повышается в 2,61 раза, а интегристерона А и силенеозид А - в 2,63-2,76 раза. В группах, получавших силенеозид В и экдистерон, число АОК на селезенку достоверно повышается соответственно в 2,86 и 3,12 раза.

Более выраженный стимулирующий эффект обнаружен у туркестерона: число АОК на селезенку равно  $2183,3 \pm 95,0$ , что в 3,57 раза больше по сравнению с контролем.

СЭП-1 и СЭП-2 соответственно в 3,73 и 3,80 раза повышают число АОК на селезенку. У СЭП-3 по сравнению со всеми предыдущими препаратами обнаружен наиболее выраженный иммуностимулирующий эффект: число АОК на селезенку равно  $2677,8 \pm 85,8$ , что в 4,38 раза выше контрольных значений.

Препарат сравнения Т-активин повышает число АОК на селезенку в 2,32 раза, а иммунал - в 4,48 раза. У хомяков контрольной группы показатель ЯСКС равен  $285,1 \pm 20,3 \times 10^6$ . Фитоэкдистероиды: 2-дезоксидизон,  $\alpha$ -экдизон, интегристерон А, как и препарат сравнения Т-активин в 1,11-1,24 раза повышают количество ЯСКС. Остальные субстанции в более выраженной степени повышают общее число спленоцитов у хомяков. Так, силенеозид А, силенеозид В и экдистерон повышают число ЯСКС в 1,27-1,28 раза. По своей активности эти три вещества не отличаются друг от друга. Под воздействием туркестерона число ЯСКС повышается в 1,51 раза и составляет  $429,9 \pm 47,3 \times 10^6$ .

При введении СЭП-1 число ЯСКС повышается в 1,51, СЭП-2 в 1,52 и СЭП-3 в 1,64 раза. Под воздействием иммунала число ЯСКС у хомяков повышается в 1,78 раза и составляет  $506,2 \pm 17,9 \times 10^6$ .

Таблица 2.4

## Влияние фитостероидов на иммунный ответ к эритроцитам барана у хомяков

Условия эксперимента	Количество АОК на селезенку	ИС	Число ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на 1 млн спленоцитов	ИС
Контроль	611,1 $\pm$ 82,8	-	285,1 $\pm$ 20,3	-	2,18 $\pm$ 0,30	-
2-Дезокси- $\alpha$ -экдизон	1300,0 $\pm$ 75,5*	+2,13	317,4 $\pm$ 15,0	+1,11	4,22 $\pm$ 0,43*	+1,94
$\alpha$ -Экдизон	1594,4 $\pm$ 66,4*	+2,61	351,8 $\pm$ 24,4	+1,23	4,74 $\pm$ 0,43*	+2,17
Интегристерон А	1605,6 $\pm$ 55,6*	+2,63	354,0 $\pm$ 32,1	+1,24	4,84 $\pm$ 0,45*	+2,22
Силенеозид А	1688,9 $\pm$ 87,3*	+2,76	360,7 $\pm$ 18,6*	+1,27	4,86 $\pm$ 0,52*	+2,23
Силенеозид В	1750,0 $\pm$ 105,1*	+2,86	363,1 $\pm$ 17,5*	+1,27	4,87 $\pm$ 0,30*	+2,23
Экдистерон	1905,6 $\pm$ 156,0*	+3,12	364,0 $\pm$ 34,9*	+1,28	6,0 $\pm$ 1,06*	+2,75
Туркестерон	2183,3 $\pm$ 95,0*	+3,57	429,9 $\pm$ 47,3*	+1,51	5,37 $\pm$ 0,37*	+2,46
СЭП-1 ( <i>Silene viridiflora</i> )	2277,8 $\pm$ 88,2*	+3,73	430,0 $\pm$ 22,1*	+1,51	5,42 $\pm$ 0,39*	+2,48
СЭП-2 ( <i>Silene brahuica</i> )	2322,2 $\pm$ 75,1*	+3,80	433,0 $\pm$ 28,7*	+1,52	5,62 $\pm$ 0,51*	+2,58
СЭП-3 ( <i>Ajuga turkestanica</i> )	2677,8 $\pm$ 85,8*	+4,38	468,0 $\pm$ 35,4*	+1,64	5,93 $\pm$ 0,37*	+2,72
Т-активин	1416,7 $\pm$ 89,7*	+2,32	337,2 $\pm$ 29,6	+1,18	4,47 $\pm$ 0,52*	+2,05
Иммунал	2738,9 $\pm$ 60,0*	+4,48	506,2 $\pm$ 17,9*	+1,78	5,47 $\pm$ 0,24*	+2,51

Примечание. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).



При расчете АОК на 1 млн клеток селезенки установлено, что в контроле их число равно  $2,18 \pm 0,30$ . Все изученные вещества достоверно повышают данный показатель: при введении хомякам 2-дезоксид- $\alpha$ -экидизона - в 1,94,  $\alpha$ -экидизона - в 2,17, интегристерона А - в 2,22, силенеозид А и В - в 2,23, экидистерона - в 2,75, туркестерона - в 2,46, СЭП-1 - в 2,48, СЭП-2 - в 2,58, СЭП-3 - в 2,72, Т-активина - в 2,05 и иммунала - в 2,51 раза.

Таким образом, в опытах на хомяках также выявляется четкое иммуностимулирующее действие фитозэкидистероидов. Аналогично предыдущим опытам, как правило, суммарные экидистероидсодержащие препараты действовали более выражено, чем индивидуальные соединения. Все исследованные субстанции в своем большинстве превосходили препарат сравнения Т-активин, но уступали иммуналу. В этих опытах только СЭП-3 оказывал сходный с иммуналом эффект.

#### 2.1.4. Опыты на цыплятах

В более ранних работах при изучении биологической активности фитозэкидистероидов установлено, что они за счет оптимизирующего воздействия на обменные процессы оказывают позитивное влияние не только на млекопитающих, но и на птиц (Коцюруба А.В. и др., 1992). В этой связи безусловно интересным и важным со многих позиций было изучение влияния этих соединений на течение реакций иммуногенеза в их организме. Данная работа проводилась на 10-дневных цыплятах с массой тела 60-90 г. В результате установлено, что у цыплят число АОК на селезенку составляет всего  $207,5 \pm 20,1$  (табл. 2.5), т.е. во много раз меньше, чем у мышей, крыс и хомяков, что вероятно связано с незрелостью их иммунной системы.

Однако стимуляция реакций иммуногенеза под влиянием фитозэкидистероидов носит, как и у млекопитающих, довольно четкий характер. И если 2-дезоксид- $\alpha$ -экидизон и  $\alpha$ -экидизон, как и в предыдущих экспериментах, оказали невысокий эффект на антителообразование в селезенке (ИС=1,16-1,18), то интегристерон А увеличил число АОК на селезенку в 1,88 раза ( $p < 0,05$ ).

Четыре других индивидуальных фитозэкидистероида: силенеозид А, силенеозид В, экидистерон и туркестерон показали индекс

Таблица 2.5

## Влияние фитостероидов на иммунный ответ к эритроцитам барана у цыплят

Условия эксперимента	Количество АОК на селезенку	ИС	Число ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на 1 млн спленоцитов	ИС
Контроль	207,5 $\pm$ 20,1	-	46,1 $\pm$ 1,4	-	4,6 $\pm$ 0,5	-
2-Дезокси- $\alpha$ -эқдизон	240,0 $\pm$ 23,3	+1,16	52,9 $\pm$ 2,7*	+1,15	4,6 $\pm$ 0,5	+1,0
$\alpha$ -Эқдизон	245,0 $\pm$ 38,3	+1,18	53,5 $\pm$ 1,8*	+1,17	4,7 $\pm$ 0,9	+1,02
Интегри-стерон А	390,0 $\pm$ 29,4*	+1,88	55,2 $\pm$ 1,9*	+1,20	7,1 $\pm$ 0,5*	+1,54
Силенеозид А	455,0 $\pm$ 26,3*	+2,19	57,1 $\pm$ 2,4*	+1,24	8,1 $\pm$ 0,6*	+1,76
Силенеозид В	475,0 $\pm$ 31,0*	+2,29	58,8 $\pm$ 2,6*	+1,28	8,1 $\pm$ 0,3*	+1,76
Эқдистерон	585,0 $\pm$ 44,8*	+2,82	66,7 $\pm$ 2,51*	+1,45	8,9 $\pm$ 0,8*	+1,93
Туркестерон	590,0 $\pm$ 35,6*	+2,84	67,0 $\pm$ 2,7*	+1,45	8,9 $\pm$ 0,5*	+1,93
СЭП-1	620,0 $\pm$ 30,9*	+2,99	68,0 $\pm$ 3,3*	+1,48	9,3 $\pm$ 0,7*	+2,02
СЭП-2	640,0 $\pm$ 49,3*	+3,08	70,0 $\pm$ 2,4*	+1,52	9,2 $\pm$ 0,7*	+2,0
СЭП-3	675,0 $\pm$ 43,0*	+3,25	72,4 $\pm$ 2,0*	+1,57	9,4 $\pm$ 0,7*	+2,04
Т-активин	525,0 $\pm$ 44,3*	+2,53	63,1 $\pm$ 1,9*	+1,37	8,3 $\pm$ 0,7*	+1,80
Иммунал	665,0 $\pm$ 39,5*	+3,20	64,4 $\pm$ 2,4*	+1,40	10,7 $\pm$ 1,2*	+2,33

Примечание. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

стимуляции равный соответственно 2,19, 2,29, 2,82 и 2,84. Количество АОК на селезенку под действием суммарных экидстероидсодержащих препаратов: СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 увеличивалось в 2,99, 3,08 и 3,25 раза.

Т-активин повышает число АОК на селезенку в 2,53 раза, а иммунал - в 3,20 раза.

Наряду с этим изучено влияние фитоэкидстероидов у цыплят, как и в предыдущих экспериментах, на общее число клеток в селезенке. Полученные результаты представлены табл. 2.5.

В контрольной группе данный показатель равен  $46,1 \pm 1,4 \times 10^6$ . Все исследованные субстанции в различной степени выраженности повышают общее число ЯСКС.

2-Дезокси- $\alpha$ -экидизон,  $\alpha$ -экидизон, интегристерон А, силенеозиды А и В увеличивают по сравнению с контролем общее число спленоцитов у цыплят в 1,15, 1,17, 1,20, 1,24 и 1,28 раза. Экидстерон и туркестерон повышают число ЯСКС у цыплят в 1,45 раза. Суммарные экидстероидсодержащие препараты СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 дают более значимый эффект в этом плане: индекс стимуляции составляет 1,48, 1,52 и 1,57. Препараты сравнения Т-активин и иммунал, повышая число ЯСКС у цыплят в 1,37 и 1,40 раза, превосходят только по выраженности действия самые слабоактивные фитоэкидстероиды: 2-дезокси- $\alpha$ -экидизон,  $\alpha$ -экидизон, интегристерон А, силенеозиды А и В.

Пересчет количества АОК на 1 млн клеток селезенки у цыплят показал, что 2-дезокси- $\alpha$ -экидизон и  $\alpha$ -экидизон вообще достоверно не влияют на этот показатель. Все остальные изученные экидстероидсодержащие субстанции достоверно в 1,54-1,93 раза повышают число АОК на 1 млн клеток селезенки. Суммарные экидстероидсодержащие препараты и в этом случае действуют более выраженно, чем индивидуальные фитоэкидстероиды, и превосходят эффект Т-активина (ИС=1,80) и почти приближаются по эффекту к иммуналу (ИС=2,33) (табл. 2.5). Следовательно, изученные фитоэкидстероиды (как индивидуальные, так и особенно суммарные экидстероидсодержащие препараты) обладают способностью повышать иммунологическую реактивность организма не только у млекопитающих, но и у птиц.

Таким образом, в опытах на мышах, крысах, хомяках и цыплятах нами установлено, что фитоэкидстероиды обладают имму-

ностимулирующими свойствами. Они заметно повышают процесс первичного антителообразования, увеличивая в селезенке число антителообразующих клеток, секретирующих IgM в ответ на иммунизацию эритроцитами барана. Это четко прослеживается и при подсчете числа АОК на всю селезенку и на 1 млн спленоцитов, также имевших явную тенденцию к повышению. Среди изученных индивидуальных фитоэкдистероидов выделяются своей активностью экдистерон и туркестерон. Однако суммарные экдистероидсодержащие препараты, особенно выделенные из *Silene brahuica* (СЭП-2) и *Ajuga turkestanica* (СЭП-3), проявляют еще более выраженное действие, видимо, за счет эффекта потенцирования входящих в них индивидуальных соединений. Кроме того, в проведенных экспериментах удалось показать, что у различных видов млекопитающих и у цыплят фитоэкдистероиды вызывают абсолютно однонаправленный иммуностимулирующий эффект, разница только в степени его выраженности. Очевидно, это связано с неодинаковой плотностью рецепторов на иммунокомпетентных клетках у живых организмов, относящихся к различным видам. Важно также отметить, что во всех сериях экспериментов некоторые из индивидуальных соединений, а уж тем более суммарных экдистероидсодержащих препаратов в ряде случаев не только не уступали, но даже и превосходили по активности известные иммуностимулирующие средства Т-активин и иммунал.

Все проанализированные результаты, характеризующие фитоэкдистероиды по ряду проведенных тестов в качестве иммунотропных средств, тем не менее, не давали возможности в полной мере судить об их иммунобиологических свойствах. Для этого было также необходимо рассмотреть влияние этих субстанций на органы иммунитета, на процесс эритро- и лейкопоэза, изменение титра антител в крови после антигенного воздействия. Поэтому в рамках продолжающегося исследования фитоэкдистероидов как иммуномодулирующих средств было изучено в опытах на наиболее доступном виде животных - мышах их влияние на общее количество клеток в центральных и периферических органах иммунитета.

### 2.1.5. Влияние фитостероидов на общее количество клеток в центральных и периферических органах иммунитета мышей

Как установлено в наших опытах (табл.2.6) число клеток в тимусе мышей контрольной группы составляет  $28,4 \pm 2,8 \times 10^6$ . Под действием 2-дезоксид- $\alpha$ -экидизона число тимоцитов недостоверно повышается в 1,17 раза. Четыре последующих соединения повышают число тимоцитов приблизительно в одинаковых пределах (ИС=1,25-1,34). Для экидистерона и туркестерона ИС соответствует 1,50-1,60.

Суммарные экидистероидсодержащие препараты, как и при оценке их иммуностропного действия по количеству АОК в селезенке, и в этом случае оказались более эффективными. СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 увеличивают клеточность тимуса в 1,63, 1,69 и 1,81 раза. Тактивин увеличивает количество клеток тимуса в 1,32 и по активности в этом плане превосходит только 2-дезоксид- $\alpha$ -экидизон,  $\alpha$ -экидизон, интегристерон А и силенеозид А. Иммунал несколько больше увеличивает количество клеток тимуса и в дополнение к вышеназванным соединениям превосходит еще и силенеозид В.

Экидистерон, туркестерон и три исследуемых суммарных экидистероидсодержащих препарата превосходят по своему эффекту оба референс - препарата.

Из табл. 2.6 также видно, что в контрольной группе мышей число клеток в костном мозге равно  $12,6 \pm 1,1 \times 10^6$ . 2-Дезоксид- $\alpha$ -экидизон и  $\alpha$ -экидизон недостоверно в 1,10 и 1,23 раза повышают число костномозговых клеток. Интегристерон А в 1,29 раза ( $p < 0,05$ ) повышает число клеток костного мозга, силенеозид А в 1,33, а силенеозид В в 1,45 раза повышают количество костномозговых клеток. Более выраженный иммуностимулирующий эффект обнаружен у экидистерона: число клеток костного мозга у мышей составляет  $21,8 \pm 1,1 \times 10^6$ , что в 1,73 раза выше контроля.

Туркестерон повышает количество клеток костного мозга в 1,75 раза ( $22,0 \pm 1,2 \times 10^6$ ). Близкий к туркестерону эффект оказывает СЭП-1, увеличивая индекс стимуляции в 1,76 раза.

СЭП-2 повышает число клеток в костном мозге в 1,80, а СЭП-3 - в 1,95 раза. Под воздействием препарата сравнения Тактивина число костномозговых клеток возрастает в 1,67 раза, а иммунала - в 2,33 раза.



Влияние фитостероидов на количество клеток в центральных и периферических органах иммунитета у мышей

Условия эксперимента	Клетки тимуса $\times 10^6$	ИС	Клетки костного мозга $\times 10^6$	ИС	Клетки лимфатических узлов $\times 10^6$	ИС
Контроль	28,4 $\pm$ 2,8	-	12,6 $\pm$ 1,1	-	18,2 $\pm$ 1,6	-
2-Дезокси- $\alpha$ -экидизон	33,3 $\pm$ 1,9	+1,17	13,8 $\pm$ 1,0	+1,10	20,9 $\pm$ 1,4	+1,15
$\alpha$ -Экидизон	36,6 $\pm$ 2,1*	+1,29	15,5 $\pm$ 1,4	+1,23	22,2 $\pm$ 1,5	+1,22
Интегри-стерон А	36,8 $\pm$ 2,1*	+1,30	16,2 $\pm$ 1,3*	+1,29	23,2 $\pm$ 1,3*	+1,27
Силенеозид А	35,6 $\pm$ 2,1*	+1,25	16,7 $\pm$ 1,1*	+1,33	23,9 $\pm$ 1,1*	+1,31
Силенеозид В	38,1 $\pm$ 2,0*	+1,34	18,3 $\pm$ 1,3*	+1,45	24,4 $\pm$ 1,4*	+1,34
Экидистерон	42,5 $\pm$ 2,3*	+1,50	21,8 $\pm$ 1,1*	+1,73	29,7 $\pm$ 2,0*	+1,63
Туркестерон	45,4 $\pm$ 2,5*	+1,60	22,0 $\pm$ 1,2*	+1,75	30,2 $\pm$ 1,6*	+1,66
СЭП-1	46,2 $\pm$ 3,1*	+1,63	22,2 $\pm$ 1,5*	+1,76	31,8 $\pm$ 1,9*	+1,75
СЭП-2	48,0 $\pm$ 5,2*	+1,69	22,7 $\pm$ 2,0*	+1,80	32,5 $\pm$ 4,2*	+1,79
СЭП-3	51,4 $\pm$ 4,1*	+1,81	24,6 $\pm$ 2,5*	+1,95	34,2 $\pm$ 3,7*	+1,88
Т-активин	37,4 $\pm$ 2,5*	+1,32	21,0 $\pm$ 1,4*	+1,67	27,4 $\pm$ 2,7*	+1,51
Иммунал	39,6 $\pm$ 4,1*	+1,39	29,4 $\pm$ 1,9*	+2,33	27,8 $\pm$ 2,3	+1,53

Примечание. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).



Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее близки к стимулирующему эффекту иммунала (в отношении клеточного состава костного мозга) СЭП-2 и СЭП-3.

Говоря о влиянии фитостероидов на периферические органы иммунитета, необходимо отметить, что ранее, по ходу изложения материала, касающегося влияния фитостероидов на количество антителообразующих клеток в селезенке, уже приводились соответствующие данные. Здесь рассмотрим только изменения в содержании клеток брыжеечных лимфатических узлов у мышей. Эти данные также представлены в табл. 2.6.

Установлено, что число клеток в лимфатических узлах контрольной группы составляет  $18,2 \pm 1,6 \times 10^6$ . Препараты 2-дезоксидизон и  $\alpha$ -экизон недостоверно в 1,15 и 1,22 раза повышают число клеток в лимфатических узлах. Интегристерон А в 1,27, силенеозид А - в 1,31, а силенеозид В - в 1,34 раза повышает количество клеток в лимфоузлах. Большой стимулирующий эффект обнаружен у экистерона и туркестерона: число клеток в лимфатических узлах повышается соответственно в 1,63 и 1,66 раза.

У суммарных экистероидсодержащих препаратов выявлена достаточно высокая стимулирующая активность. СЭП-1 повышает число клеток в лимфатических узлах в 1,75, СЭП-2 - в 1,79 и СЭП-3 - в 1,88 раза. Т-активин повышает число клеток в лимфоузлах в 1,51, а иммунал - в 1,53 раза.

Таким образом, можно заключить, что изученные фитостероиды (их суммарные препараты) обладают способностью повышать число клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (селезенка, лимфатические узлы) органах иммунитета.

### **2.1.6. Влияние фитостероидов на эритропоз, лейкопоз и титр антител в крови мышей**

В продолжение проводимых исследований рассмотрен эффект влияния фитостероидов на количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови мышей (табл. 2.7).

В контрольной группе число эритроцитов крови равно  $7,8 \pm 0,8 \times 10^9$ /мл. Установлено, как и в других опытах этой серии, что на-иболее слабым стимулятором эритропоза оказался 2-дезоксид-

$\alpha$ -экдизон. Затем в ряду  $\alpha$ -экдизон, интегристерон А, силенеозиды А и В, экдистерон и туркестерон активность постепенно возрастала (соответственно в 1,19, 1,19, 1,23, 1,27, 1,49 и 1,51 раза). Причем достоверные различия с контролем регистрировались, начиная с силенеозиды В.

Суммарные экдистероидсодержащие препараты и при подсчете эритроцитов выделялись своей более выраженной активностью. Под влиянием СЭП-1, СЭП-2, СЭП-3 количество эритроцитов в крови увеличивалось в 1,56, 1,65 и 1,74 раза. Т-активин и иммунал повышали количество эритроцитов в крови в 1,09-1,44 раза (табл. 2.7).

Таблица 2.7

**Влияние фитоэкдистерондов на количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у мышей**

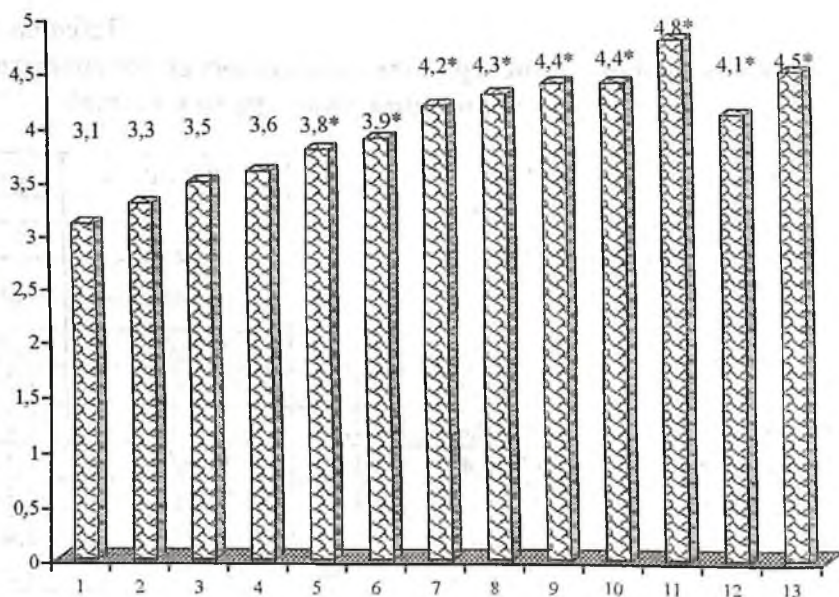
Условия эксперимента	Эритроциты $\times 10^9/\text{мл}$	ИС	Лейкоциты $\times 10^6/\text{мл}$	ИС
Контроль	$7,8 \pm 0,8$	-	$7,6 \pm 0,5$	-
2-Дезокси- $\alpha$ -экдизон	$8,3 \pm 0,4$	+1,06	$8,1 \pm 0,3$	+1,07
$\alpha$ -Экдизон	$9,3 \pm 0,5$	+1,19	$9,3 \pm 0,2^*$	+1,22
Интегристерон А	$9,3 \pm 0,5$	+1,19	$9,4 \pm 0,3$	+1,24
Силенеозид А	$9,6 \pm 0,4$	+1,23	$9,7 \pm 0,2^*$	+1,28
Силенеозид В	$9,9 \pm 0,4^*$	+1,27	$9,9 \pm 0,3^*$	+1,30
Экдистерон	$11,6 \pm 0,7^*$	+1,49	$10,6 \pm 0,7^*$	+1,39
Туркестерон	$11,8 \pm 0,6$	+1,51	$11,2 \pm 0,5^*$	+1,47
СЭП-1	$12,2 \pm 0,4$	+1,56	$11,7 \pm 0,7^*$	+1,54
СЭП-2	$12,9 \pm 0,4^*$	+1,65	$13,7 \pm 0,2^*$	+1,80
СЭП-3	$13,6 \pm 0,2^*$	+1,74	$15,9 \pm 1,1^*$	+2,09
Т-активин	$8,5 \pm 0,3$	+1,09	$8,5 \pm 0,3$	+1,12
Иммунал	$11,2 \pm 0,4$	+1,44	$14,1 \pm 0,3^*$	+1,86

Примечание. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Количество лейкоцитов в крови в контрольной группе животных составляло в наших опытах  $7,6 \pm 0,5 \times 10^6/\text{мл}$ . Установлено,

что препарат 2-дезоксид- $\alpha$ -экидзон недостоверно повышает число лейкоцитов крови. Препараты:  $\alpha$ -экидзон, интегристерон А, силениозиды А и В достоверно и примерно в одинаковой степени повышают число лейкоцитов крови в 1,22, 1,24, 1,28 и 1,30 раза. Экидстерон и туркестерон повышали число лейкоцитов в крови в 1,39 и 1,47 раза.

Большим стимулирующим эффектом влияния на белый росток кроветворения обладают суммарные препараты: СЭП-1 повышает число лейкоцитов крови в 1,54 раза, СЭП-2 - в 1,80, СЭП-3 - в 2,09 раза. Т-активин и иммунал повышают число лейкоцитов крови в 1,12 и 1,86 раза (табл. 2.7).



*Рис. 2.1. Влияние фитозэкидстероидов на титр антител к ЭБ в периферической крови у белых беспородных мышей: 1- контроль; 2-2-дезоксид  $\alpha$ -экидзон; 3- $\alpha$ -экидзон; 4-интегристерон А; 5-силениозид А; 6-силениозид В; 7-экидстерон; 8-туркестерон; 9-СЭП-1; 10-СЭП-2; 11-СЭП-3; 12-Т-активин; 13-иммунал. По оси ординат титр антител (log<sub>2</sub>). \*-Достоверно по отношению к данным контроля ( $p < 0,05$ ).*

В завершение этой части работы представлены данные, полученные при изучении влияния фитостероидов на титр антител ( $\log_2$ ) в периферической крови у мышей (рис.2.1). 2-Дезокси- $\alpha$ -экдизон и  $\alpha$ -экдизон недостоверно в 1,06 и 1,13 раза соответственно повышают титр антител к ЭБ в крови мышей.

Остальные препараты достоверно в различной степени выраженности повышают титр антител к ЭБ в периферической крови мышей: интегристерон - в 1,16, силенеозид А - в 1,23, силенеозид В - в 1,26, экдистерон - в 1,35, туркестерон - в 1,39 раза.

Более выраженным стимулирующим эффектом в отношении титра антител к ЭБ в крови мышей обладают СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3. Данный показатель повышается соответственно в 1,42, 1,42 и 1,55 раза. Т-активин повышает титр антител к ЭБ в крови мышей в 1,32 раза, а иммунал - в 1,45 раза.

Полученные результаты экспериментов, дополнительно подтверждают высокую иммуностимулирующую активность некоторых фитостероидов и помогают глубже понять их механизм действия на иммунную систему организма в целом.

## 2.2. Влияние фитостероидов на индуктивную и продуктивную фазы иммунного ответа

На примере высокоактивных иммуностимулирующих индивидуальных фитостероидов: экдистерона и туркестерона, а также суммарного экдистероидсодержащего препарата СЭП-3 нами была изучена выраженность их действия в зависимости от стадии развития иммунного процесса в организме. Проведенные эксперименты показали, что введение всех трех субстанций мышам непосредственно перед иммунизацией не сказывалось существенно на последующем процессе антителообразования. Введение же их в день иммунизации (в индуктивную фазу) давало совершенно иную картину (табл.2.8).

Так, в селезенке контрольных животных данной серии экспериментов на 5-е сутки после иммунизации ЭБ формируется в

Таблица 2.8

**Влияние фитостероидов на иммунный процесс в организме мышей в зависимости от стадии его развития**

Условия эксперимента	День введения субстанций	Количество АОК на селезенку	ИС	Число ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на 1 млн спленоцитов	ИС
Контроль		4900,0 $\pm$ 223,8	-	171,0 $\pm$ 8,3	-	29,3 $\pm$ 2,3	-
Экдистерон	1-й	9800,0 $\pm$ 423,6*	+2,0	202,0 $\pm$ 10,9*	+1,18	49,5 $\pm$ 3,3*	+1,69
Туркестерон	1-й	10800,0 $\pm$ 324,3*	+2,20	209,8 $\pm$ 8,4*	+1,23	52,0 $\pm$ 2,2*	+1,77
СЭП-3	1-й	14212,5 $\pm$ 571,1*	+2,90	252,2 $\pm$ 10,7*	+1,47	57,2 $\pm$ 3,4*	+1,95
Иммунал	1-й	11412,5 $\pm$ 652,8*	+2,33	228,0 $\pm$ 9,4*	+1,33	50,4 $\pm$ 3,0*	+1,72
Экдистерон	с 1-го по 4-й	13800 $\pm$ 410*	+2,82	266 $\pm$ 12,2	+1,55	64,2 $\pm$ 3,6*	+2,19
Туркестерон	с 1-го по 4-й	15300 $\pm$ 438*	+3,12	272 $\pm$ 12,8	+1,59	68,3 $\pm$ 4,2*	+2,33
СЭП-3	с 1-го по 4-й	18450 $\pm$ 562*	+3,76	282 $\pm$ 13,6	+1,65	72,6 $\pm$ 4,6*	+2,48
Иммунал	с 1-го по 4-й	14900 $\pm$ 420*	+3,04	270 $\pm$ 12,4	+1,28	63,1 $\pm$ 3,4*	+2,15
Экдистерон	1-й и 4-й	11275,0 $\pm$ 756,2*	+2,30	206,0 $\pm$ 10,3*	+1,20	56,0 $\pm$ 5,1*	+1,91
Туркестерон	1-й и 4-й	12900,0 $\pm$ 544,8*	+2,63	212,0 $\pm$ 11,7*	+1,24	61,8 $\pm$ 3,6*	+2,11
СЭП-3	1-й и 4-й	15900,0 $\pm$ 426,8*	+3,24	250,0 $\pm$ 14,2*	+1,46	65,6 $\pm$ 5,1*	+2,24
Иммунал	1-й и 4-й	14100,0 $\pm$ 347,4*	+2,88	236,0 $\pm$ 13,4*	+1,38	61,0 $\pm$ 3,6*	+2,08

Примечание. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).



среднем  $4900,0 \pm 223,8$  АОК, а число ЯСКС составляет  $171,0 \pm 8,3 \times 10^6$  (число АОК на 1 млн спленоцитов равно  $29,3 \pm 2,3$ ).

Введение экидстерона, туркестерона и СЭП-3, как и в ранее проводимых экспериментах, оказывает явный иммуностимулирующий эффект. Количество АОК на всю селезенку повышается в этих экспериментах под их влиянием в 2,0, 2,20 и 2,90 раза. Параллельно этому увеличивается общее количество клеток селезенки в 1,18, 1,23 и 1,47 раза соответственно (число АОК на 1 млн спленоцитов возрастает в первом случае в 1,69 раза, во втором - в 1,77 раза и в третьем - в 1,95 раза).

Если же исследуемые экидстероидсодержащие субстанции продолжать вводить также на 2,3 и 4-й день после антигенной нагрузки (т.е. в начале и разгаре продуктивной фазе), то иммуностимулирующий эффект возрастает ещё в большей степени. Количество АОК на всю селезенку под действием экидстерона, туркестерона и СЭП-3 повышается в 2,82, 3,12 и 3,76 раза, число ЯСКС - в 1,55, 1,59 и 1,65 раза (число АОК на 1 млн спленоцитов повышается в 2,19, 2,33 и 2,48 раза) - все изменения носят достоверный характер (табл. 2.8). Следовательно, введение препаратов на пике иммунного ответа оказывает более выраженный стимулирующий эффект на продукцию АОК в селезенке мышей.

Способность фитоэкидстероидов усиливать антителигенез при его введении в начале и разгаре продуктивной фазы, т.е. в момент наибольшей белоксинтезирующей активности плазматических клеток (если рассматривать образование антител как частный случай биосинтеза белка), о чем говорится в работе В.Н.Сырова и др. (2012), и отсутствие четкого эффекта в этом отношении при его введении непосредственно перед антигенной нагрузкой, индуцирующей в первую очередь процессы, лежащие в основе активации клеточных митозов, объясняется ранее установленной способностью фитоэкидстероидов стимулировать синтез белковых макромолекул лишь на фоне их генетически детерминированной индукции (Сыров В.Н., 1984).

Не менее интересен выявленный факт некоторого усиления антителиобразования (по отношению к однократному введению фитоэкидстероидов в день иммунизации), если исследуемые соединения вводились в 1-й, а затем на 4-й день после иммунизации. В этом случае общее число АОК в селезенке мышей, полу-



чавших экдистерон, туркестерон и СЭП-3, было 2,30, 2,63 и 3,24 раза выше, чем в контроле. Число ЯСКС практически сохранилось на том же уровне. В результате увеличение соотношения АОК к 1 млн спленоцитов возрастало под влиянием экдистерона, туркестерона и СЭП-3 в 1,93, 2,11 и 2,24 раза. Во всех вариантах опытов эффект фитозекдистероидов был сходен с эффектом иммунала с той лишь разницей, что исследуемый суммарный экдистероидсодержащий препарат превосходил его по активности.

Аналогичные результаты были нами получены и ранее при изучении в соответствующем плане суммы экдистероидов из *Silene viridiflora* (Шахмурова Г.А. и др., 2011).

Все это, видимо, может быть интерпретировано с позиции, высказываемой рядом авторов (Петров Р.В. и Михайлов А.А., 1975) о том, что в органах иммунной системы после введения какого-либо антигена не все потенциальные АОК способны вырабатывать антитела, так как они «заблокированы» в результате воздействия на них Т-супрессоров или медиаторных факторов с супрессивной активностью. Очевидно, что фитозекдистероиды при введении на 4-е сутки после иммунизации ЭБ способствуют снятию блока с «молчащей» популяции АОК, вовлекая их в процесс антителообразования. Последнее кажется вполне вероятным в связи с тем, что в течение суток после введения исследуемых субстанций не может произойти в полной мере пролиферации и образования новых антителсекретирующих клеток, как это наблюдалось и в отношении ЯСКС.

Таким образом, выраженность иммуностимулирующего действия фитозекдистероидов во многом зависит от периода их введения после антигенного стимула и может реализовываться за счет как увеличения числа АОК и повышенной выработки антител в ответ на антигенную стимуляцию, так и включения в процесс антителообразования резервных «зрелых» антителопродукторов.

### 2.3. Влияние фитозекдистероидов на конкуренцию антигенов в иммунном ответе

Продолжая исследования влияния фитозекдистероидов на иммунную систему организма, изучена возможность их использова-

ния для отмены феномена конкуренции антигенов, поскольку известно, что при последовательном введении двух из них первый антиген способен выраженно подавлять иммунный ответ ко второму (Петров Р.В. и др., 1983).

В данных исследованиях использовали экдистерон, туркестерон и сумму фитоекдистероидов из *Ajuga turkestanica* (СЭП-3). экспериментальные животные (мыши) были разделены на несколько групп (по 8 в каждой). Одна группа (контроль) получала ЭБ в дозе  $2 \times 10^8$  внутривенно, животным другой группы также внутривенно сначала вводили эритроциты лошади (ЭЛ) в дозе  $2 \times 10^9$  (доминантный антиген), а через 4 дня - ЭБ в дозе  $2 \times 10^8$  (иммунизирующий антиген); мышам последующих групп одновременно с ЭЛ вводили соответственно экдистерон, туркестерон и СЭП-3, а также препараты сравнения Т-активин и иммунал. Через 4 дня иммунизации ЭБ в селезенке мышей определяли число АОК.

Полученные эксперименты показали, что если мышам ввести ЭЛ, а затем через 4 дня их дополнительно иммунизировать ЭБ, то выраженность иммунного ответа к последним заметно угнетается. Как видно из представленной таблицы 2.9, число АОК в селезенке в этом случае снижается в 4,22 раза по сравнению с контрольными показателями (результаты опытов на животных, которых иммунизировали только ЭБ), т.е. наблюдается явный феномен конкуренции антигенов в иммунном ответе.

Если одновременно с ЭЛ мышам ввести экдистерон, число АОК в ответ на введение ЭБ в селезенке повышается в 4,0 раза. Введение в аналогичных условиях туркестерона и СЭП-3 повышает число АОК в селезенке в 3,91 и 4,16 раза соответственно.

Обнаруженный эффект исследуемых индивидуальных фитоекдистероидов и суммарного экдистероидсодержащего препарата превосходил эффект Т-активина и был вполне сравним с действием известного иммуностимулирующего средства иммунала, повышающих в проведенных экспериментах иммунный ответ к ЭБ в 3,09 и 3,73 раза.

Схожие данные были получены и при расчете числа АОК в контроле и в опыте на 1 млн клеток селезенки. Значительных изменений при этом в группах животных по показателю ядродержащих клеток селезенки (ЯСКС) не обнаружено (табл.2.9).

Таблица 2.9

**Влияние фитозкдистероидов на конкуренцию антигенов  
в иммунном ответе**

Условия опыта	Число ЯКСК $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на селезенку	ИС	Число АОК на 1 млн спленоцитов	ИС
Контроль (ЭБ)	172,9 $\pm$ 6,9	-	3662,5 $\pm$ 263,3	-	21,2 $\pm$ 1,7	-
ЭЛ + ЭБ	151,2 $\pm$ 6,0*	-1,14	868,8 $\pm$ 66,8*	-4,22	5,8 $\pm$ 0,4*	-3,66
ЭЛ + ЭБ + экдистерон	169,7 $\pm$ 5,7	+1,12	3481,3 $\pm$ 265,6**	+4,0	20,5 $\pm$ 1,7**	+3,53
ЭЛ + ЭБ + туркестерон	168,4 $\pm$ 5,2	+1,11	3397,0 $\pm$ 213,0**	+3,91	20,2 $\pm$ 1,2**	+3,48
ЭЛ + ЭБ + СЭП-3	172,0 $\pm$ 7,1	+1,14	3612,5 $\pm$ 257,2**	+4,16	21,0 $\pm$ 1,3**	+3,62
Т-активин	158,1 $\pm$ 6,0	+1,05	2687,5 $\pm$ 207,8**	+3,09	17,0 $\pm$ 1,6**	+2,93
Иммунал	168,4 $\pm$ 6,7	+1,11	3243,8 $\pm$ 247,9**	+3,73	19,3 $\pm$ 1,2**	+3,33

Примечание. \* - Достоверно по отношению к 1-й группе (ЭБ), \*\* - достоверно по отношению ко 2-й группе (ЭЛ+ЭБ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фитозкдистероиды с выраженным иммуностропным действием с достаточно высокой степенью эффективности обладают также способностью отменять феномен конкуренции антигенов в иммунном ответе. Это может быть связано с угнетением фитозкдистероидами (аналогично Т-активину и иммуналу) активности цитотоксических Т-лимфоцитов, ответственных, за этот процесс.

Обнаруженный факт имеет большое практическое значение, так как на основе фитозкдистероидов в настоящее время созданы разнообразные метаболически активные средства, используемые при самых различных патологических состояниях, сопровожда-

ющихся усилением катаболических процессов в организме (Сыров В.Н., 2009).

В результате проведенных исследований открывается также перспектива их применения и при ослаблении реакций иммунитета, и при необходимости проведения иммунизации несколькими антигенами, входящими, например, в состав поливакцин, для одновременного формирования выраженного иммунитета по всем компонентам вакцинального препарата.

#### **2.4. Влияние фитоэкдистероидов на пролиферацию кроветворных стволовых клеток**

Как известно, в формировании иммунологического статуса организма, как и во многих других жизненно важных процессах, стволовые клетки занимают особое место, и прежде всего, как клетки-предшественники всех корпускулярных элементов кроветворной и иммунной систем. Воздействие фармакологических средств на данную популяцию клеток может модулировать вектор их дифференцировки в том или ином направлении. Определив значительное иммуностимулирующее действие экдистероидсодержащих субстанций по увеличению числа АОК в селезенке животных в ответ на антигенное стимулирование, естественным было ожидать вовлечение в этот процесс стволовых клеток.

В этой связи проводили исследование влияния фитоэкдистероидов (наиболее активных индивидуальных соединений и наиболее активных суммарных экдистероидсодержащих препаратов) на пролиферативные свойства кроветворных стволовых клеток в селезенке у тотально облученных мышей в сублетальной дозе 6,5 Гр (рис.2.2). После облучения мышам однократно орально вводили экдистерон, туркестерон, СЭП-2 и СЭП-3. Препаратом сравнения в данной серии опытов был иммунал.

Соответствующую активность исследуемых субстанций оценивали на 9-е сутки по образованию на поверхности селезенки числа узелков (эндогенные колонии), каждая из которых образуется из одной стволовой клетки (при использовании данной модели колонии в селезенке формируются из селезеночных стволовых клеток, сохранившихся после сублетального облучения) (Till J.T., McCulloch E.A., 1963).

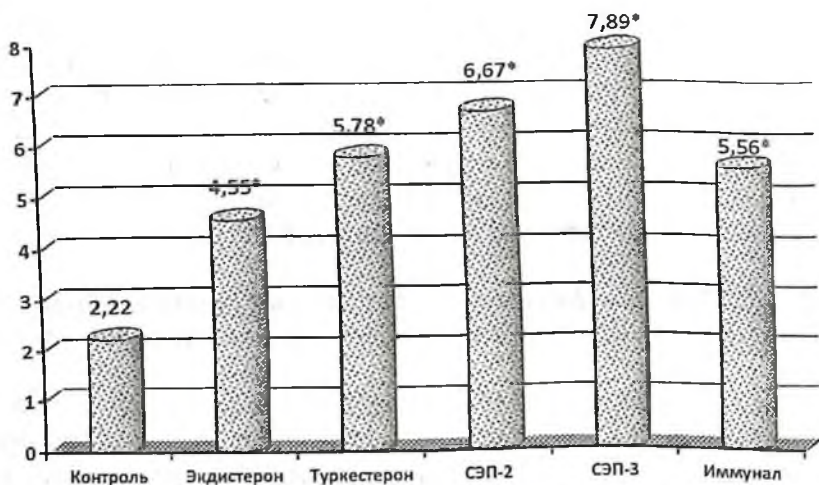


Рис. 2.2. Влияние фитоекдистероидов на пролиферацию кроветворных стволовых клеток у сублетально облученных мышей. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ )

Проведенные исследования показали, что все исследуемые фитоекдистероидные субстанции обладают способностью стимулировать пролиферацию кроветворных стволовых клеток. Так, число эндогенных колоний на поверхности селезенки мышей контрольной группы составляло  $2,22 \pm 0,4$ . В группах мышей, получавших экдистерон и туркестерон, число эндогенных колоний на селезенку достоверно повышалось в 2,05 раза ( $4,55 \pm 0,60$ ) и 2,6 раза ( $5,78 \pm 0,80$ ). СЭП-2 и СЭП-3 повышали число эндогенных колоний на селезенке в 3,0 ( $6,67 \pm 0,85$ ) и 3,55 ( $7,89 \pm 0,94$ ) раза, а иммунал - в 2,5 раза ( $5,56 \pm 0,65$ ).

Таким образом, как высокоактивные индивидуальные фитоекдистероиды, так и суммарные экдистероидсодержащие препараты способны в несколько раз повышать пролиферативные возможности кроветворных стволовых клеток. По своей активности в этом тесте иммунал несколько превосходит экдистерон, но уступает туркестерону, а также исследованным суммарным экдистероидсодержащим препаратам из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica*.



## 2.5. Изменения гистоморфологической структуры тимуса у мышей при воздействии экдистерона

При введении в организм животных веществ, обладающих иммуностимулирующим действием, безусловно, возникает вопрос о тех морфофункциональных изменениях, которые происходят в органах иммунитета (и прежде всего центральных). Особый интерес при этом вызывают особенности реактивности тимуса, помимо уже выявленного увеличения общего количества клеток в данном органе. Для этого одной группе мышей линии BALB/c вводили экдистерон (орально, 5 мг/кг) в течение 10 дней, другой группе - препарат сравнения, в данном случае тималин (внутримышечно, 10 мг/кг) также 10 дней. Наряду с этим имелась группа интактных животных.

По истечении сроков введения экдистерона и тималина животных забивали, определяли массу тимуса и проводили ряд манипуляций, описанных нами ранее (Шахмурова Г.А. и др., 2013). Проведенные эксперименты показали, что массовая доля тимуса по отношению к массе тела мышей в группе, получавшей экдистерон, составляла 0,29%, что несколько выше аналогичного показателя контрольной группы - 0,27%. При этом сама масса тимуса под воздействием экдистерона также оказалась самой значительной: она составляла  $63,07 \pm 2,60$  мг, тогда как в контроле масса тимуса была на 11% меньше ( $56,0 \pm 3,71$  мг).

Воздействие тималина практически не приводило к какому-либо значимому увеличению массы тимуса по сравнению с контрольной группой, а показатель отношения массы тимуса к массе тела экспериментальных животных оказался самым низким из всех опытных групп - 0,25 (табл. 2.10). Вместе с тем нужно отметить, что все эти изменения в данном случае носили характер тенденции и не были статистически достоверны.

Метрические данные массы тимуса не всегда способны адекватно отразить процессы, происходящие в данной железе, проявляющиеся прогрессивной или регрессивной тканью. Это связано с тем, что высокая экссудация, нейтрофильная инвазия зоны некротического разрушения или высокая дифференциация клеточного состава способны изменять массу органа в ту или иную сторону.



Таблица 2.10

**Влияние экдистерона и тималина на массу мышей  
и массу их тимуса**

Условия эксперимента	Масса тела, г	Масса тимуса, мг	Отношение массы тимуса к массе тела, %
Контроль	20,71±0,49	56,0±3,71	0,27
Экдистерон	21,35±0,51	63,07±2,60	0,29
Тималин	21,17±0,47	55,0±2,68	0,25

Более объективную картину о пролиферативной активности ткани тимуса дает подсчет количества митозов тимических эпителиоцитов и тимоцитов - ее митотический индекс (МИ) (табл.2.11). Введение экдистерона индуцирует значительное увеличение митотической активности ткани тимуса, количество делящихся клеток в этой группе на 39,39% больше аналогичного показателя корковой зоны контрольной группы.

В мозговой зоне тимуса количество митозов также было самым значительным из обеих опытных групп - МИ составил  $3,81 \pm 0,28\%$ , что более чем в два раза превышает аналогичный показатель контрольной группы. При воздействии тималина наблюдалась менее выраженная стимуляция пролиферации тимических эпителиоцитов и тимоцитов.

Другим критерием пролиферации, отражающим процессы физиологической гибели эпителиоцитов и тимоцитов в тимусе, был выбран апоптотический индекс (АИ) (табл.2.11).

Статистически достоверное увеличение апоптозных клеток в сравнении с контрольной группой мы наблюдали в опытной группе при воздействии экдистерона: апоптозных клеток в корковой зоне тимуса было больше на 40,0%, а в мозговой - на 84,57%. При воздействии тималина также наблюдалась тенденция к увеличению количества апоптозных эпителиоцитов и тимоцитов в сравнении с контрольной группой на 21,0 и 13,3% ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2.11

**Митотическая активность и апоптоз тимических эпителиоцитов и тимоцитов у мышей при воздействии экдистерона и тималина**

Условия эксперимента	Количество исследованных клеток	Корковая зона тимуса		Мозговая зона тимуса	
		МИ, %	АИ, %	МИ, %	АИ, %
Контроль	10000	5,28±0,36	5,0±0,42	1,84±0,20	1,88±0,24
Экдистерон	10000	7,36±0,21*	7,0±0,19*	3,81±0,28*	3,47±0,25*
Тималин	10000	6,32±0,28*	6,05±0,24	2,48±0,22	2,13±0,22

Примечание. \* - Достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Однако следует отметить, что в группе животных, получавших экдистерон, количество митотически делящихся клеток корковой и мозговой зон тимуса превышало число апоптозных клеток на 5,14% и 9,79% соответственно, тогда как в мозговой зоне образцов тимуса контрольной группы значения АИ превосходят значения МИ на 2,17%, что говорит о невысокой пролиферативной активности ткани. Индекс пролиферации ткани тимуса (ИП), т.е. отношение количества апоптозных клеток к количеству клеток, находящихся в состоянии деления - АИ/МИ, позволяет оценить скорость регрессии или прогрессии ткани. В случае получения значений менее 1,0 можно говорить о прогрессии ткани тимуса, так как количество митотически делящихся клеток превосходит количество гибнущих клеток, а получение значений АИ/МИ > 1,0 – свидетельствует о регрессии ткани тимуса, соответственно сами значения показывают и скорость пролиферации клеток. При анализе данных табл. 2.11 видно, что при введении экдистерона для корковой зоны тимуса ИП=0,95, для мозговой зоны - ИП=0,91, что демонстрирует прогрессию тимических эпителиоцитов и тимоцитов. Для групп животных, где применялось воздействие тималина, ИП=0,95 для корковой зоны и ИП=0,85 для мозговой зоны, что также показывает пролиферативную активность ткани тимуса. В контрольной группе для корковой зоны

тимуса  $ИП=0,94$ , а для мозговой зоны  $ИП$  выше 1,0 ( $ИП=1,02$ ). что демонстрирует низкую скорость пролиферации тимических эпителиоцитов и тимоцитов в данной группе.

Таким образом, использование экдистерона вызывает статистически достоверное увеличение пролиферации клеток тимуса, при этом индекс пролиферации, т.е. отношение АИ/МИ, показывает значительную скорость обновления тимических эпителиоцитов и тимоцитов в этом органе. Использование тималина также демонстрирует тенденцию к активации пролиферативной активности клеток тимуса. Индексы пролиферации корковой и мозговой зон исследованной ткани сопоставимы с аналогичными показателями группы, где применялся экдистерон.

При анализе морфологической структуры гистологических препаратов тимуса мышей, получавших экдистерон, наблюдали увеличение зоны коркового вещества и границу между корковым и мозговым веществом. Четко определялся эпителиальный сетчатый остов железы. При этом выявлены расширенные меж- и внутридольковые артерии. Многочисленные кровеносные сосуды с кровенаполнением и капилляры образовывали густую сеть в корковом веществе. Гипертрофия эпителиоцитов не отмечалась, клеточный состав низкодифференцирован, пролиферация ткани высокая.

Доля лимфоцитов в корковой зоне составляет  $88,26 \pm 1,01\%$ , доля эпителиальных клеток -  $3,6 \pm 0,58\%$ . В ткани мозгового вещества различались более крупные и светлые ядра ретикулоэндотелиальных клеток стромы и многочисленные темные мелкие ядра лимфоцитов. Доля малых лимфоцитов составляла  $45,0 \pm 1,57\%$ , бластов -  $18,5 \pm 1,22\%$ . Принято, что малые лимфоциты являются молодыми формами, вышедшими непосредственно из костного мозга и обладающими до определенной степени полипотентными свойствами. В частности, эти лимфоциты участвуют в уничтожении инфицированных вирусом и опухолевых клеток, а также в реакциях клеточного иммунитета. При усилении иммунного ответа организма на антигенную локализацию, либо при воздействии иммуноактиваторов фармакологического ряда их содержание может существенно возрасть. Тельца Гассала встречались очень редко. В корковом и мозговом веществе тимуса наблюдалось увеличение числа макрофагов. Наиболее крупные лимфоид-

ные клетки (лимфобласты) пролиферировали и давали новые генерации лимфоцитов, что свидетельствовало о регенерации и обновлении тимуса.

В тимусе мышей, получавших тималин, также наблюдали увеличение зоны коркового вещества, инфильтрованного Т-лимфо-цитами, которые густо заполняли просветы эпителиально-го каркаса железы. Гипертрофия эпителиоцитов не отмечалась, клеточный состав низкодифференцирован, пролиферация ткани умеренная (табл.2.11). Доля лимфоцитов в корковой зоне составляет  $84,35 \pm 1,14\%$ , доля эпителиальных клеток  $3,8 \pm 0,60\%$ . В подкапсулярной зоне коркового вещества выявлены крупные пролиферирующие лимфоидные клетки - лимфобласты, которые обнаруживались также в глубине коркового вещества. Доля малых лимфоцитов составляла  $40,0 \pm 1,54\%$ , бластов -  $26,5 \pm 1,39\%$ . Хорошо видны эндотелиальные клетки многочисленных гемокapилляров, которые создают гематотканевой барьер, предохраняющий дифференцирующиеся лимфоциты от избытка антигенов. Выявлена хорошо различимая граница между корковым и мозговым веществом. Последнее имело более светлую окраску вследствие содержания значительно меньшего количества лимфоцитов. В средней части мозгового вещества определялись немногочисленные варьирующие по форме тельца Гассалья. В корковом слое наблюдалось увеличение количества больших лимфоцитов.

Таким образом, при анализе морфологической структуры гистологических препаратов тимуса мышей линии BALB/c было установлено, что введение экдистерона потенцирует пролиферацию лимфоидных клеток и сохранение микроциркуляции этого органа. При этом, если иммуномодулирующее действие тималина объясняется лишь его способностью увеличивать антигенное стимулирование, то экдистерон также вызывает активацию органоспецифических пулов резидентных макрофагов. Это проявляется как в усложнении их цитоструктуры, увеличении металлофильности, отросчатости, складчатости плазматических мембран, так и в росте численной плотности активированных макрофагов. В отличие от известных иммуномодуляторов (интерферона, тималина, тимоптина, Т-активина, левамизола и др.), экдистерон, видимо, является высокоэффективным активатором фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета.



---

## ГЛАВА III

### ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДАМИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Полученные нами результаты о довольно высокой иммуностимулирующей активности индивидуальных фитоэкдистероидов и суммарных экдистероидсодержащих препаратов в опытах на нормальных животных и некоторые данные, касающиеся отдельных сторон механизма их действия в этом плане, тем не менее, диктовали необходимость изучения соответствующего эффекта этих субстанций в организме с развивающимся вторичным иммунодефицитом. Как известно, вторичные иммунодефицитные состояния могут возникнуть при очень многих дестабилизирующих факторах как общестрессирующего характера, так и относительно избирательно поражающих отдельные органы и системы. Это, в свою очередь, приводит к дополнительному негативному влиянию на организм и ухудшению его функционального статуса. Поэтому, только определив эффективность фитоэкдистероидов как иммуностимулирующих средств при самых разнообразных предпатологических и патологических состояниях организма, можно уверенно утверждать о целесообразности их использования для фармакокоррекции нарушений в иммунной системе.

В связи с этим в следующем разделе монографии показано действие фитоэкдистероидов на организм животных при целом ряде состояний организма, при которых наблюдается катаболическая направленность изменений обмена веществ. В этих условиях нами определялись и наличие вторичного иммунодефицитного состояния, и степень его выраженности, и, соответственно, возможность и целесообразность использования в этих случаях экдистероидсодержащих препаратов, и как иммунопрепаратов, и как средств параллельно нормализующих весь симптомокомплекс выявленных нарушений.

### 3.1. Изучение эффективности фитостероидов при иммобилизационном стрессе

Наше внимание одной из первых привлекла необходимость оценки выраженности вторичного иммунодефицитного состояния у животных при стрессорном состоянии организма и перспектива его устранения при использовании фитостероидов. Это связано с тем, что при возникновении многих болезненных состояний патогенный фактор зачастую играет второстепенную роль. Главная же роль при этом отводится недостаточности или дисбалансу адаптивных процессов (Давыдовский И.В., 1962; Selye H.A., 1936). В этом случае удавшиеся эксперименты по исправлению или дополнению при помощи фитостероидов собственных попыток организма посредством перестройки метаболизма в органах и тканях бороться с последствиями стрессорного воздействия (в том числе и на иммунную систему) имели бы чрезвычайно большое значение с практической точки зрения. Именно поэтому в данной серии экспериментов мы оценили эффективность фитостероидов и как средств предупреждения характерных для организма общих изменений при стрессе, так и их иммуномодулирующее действие.

Полученные в ходе этих экспериментов данные показали, что 6-часовая иммобилизация мышей в положении на спине приводит к характерным для реакции чрезмерного напряжения последствиям - достоверному уменьшению массы тимуса и селезенки (на 24,9 и 38,5% соответственно) и увеличению массы надпочечников (на 38,7%); одновременно в последних наблюдается снижение содержания аскорбиновой кислоты и холестерина (на 46,4 и 44,8% соответственно) (табл. 3.1). В слизистой желудка отмечаются отчетливые изъязвления. Эти изменения у мышей носили довольно стойкий характер.

Даже через 4 дня они продолжали выявляться в тимико-лимфатической системе, не полностью нормализовалась функциональная активность коры надпочечников, сохранялись изъязвления в желудке (табл.3.2).



Таблица 3.1

Влияние фитостероидов на некоторые проявления реакции напряжения у мышей, вызванной их иммобилизацией в положении на спине в течение 6 ч

Условия эксперимента	Изменения в организме через 6 часов стрессорного воздействия					
	Масса органов, мг			Содержание в надпочечниках, мг%		Число язв в желудке
	Тимус	Селезенка	Надпочечники	Аскорбиновая кислота	Холестерин	
Интактные животные	43,4±1,4	182,4±16,2	6,2±0,2	302,0±18,2	2264,0±204,2	—
Контроль (иммобилизация)	32,6±1,2*	112,2±10,4*	8,6±0,4*	162,0±14,2*	1250,0±102,0*	28,2±8,6
Экдистерон + иммобилизация	39,4±0,9*,**	168,6±14,2**	7,2±0,3*,*	280,0±16,6**	1750,0±162,0**	9,2±0,8**
Туркестерон + иммобилизация	38,2±1,6*,**	158,2±12,4**	7,0±0,2*,**	272,0±16,8**	1752,0±170,0**	8,2±0,6**
СЭП-1 + иммобилизация	39,8±1,5**	170,6±11,3**	7,0±0,3*,**	282,0±15,7	1800,0±155,0**	6,4±0,5**
СЭП-2 + иммобилизация	40,0±1,3**	170,8±12,4**	6,8±0,2*,**	290,0±13,2	1920,0±167,3**	3,2±0,4**
СЭП-3 + иммобилизация	41,2±1,1**	176,6±10,7**	6,8±0,4**	294,0±16,1	2010,0±174,1**	0,6±0,26
Т-активин + иммобилизация	34,2±2,0*	122,0±10,4*	8,2±0,4*	174,0±15,6*	1280,0±104,0*	22,6±9,4
Иммунал + иммобилизация	35,8±2,2*	144,6±11,2	7,8±0,5*	210,0±20,2	1430,0±120,0	15,2±7,2

Примечание. Здесь и в табл.3.2\* - достоверно к соответствующим показателям интактных животных, \*\*

- достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что как индивидуальные фитостероиды, так и суммарные стероидсодержащие препараты примерно в равной степени проявляют выраженное стресспротективное действие. Экдистерон и туркестерон, как и СЭП-1, СЭП-2, СЭП-3, вводимые перед фиксацией животных, заметно препятствуют инволюции вилочковой железы (масса была выше, чем в контроле, на 20,8, 17,2, 22,1, 22,7 и 26,4%) и селезенки (масса выше, чем в контроле, на 50,3, 40,9, 52,0, 52,2 и 57,4%), а также оказывают нормализующее влияние на массу надпочечников (была ниже, чем в контроле, на 16,3, 18,6, 20,9 и 20,9 соответственно, что всего на 16,1, 12,9, 12,9, 9,6 и 9,6% выше, чем у интактных животных) и содержание в них аскорбиновой кислоты и холестерина (табл. 3.1).

Все исследованные стероидсодержащие субстанции существенно ослабляли трофические нарушения в слизистой желудка, достоверно уменьшая в ней количество кровотокающих изъязвлений (табл. 3.1).

Эффект стероидсодержащих субстанций, вводимых после 6-часовой иммобилизации животных, также проявлялся весьма отчетливо. Через 4 дня у мышей, получавших эти субстанции, в отличие от контрольных животных (табл.3.2), существенных последствий стрессорного воздействия в отношении массы тимуса не обнаруживается. Что касается селезенки, то ее масса у мышей, получавших экдистерон, туркестерон и СЭП-1, не успевает вернуться к норме и, тем не менее, под их влиянием она ниже, чем у интактных животных всего на 6,3, 8,8 и 5,2%. СЭП-2 и СЭП-3 действуют более эффективно, под их влиянием масса селезенки практически такая же, как и в норме у этой серии мышей.

Следует также отметить, что через 4 дня у мышей, получавших стероидсодержащие субстанции, масса надпочечников, содержание в них аскорбиновой кислоты и холестерина практически соответствовали норме. У них же отсутствовали деструктивные изменения слизистой желудка.

Таблица 3.2

Влияние фитостероидов на некоторые проявления реакции напряжения у мышей, вызванной их иммобилизацией в положении на спине через 4 дня после окончания воздействия стресс-фактора

Условия эксперимента	Изменения в организме через 4 дня после стрессорного воздействия					
	Масса органов, мг			Содержание в надпочечниках, мг%		Число язв в желудке
	Тимус	Селезенка	Надпочечники	Аскорбиновая кислота	Холестерин	
Интактные животные	43,8±1,6	190,4±14,2	6,4±0,2	306,0±20,2	2280,0±206,0	—
Контроль (иммобилизация)	37,0±1,2*	134,2±10,2*	7,6±0,3*	186,0±18,4*	1640,0±142,0*	13,2±2,4
Экдистерон + иммобилизация	44,6±1,4**	178,4±9,2**	6,2±0,1**	312,0±22,8**	2190,0±192,0**	—
Туркестерон + иммобилизация	43,4±1,6**	173,6±8,2**	6,6±0,2**	308,0±20,4**	2200,0±202,0**	—
СЭП-1 + иммобилизация	44,0±1,2	180,6±7,9**	6,2±0,3**	310,0±23,4**	2210,0±184,3**	—
СЭП-2 + иммобилизация	44,0±1,4	190,2±8,0**	6,4±0,4**	310,0±19,7**	2310,0±200,3**	—
СЭП-3 + иммобилизация	44,2±1,5	196,4±8,8**	6,2±0,5**	318,0±21,3**	2340,0±187,3**	—
Т-активин + иммобилизация	38,2±1,2*	148,4±9,6*	7,6±0,4*	198,0±19,2*	1806,0±164,0	6,4±0,4**
Иммунал + иммобилизация	40,2±1,4	168,4±7,2**	7,0±0,2*	250,0±20,4**	1940,0±170,0	4,2±0,2**

Используемый в опытах препарат сравнения Т-активин на данной модели не проявляет существенного антистрессорного действия, хотя определенная тенденция к нормализации состояния тимико-лимфатической системы и других рассматриваемых параметров при его введении после стрессорного воздействия все-таки наблюдается. Значительно более эффективным в этих опытах оказался другой препарат сравнения - иммунал, хотя и он в условиях воспроизводимого стресса уступал по выраженности своего антистрессорного действия всем исследуемым экдистероидсодержащим субстанциям.

Особую значимость проведенным экспериментам придает тот факт, что мы установили довольно глубокие нарушения в иммунной системе мышей при стрессе. При этом фитозекдистероиды, оказывая корригирующее влияние на характерные негативные изменения в организме животных, проявили себя в этих условиях как эффективные иммуномодулирующие средства. Поэтому большие возможности по их использованию в практическом здравоохранении предопределяется не только тем, что они стимулируют иммунные процессы у нормальных животных, но и тем, что оказывают позитивное влияние на резко угнетенный иммуногенез.

Как установлено (табл.3.3), после 6-часовой иммобилизации мышей в их организме формируется вторичное иммунодефицитное состояние, о чем свидетельствует резкое (в 5,25 раза) снижение числа АОК в селезенке. Однократное введение сразу после окончания стрессорного воздействия экдистерона повышает число АОК в селезенке в 2,77 раза (по отношению к контролю), а туркестерона - в 2,99 раза ( $p < 0,001$ ). При введении суммарных экдистероидсодержащих препаратов: СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 этот эффект (особенно в случае введения СЭП-3) выражен в несколько большей степени (ИС= 3,12, 3,65 и 3,82 соответственно).

При введении Т-активина и иммунала иммунный ответ к ЭБ повышается в 2,90 и 3,26 раза. При пересчете числа АОК на 1 млн клеток селезенки (табл. 3.3) обнаружено, что при стрессовой ситуации, возникающей во время 6-часовой иммобилизации, их количество снижается в 3,48 раза.

Таблица 3.3

Влияние фитождистероидов на иммунный ответ к эритроцитам барана у мышей при стрессе, вызванном их иммобилизацией в положении на спине

Условия эксперимента	Количество АОК на селезенку		Количество АОК на 1 млн спленоцитов	
	M±m	ИС	M±m	ИС
Интактные животные	4656,3±358,2	-	36,9±3,2	-
Контроль (иммобилизация)	887,5±66,6*	-5,25	10,6±0,8*	-3,48
Иммобилизация + экдистерон	2456,3±145,6**	+2,77	24,9±2,5**	+2,35
Иммобилизация + туркестерон	2656,3±219,5**	+2,99	24,4±2,3**	+2,30
Иммобилизация + СЭП-1 ( <i>Silene viridiflora</i> )	2768,8±269,4**	+3,12	25,2±2,5**	+2,38
Иммобилизация + СЭП-2 ( <i>Silene brahuica</i> )	3237,5±135,9**	+3,65	29,4±1,8**	+2,77
Иммобилизация + СЭП-3 ( <i>Ajuga turkestanica</i> )	3387,5±293,3**	+3,82	30,4±3,2**	+2,87
Иммобилизация + Т-активин	2575,0±194,3*	+2,90	23,3±1,9**	+2,20
Иммобилизация + иммунал	2893,8±183,3**	+3,26	26,1±1,7**	+2,46

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Под действием экдистерона, туркестерона, СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 число АОК на 1 млн спленоцитов был выше, чем в контроле (соответственно в 2,35, 2,30, 2,38, 2,77 и 2,87 раза)



(табл.3.3). ИС Т-активина и иммунала в этом случае равнялся 2,20 и 2,46.

Таблица 3.4

Влияние фитостероидов и препаратов сравнения на количество клеток в центральных органах иммунитета у мышей при стрессе, вызванном их иммобилизацией

Условия эксперимента	Клетки тимуса $\times 10^6$	ИС	Клетки костного мозга $\times 10^6$	ИС
	$M \pm m$		$M \pm m$	
Интактные животные	33,0 $\pm$ 1,7	-	9,2 $\pm$ 0,5	-
Контроль (иммобилизация)	19,4 $\pm$ 1,0*	-1,70	6,0 $\pm$ 0,4*	- 1,53
Иммобилизация + эктистерон	28,2 $\pm$ 1,4***	+1,45	7,0 $\pm$ 0,4***	+1,17
Иммобилизация + туркестерон	28,6 $\pm$ 0,5**	+1,47	7,2 $\pm$ 0,4***	+1,20
Иммобилизация + СЭП-1 ( <i>Silene viridiflora</i> )	28,9 $\pm$ 1,9**	+1,49	7,3 $\pm$ 0,4***	+1,22
Иммобилизация + СЭП-2 ( <i>Silene brahuica</i> )	29,2 $\pm$ 1,9**	+1,51	7,4 $\pm$ 0,3***	+1,23
Иммобилизация + СЭП-3 ( <i>Ajuga turkestanica</i> )	32,5 $\pm$ 1,2**	+1,67	8,5 $\pm$ 0,3**	+1,42
Иммобилизация + Т-активин	26,2 $\pm$ 1,3***	+1,35	7,4 $\pm$ 0,5***	+1,23
Иммобилизация + иммунал	28,8 $\pm$ 1,9**	+1,48	7,5 $\pm$ 0,3***	+1,25

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных. \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Как видно из табл. 3.4, при стрессе, формирующимся в процессе иммобилизации мышей, происходит уменьшение клеток в центральных органах иммунитета. Число клеток в тимусе умень-



шается в 1,70 раза. Под воздействием экистероидсодержащих субстанций количество клеток в тимусе повышается (по отношению к контролю) в 1,45-1,67 раза. В костном мозге число клеток после иммобилизации уменьшается в 1,53 раза. Под воздействием фитоэкистероидов число костномозговых клеток повышается в 1,17-1,42 раза.

Однако следует подчеркнуть, что в данном случае к соответствующим показателям интактных животных приближается только суммарный экистероидсодержащий препарат из *Ajuga* - СЭП-3. По своей стимулирующей активности в этом плане он не только не уступает Т-активину и иммуналу, но даже зачастую их превосходит (табл.3.4).

Схожие данные обнаружены в периферических органах иммунитета - селезенке и брыжеечных лимфатических узлах (табл. 3.5). В селезенке общее число клеток падает в 1,51 раза.

После введения фитоэкистероидов число клеток в селезенке достоверно повышается в 1,23-1,34 раза. Под воздействием Т-активина число спленоцитов возрастает в 1,32 раза, а иммунала - в 1,33 раза.

Общее число клеток в лимфатических узлах при иммобилизации уменьшается в 1,72 раза. Под воздействием экистероидсодержащих субстанций количество клеток в лимфатических узлах повышается в 1,36-1,63 раза. При введении Т-активина число клеток в лимфатических узлах повышается в 1,45 раза, а иммунала - в 1,56 раза.

В проведенных экспериментах нам также удалось установить весьма интересный факт, заключающийся в том, что иммобилизация приводит к негативным изменениям в системе кроветворения (табл. 3.6).

Число эритроцитов в периферической крови снижается в 1,85 раза. Под воздействием экистерона и туркестерона количество эритроцитов в крови у животных после иммобилизации повышается соответственно в 1,16 и 1,20 раза.

Таблица 3.5

**Влияние фитостероидов на количество клеток  
в периферических органах иммунитета у мышей  
при стрессе, вызванном их иммобилизацией**

Условия эксперимента	Число ЯСКС $\times 10^6$		Клетки лимфатических узлов $\times 10^6$	
	M $\pm$ m	ИС	M $\pm$ m	ИС
Интактные животные	127,4 $\pm$ 5,1	-	18,8 $\pm$ 1,1	-
Контроль (иммобилизация)	84,3 $\pm$ 3,0*	- 1,51	10,9 $\pm$ 0,7*	- 1,72
Иммобилизация + экдистерон	103,3 $\pm$ 8,0***	+1,23	14,8 $\pm$ 1,0***	+1,36
Иммобилизация + туркестерон	109,7 $\pm$ 4,0***	+1,30	15,8 $\pm$ 1,1**	+1,44
Иммобилизация + СЭП-1 ( <i>Silene viridiflora</i> )	111,0 $\pm$ 4,4***	+1,32	16,1 $\pm$ 0,7**	+1,48
Иммобилизация + СЭП-2 ( <i>Silene brahuica</i> )	111,6 $\pm$ 3,9***	+1,32	16,7 $\pm$ 0,7**	+1,53
Иммобилизация + СЭП-3 ( <i>Ajuga turkestanica</i> )	112,9 $\pm$ 3,9* **	+1,34	17,8 $\pm$ 1,0**	+1,63
Иммобилизация + Т-активин	111,1 $\pm$ 3,9***	+1,32	15,8 $\pm$ 0,7***	+1,45
Иммобилизация + иммунал	111,9 $\pm$ 5,0***	+1,33	17,0 $\pm$ 1,0**	+1,56

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Более выраженный стимулирующий эффект в отношении эритроцитов обнаружен при введении суммарных экдистероидсодержащих препаратов: при введении СЭП-1 их число повышается в 1,36 раза, СЭП-2 - в 1,53 раза, СЭП-3 - в 1,73 раза. При

введении Т-активина число эритроцитов повышается в 1,11 раза, а иммунала - в 1,62 раза.

Таблица 3.6

**Влияние фитозкдистероидов на количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у мышей при стрессе, вызванном их иммобилизацией**

Условия эксперимента	Эритроциты ×10 <sup>9</sup> /мл		Лейкоциты ×10 <sup>6</sup> /мл	
	М±m	ИС	М±m	ИС
Интактные животные	10,2±0,3	-	8,3±0,3	-
Контроль (иммобилизация)	5,5±0,2*	- 1,85	4,3±0,3*	-1,93
Иммобилизация + экдистерон	6,4±0,2***	+1,16	5,2±0,3***	+1,21
Иммобилизация + туркестерон	6,6±0,2***	+1,20	5,6±0,4***	+1,30
Иммобилизация + СЭП-1 ( <i>Silene viridiflora</i> )	7,5±0,3***	+1,36	5,7±0,5***	+1,33
Иммобилизация + СЭП-2 ( <i>Silene brahuica</i> )	8,4±0,5***	+1,53	5,9±0,3***	+1,37
Иммобилизация + СЭП-3 ( <i>Ajuga turkestanica</i> )	9,5±0,4***	+1,73	7,8±0,4**	+1,81
Иммобилизация + Т-активин	6,1±0,3***	+1,11	5,1±0,6***	+1,19
Иммобилизация + иммунал	8,9±0,2***	+1,62	6,6±0,2***	+1,53

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0,05).

Стимулирующая активность суммарных препаратов, как и в других случаях, выше, чем у индивидуальных образцов. Число лейкоцитов после иммобилизации уменьшается в 1,93 раза. Под воздействием фитозкдистероидов число лейкоцитов повышается

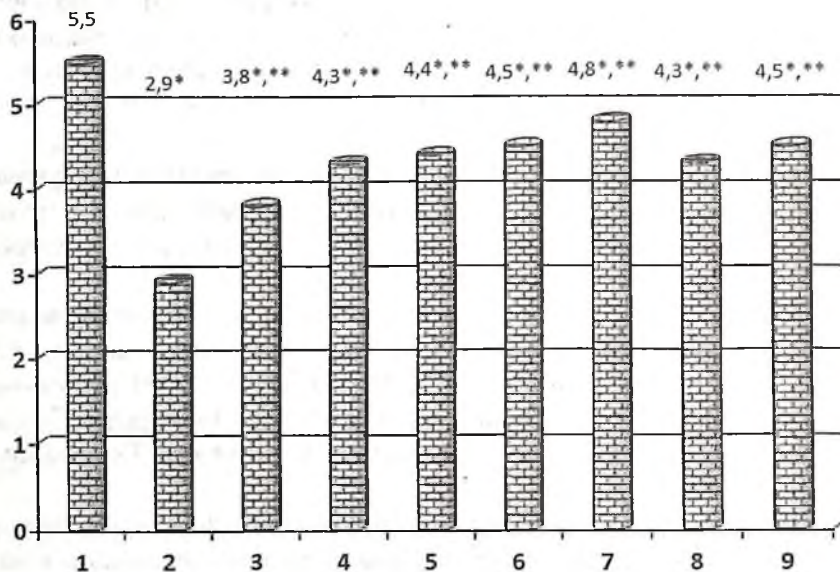
(по отношению к контролю) в 1,21-1,81 раза. СЭП-3 по своей стимулирующей активности достоверно превосходит таковую у экидистерона, туркестерона, СЭП-1 и СЭП-2. При введении Т-активина число лейкоцитов крови повышается в 1,19 раза, а иммунала - в 1,53 раза.

Следовательно, изученные фитоэкидистероиды и их суммарные препараты обладают способностью восстанавливать нарушения в системе кроветворения при стрессе, вызываемом иммобилизацией мышей в положении на спине в течение 6 ч.

На рис. 3.1 показано, что в результате иммобилизации титр антител к ЭБ в периферической крови мышей уменьшается в 1,91 раза. Экидистерон, туркестерон, СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 достоверно в 1,30-1,65 раза повышают титр антител к ЭБ в крови. По своей активности в этом плане они также не уступают Т-активину и иммуналу.

Полученные результаты показывают, что фитоэкидистероиды обладают способностью устранять нарушения в иммунном статусе и системе кроветворения у мышей при стрессе, вызванном их иммобилизацией.

Таким образом, проведенные эксперименты по изучению фармакокорректирующего действия экидистероидсодержащих субстанций на те изменения, которые характерны для тяжелого стресса (в данном случае - иммобилизация животных в неудобной позе: на спине в течение 6 ч) и со стороны ряда внутренних органов, тканей, и иммунной системы позволили заключить следующее. Как индивидуальные фитоэкидистероиды, так и суммарные экидистероидсодержащие препараты наряду с повышением адаптационных возможностей организма (способности предотвращать негативные изменения массы тимуса, селезенки, надпочечников, уменьшать деструктивные изменения слизистой желудка и др.) также во многом предохраняют от нарушений в функционировании иммунной системы (предотвращают и соответственно уменьшают проявления, характерные для вторичного иммунодефицитного состояния), что вкупе с общим позитивным влиянием на организм животных существенно поддерживает процесс их нормальной жизнедеятельности.



*Рис. 3.1. Влияние фитозкдистероидов на титр антител к ЭБ в периферической крови у мышей при стрессе, вызываемом их иммобилизацией:*

*1 - контроль; 2 - иммобилизация; 3 - иммобилизация + экдистерон; 4 - иммобилизация + туркестерон; 5 - иммобилизация + СЭП-1; 6 - иммобилизация + СЭП-2; 7 - иммобилизация + СЭП-3; 8 - иммобилизация + Т-активин; 9 - иммобилизация + иммунал. По оси ординат титр антител (log<sub>2</sub>). \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0,05).*

Причем в этом отношении экдистероидсодержащие субстанции как по сравнению с иммуномодулятором полипептидной природы - Т-активином, так и по сравнению с иммуномодулятором растительного происхождения - иммуналом, в большей степени предупреждают и устраняют последствия стрессорного воздействия и восстанавливают в этих случаях иммунологическую активность организма.



### 3.2. Характеристика фитостероидов как потенциальных иммуномодулирующих и актопротекторных средств при развитии явлений физического утомления

Интенсивная физическая нагрузка, особенно имитируемая принудительным плаванием животных (мыши, крысы), т.е. нахождением их в непривычной среде обитания, по сути также является сильным стрессорным воздействием на организм. Способность фитостероидов повышать адаптационный потенциал мышей к неблагоприятному воздействию, связанному с длительным обездвиживанием животных в неудобной позе, естественно заставляет полагать, что и в условиях длительного плавания можно будет получить аналогичный благоприятный результат за счет наличия у них адаптогенных свойств, что в данном случае может проявиться повышением работоспособности, купированием явлений утомления, и, самое главное (в свете рассматриваемой проблемы), предотвращением развития вторичного иммунодефицитного состояния, оказывающего усугубляющее влияние на истощенный нагрузками организм.

Результаты, полученные в первой серии этих экспериментов, показали, что исследованные субстанции (в данном случае туркестерон и СЭП-2), вводимые за 1 ч до начала эксперимента (однократно) мышам, значительно увеличивают их физическую работоспособность (мыши плавали с грузом на хвосте, составляющим 5% от массы тела). Так, продолжительность плавания животных до предела после введения туркестерона и СЭП-3 была на 42,2 и 48,4% ( $p < 0,05$ ) выше, чем в контроле. Бемитил – известное актопротекторное средство (Бобков Ю.Г. и др., 1984; Машковский М.Д., 2008) в этих опытах повышал физическую работоспособность на 34,2% ( $p < 0,05$ ). Интересно, что иммунал, хотя и не известен в качестве стимулятора работоспособности, тем не менее в наших опытах давал эффект равный 15,8% ( $p < 0,05$ ).

Аналогичная картина прослеживалась и у крыс, находящихся в режиме регулярного «тренировочного» плавания (по 20 мин через день). Так определние времени плавания крыс до развития признаков утомления через 14 дней введения туркестерона, СЭП-3 и бемитила показало его увеличение на 31,4-42,8% и 11,4% по отношению к контролю (животные, подвергавшиеся регулярной физиче-



ской нагрузке и не получавшие препараты), через 28 дней - на 38,4-49,6% и 18,4%, а через 42 дня - на 46,8-72,8% и 16,6% ( $p < 0,05$ ).

Столь выраженное повышение работоспособности под действием фитостероидов могло быть связано с более выгодным протеканием метаболических реакций, участвующих в углеводно-фосфорном обмене и направленных на поддержание гомеостаза энергопродукции в работающих мышцах. Об этом свидетельствует тот факт, что у крыс, получавших фитостероиды и забитых на следующий день после окончания 42-дневного эксперимента и завершения стандартной нагрузки, была выявлена большая сохранность фонда гликогена в скелетной мышце (*m. tibialis anterior*), что сочеталось с большей сохранностью фонда КФ и АТФ и существенно большей величиной ЭЗ системы. Окислительно-восстановительный потенциал системы молочная/пировиноградная кислота (ОВП МК/ПВК) был в опыте на 4,4-7,4 мВ выше, чем в контроле (табл.3.7).

При этом нужно отметить, что сама физическая нагрузка давала определенный позитивный эффект как в плане повышения работоспособности, так и в плане оптимизации метаболических процессов в скелетных мышцах. Из таблицы 3.7 видно, что у крыс, получавших бемитил, также был заметный метаболический сдвиг в *m. tibialis anterior* в сторону аэробноза и соответственно большей продукции энергии, но он был выражен в слабой степени.

Видимо, этим и объясняется менее выраженное стимулирующее влияние данного препарата на работоспособность.

Кроме того, увеличение функциональных резервов скелетной мускулатуры животных, получающих экистероиды, обладающих анаболическим действием (Сыров В.Н., 1994), может быть также обусловлено активацией синтеза миофибриллярных белков (Черных Н.С. и др., 1988).

Влияние туркестерона, СЭП-3 и бемитила на некоторые показатели углеводно-фосфорного обмена в мышечной ткани крыс, длительно находящихся в «тренировочном» режиме (ТР) после завершения очередного стандартного плавания

Условия эксперимента	Гликоген, мг/%	МК/ПВК	ОВП МК/ПВК, мВ	АТФ, мкМ/г	АДФ, мкМ/г	АМФ, мкМ/г	Сумма аденин-нуклеотидов	Энергетический заряд	КФ мкМ/г
Интактные	463,1±15,9	36,1±1,2	-251,8	4,88±0,15	3,05±0,09	1,38±0,09	9,32±0,10	0,68±0,009	11,3±0,56
Интактные после 2-час. плавания	209,2±13,9*	88,5±4,7*	-263,8	2,55±0,06*	2,66±0,16*	2,22±0,15*	7,43±0,22*	0,52±0,011*	7,3±0,29*
ТР после 2-час. плавания (контроль)	284,3±19,6*,**	69,5±5,2*,**	-260,5	3,46±0,09*,**	2,67±0,05*	1,71±0,04*,**	7,83±0,07*	0,61±0,008*,**	8,6±0,15*,* *
ТР + туркестерон после 2-часового	436,8±10,4**, <sup>1</sup>	41,4±2,6**, <sup>1</sup>	-253,6	5,02±0,12**, <sup>1</sup>	3,02±0,14	1,27±0,05**, <sup>1</sup>	9,31±0,26**, <sup>3</sup>	0,70±0,012**, <sup>1</sup>	10,8±0,48*, <sup>1</sup>

плавания									
ТР+СЭП- 3 после 2- часового плавания	458,2± 11,2 <sup>**1</sup>	39,8±1, 2 <sup>**1</sup>	-253,1	5,18± 0,14 <sup>**1</sup>	3,06±0, 11	1,20±0,0 4 <sup>**1</sup>	9,44±0,14 <sup>**1</sup>	0,71±0,01 0 <sup>**1</sup>	
ТР + бе- митил после 2- часового плавания	340,6± 10,4 <sup>*,**</sup> , 1	55,2± 3,6 <sup>*,**</sup> , 1	-257,4	4,10± 0,06 <sup>*,**</sup> , 1	2,90±0, 05 <sup>1</sup>	1,56±0,0 9 <sup>**</sup>	8,56± 0,12 <sup>*,**</sup> , 1	0,65± 0,006 <sup>***</sup> , 1	9,6± 0,18 <sup>*,*</sup> , * <sup>1</sup>

Примечание. Различия достоверны ( $p < 0,05$ ), \* - между первой и всеми остальными группами; \*\* - между второй и остальными группами; <sup>1</sup> - между третьей и последующими группами.

Помимо выявленных свойств экистероидсодержащих субстанций повышать работоспособность, в проведенных экспериментах удалось также четко установить их эффективность в качестве средств ускорения восстановления работоспособности после истощающих мышечных нагрузок. Так, если у контрольных животных работоспособность до исходного уровня восстанавливалась через 48 ч, то под действием экистерона, туркестерона и СЭП-3 уже через 16-14 ч работоспособность, восстанавливалась до исходной. Эффект бемитила и тем более иммунала в этом случае оказался заметно слабее. Работоспособность при введении этих двух препаратов полностью восстанавливалась через 36-42 ч.

Экистероидсодержащие субстанции наряду с быстрым восстановлением работоспособности организма способствуют и поддержанию на должном уровне реакций иммунитета после истощающих физических нагрузок (табл. 3.8).

Так, если у контрольных мышей с вторичным иммунодефицитом, вызванным ежедневным плаванием по 4 ч в течение 4 суток, количество АОК в селезенке было значительно ниже по сравнению с интактными животными, то у получавших фитоэкистероиды (в данном случае экистерон, туркестерон и СЭП-3) содержание АОК в селезенке было на 251,9; 268,7 и 308,5% выше, чем в контроле и всего на 19,5; 15,6 и 6,5% ниже, чем у интактных мышей.

Аналогичная картина в целом наблюдалась и при пересчете числа АОК на 1 млн ЯСКС. Иммуностимулирующий эффект бемитила в этой ситуации проявлялся заметно слабее.

Эффект иммунала был более выражен по сравнению с бемитилом, но уступал в этих опытах даже экистерону.

После физической нагрузки отмечается уменьшение клеток в центральных органах иммунитета (табл.3.9). В контрольной группе число клеток в тимусе равно  $35,4 \pm 1,3 \times 10^6$ , а после физической нагрузки их уровень падает в 1,69 раза ( $20,9 \pm 0,8 \times 10^6$ ). Под воздействием экистерона и туркестерона число тимоцитов повышается соответственно в 1,20 и 1,26 раза.

Таблица 3.8

Влияние экдистерона, туркестерона, СЭП-3 сравнительно с бемитилом и иммуналом на иммунный ответ к ЭБ у мышей после физической нагрузки

Условия эксперимента	Количество ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на			
			всю селезенку	ИС	$10^6$ клеток селезенки	ИС
Интактные животные	119,9 $\pm$ 5,4	-	2868,8 $\pm$ 185,9	-	24,1 $\pm$ 1,4	-
Контроль (физическая нагрузка)	75,0 $\pm$ 5,0*	-1,60	656,3 $\pm$ 45,7*	-4,37	9,0 $\pm$ 0,8*	-2,68
Физическая нагрузка + экдистерон	102,2 $\pm$ 5,8*,**	+1,36	2312,5 $\pm$ 128,1*,**	+3,52	23,1 $\pm$ 1,7**	+2,57
Физическая нагрузка + туркестерон	108,7 $\pm$ 3,3**	+1,45	2418,8 $\pm$ 146,2**	+3,69	22,5 $\pm$ 1,7**	+2,50
Физическая нагрузка + СЭП-3	116,5 $\pm$ 2,2**	+1,55	2681,3 $\pm$ 188,0**	+4,09	23,2 $\pm$ 1,9**	+2,58
Физическая нагрузка + бемитил	90,2 $\pm$ 2,8*,**	+1,20	1875,0 $\pm$ 136,3*,**	+2,86	21,1 $\pm$ 1,9**	+2,34
Физическая нагрузка + иммунал	98,4 $\pm$ 2,6*,**	+1,31	2093,8 $\pm$ 155,8*,**	+3,19	21,3 $\pm$ 1,5**	+2,37

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных;

\*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.9

**Влияние фитостероидов на количество клеток  
в центральных органах иммунитета у мышей при физи-  
ческой нагрузке**

Условия эксперимента	Клетки тимуса $\times 10^6$		Клетки костного мозга $\times 10^6$	
	M $\pm$ m	ИС	M $\pm$ m	ИС
Интактные животные	35,4 $\pm$ 1,3	-	12,0 $\pm$ 0,8	-
Контроль (физическая нагрузка)	20,9 $\pm$ 0,8*	-1,69	7,5 $\pm$ 0,5*	-1,60
Физическая нагрузка + экистерон	25,0 $\pm$ 1,7*,**	+1,20	8,8 $\pm$ 0,2*,**	+1,17
Физическая нагрузка + туркестерон	26,4 $\pm$ 1,4*,**	+1,26	9,0 $\pm$ 0,2*,**	+1,20
Физическая нагрузка + СЭП-3	29,2 $\pm$ 1,1*,**	+1,40	9,6 $\pm$ 0,7*,**	+1,28
Физическая нагрузка + бемитил	23,8 $\pm$ 0,9*,**	+1,14	8,6 $\pm$ 0,6*,**	+1,15
Физическая нагрузка + иммунал	28,5 $\pm$ 0,9*,**	+1,36	9,2 $\pm$ 0,4*,**	+1,23

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

При введении СЭП-3 число тимоцитов возрастает в 1,40 раза. Бемитил повышает число тимоцитов в 1,14, а иммунал - в 1,36 раза. Вместе с тем следует отметить, что полного восстановления количества тимоцитов под воздействием фитостероидов у мышей после окончания физической нагрузки не происходит.

Как видно из табл. 3.9, количество клеток костного мозга у мышей после завершения физической нагрузки уменьшается в 1,60 раза. В группах мышей, получавших экистерон и туркестерон, число клеток костного мозга повышается соответственно в 1,17 и 1,20 раза. Под воздействием СЭП-3 число клеток костного мозга повышается в 1,28 раза. Бемитил и иммунал увеличивают число костномозговых клеток в 1,15 и 1,23 раза.



Достаточно сильная физическая нагрузка, также приводит к уменьшению общего числа клеток в периферических органах иммунитета.

Число ЯСКС и их изменение при введении исследуемых субстанций приведено в табл. 3.8, а число клеток лимфатических узлов и влияние на их содержание фитостероидов и препаратов сравнения приведены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

**Влияние фитостероидов на количество клеток в  
брыжеечных лимфатических узлах у мышей при  
физической нагрузке**

Условия эксперимента	Клетки лимфатических узлов $\times 10^6$	
	$M \pm m$	ИС
Интактные животные	24,0 $\pm$ 1,3	-
Контроль (физическая нагрузка)	13,4 $\pm$ 0,7*	-1,79
Физическая нагрузка + эрдистерон	16,8 $\pm$ 1,4*,**	+1,25
Физическая нагрузка + туркестерон	17,8 $\pm$ 1,5***	+1,33
Физическая нагрузка + СЭП-3	19,2 $\pm$ 0,7*,**	+1,43
Физическая нагрузка + бемитил	16,2 $\pm$ 1,0*,**	+1,21
Физическая нагрузка + иммунал	17,6 $\pm$ 1,4*,**	+1,31

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных. \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Как видно, общее число клеток в лимфатических узлах уменьшается в 1,79 раза.

Под воздействием эрдистерона и туркестерона число клеток в лимфатических узлах повышается соответственно в 1,25 и 1,33 раза. СЭП-3 повышает число клеток в лимфатических узлах в 1,43 раза, бемитил в 1,21, а иммунал - в 1,31 раза.

Таблица 3.11

Влияние фитостероидов на количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у мышей после физической нагрузки

Условия эксперимента	Доза в-ва, мг/кг	Эритроциты $\times 10^9/\text{мл}$		Лейкоциты $\times 10^6/\text{мл}$	
		$M \pm m$	ИС	$M \pm m$	ИС
Интактные животные	-	$11,8 \pm 0,4$	-	$8,5 \pm 1,6$	-
Контроль (физическая нагрузка)	-	$8,2 \pm 0,2^*$	-1,44	$6,2 \pm 0,4$	-1,37
Физическая нагрузка + эрдистерон	5,0	$10,2 \pm 0,3^*, **$	+1,24	$7,5 \pm 0,4^{**}$	+1,21
Физическая нагрузка + туркестерон	5,0	$10,6 \pm 0,3^*, **$	+1,29	$7,6 \pm 0,4^{**}$	+1,23
Физическая нагрузка + СЭП-3	5,0	$11,2 \pm 0,8^*, **$	+1,37	$8,0 \pm 0,6^{**}$	+1,29
Физическая нагрузка + бемитил	0,5	$9,8 \pm 0,5^*, **$	+1,20	$7,2 \pm 0,1^{**}$	+1,16
Физическая нагрузка + иммунал	0,02	$10,3 \pm 0,2^*, **$	+1,26	$7,6 \pm 0,3^{**}$	+1,23

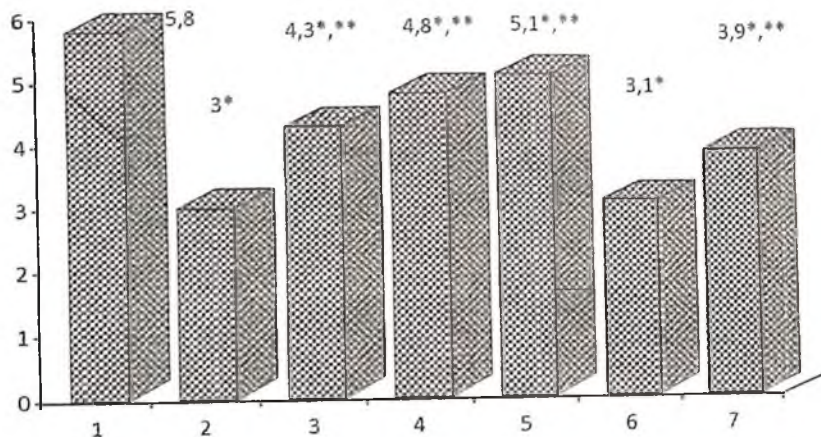
Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных. \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

В проведенных нами экспериментах также выявилось, что после длительной физической нагрузки (в виде плавательной пробы) происходят количественные изменения в содержании форменных элементов крови мышей (табл. 3.11).

В частности число эритроцитов уменьшается в 1,44 раза. Под воздействием эрдистерона и туркестерона число эритроцитов повышается (по отношению к контролю) в 1,24 и 1,29 раза. Более выраженные изменения обнаружены при введении суммарного препарата СЭП-3; число эритроцитов повысилась по отношению

к контролю в 1,37 раза. Бемитил и иммунал повышали количество эритроцитов в 1,20 и 1,26 раза.

Число лейкоцитов в периферической крови у мышей после физической нагрузки было снижено в 1,37 раза. Экдистерон и туркестерон в одинаковой степени в 1,21 и 1,23 раза повышают число лейкоцитов крови. СЭП-3 повышает число лейкоцитов в 1,29 раза. Стимулирующее влияние на восстановление лейкоцитов у бемитила и иммунала оказалось также достаточно выраженным (эффект составил 16-22%).



*Рис. 3.2. Влияние фитозекдистероидов на титр антител к эритроцитам барана в периферической крови у мышей при физической нагрузке. По оси абсцисс: 1 - контроль; 2 - физическая нагрузка; 3 - физическая нагрузка + экдистерон; 4 - физическая нагрузка + туркестерон; 5 - физическая нагрузка + СЭП-3; 6 - физическая нагрузка + бемитил; 7 - физическая нагрузка + иммунал. По оси ординат титр антител (log<sub>2</sub>). \* - Достоверно по отношению к показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).*

Об ухудшении иммунобиологического статуса животных после воспроизводимой нами физической нагрузки свидетельствовал и такой показатель, как титр антител в крови к используемому антигену. На рис. 3.2 показано, что длительное плавание со-

проводилось снижением титра антител в периферической крови в 1,87 раза.

Экдистерон, туркестерон и СЭП-3 способствовали его восстановлению. Как и в предыдущих опытах, своей активностью выделялся суммарный экдистеронидсодержащий препарат СЭП-3. Бемитил, хотя и действовал слабее всех исследованных фитозэкдистеронидов, но также оказывал в этом отношении определенный позитивный эффект. Иммунал действовал на уровне индивидуальных фитозэкдистеронидов.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что фитозэкдистерониды обладают способностью восстанавливать нарушения в иммунной и кроветворной системах у мышей, подвергавшихся интенсивной физической нагрузке.

### **3.3. Иммуномодулирующая и радиопротекторная активность фитозэкдистеронидов при облучении животных в сублетальной дозе**

Радиационное поражение организма крайне негативно сказывается на его общем состоянии. Не в последнюю очередь это связано с угнетением иммунной и кроветворной систем. Поэтому поиск веществ, снижающих последствия развивающейся лучевой болезни, является одной из актуальных задач современной фармакологии. Выявив стресс-протективные свойства у фитозэкдистеронидов, их выраженное иммуностимулирующее действие не только в норме, но и при некоторых состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита (см. предыдущие разделы), мы посчитали целесообразным оценить их иммунобиологическую активность у животных, подвергнутых облучению.

Результаты проведенных экспериментов показали, что из 20 мышей контрольной группы через месяц после облучения в сублетальной дозе 5 Гр (Шахмурова Г.А., 2008) в живых остались только две, т.е. погибли 90%. При введении животным экдистерона, туркестерона, СЭП-3 и иммунала последствия облучения были не столь значительны. В опытных группах погибли соответственно 12, 11, 10 и 13 животных, что составляло 60, 55, 50 и 65%. Если судить о радиорезистентности мышей в данных условиях по их выживаемости, то видно, что в контроле она составля-

ла 10%, у получавших экдистерон, туркестерон и СЭП-3 - 40, 45 и 50%. У мышей, получавших иммунал, она составляла 35%. Обращала на себя внимание и существенная разница в продолжительности жизни погибших животных в зависимости от характера проведения эксперимента. Так, средняя продолжительность жизни мышей в контроле равнялась  $12,6 \pm 2,4$  дня. При введении экдистерона она увеличивалась до  $20,2 \pm 3,2$  дней. При введении туркестерона (эффект почти аналогичен) - до  $19,4 \pm 2,8$  дней, а при введении СЭП-3 - до  $24,0 \pm 2,0$  дней. Иммунал по этому показателю, хотя и оказывал схожее действие с фитозекдистероидами - был менее эффективен; средняя продолжительность жизни мышей была несколько меньше -  $17,4 \pm 2,8$  дня. Если полученные данные выразить в процентах к контролю, то эффект исследованных субстанций составлял соответственно 60,3; 53,94; 90,5 и 38,1% ( $p < 0,05$ ). При этом интересно отметить, что две контрольные мыши, оставшиеся в живых, к концу срока наблюдения весили 15 и 16 г (исходная масса 20-22 г), животные же, которым вводили экдистерон, туркестерон и СЭП-3, в среднем весили  $23,6 \pm 2,4$ ,  $24,8 \pm 2,6$ ,  $25,2 \pm 3,2$  и  $21,8 \pm 1,8$  г.

Выявленные радиозащитные свойства исследуемых субстанций в определенной степени могли быть связаны как с повышением под их влиянием общей неспецифической сопротивляемости организма, о чем свидетельствовали и вышеприведенные данные об их адаптагенной активности, и ранее опубликованные сведения, касающиеся этой же темы (Сыров В.Н., 1996), так и с ускорением восстановления лимфоидной и кроветворной тканей. Как видно из табл. 3.12, после облучения формируется глубокий вторичный иммунодефицит. Иммунологическая реактивность организма на антигенный стимул угнетается в 28,1 раза.

В то же время, если животным вводили исследуемые вещества, наблюдалось заметное повышение иммунного ответа к ЭБ, о чем свидетельствовало, прежде всего, увеличение в селезенке мышей, получавших экдистерон, туркестерон и СЭП-3, количества АОК в 2,16, 2,26 и 4,39 раза.



Таблица 3.12

**Изменение содержания антителообразующих клеток в селезенке мышей в период после радиационного поражения и влияния на него исследуемых экдистероидсодержащих субстанций**

Условия эксперимента	Количество АОК на селезенку	ИС	Количество АОК на 1 млн спленоцитов	ИС
Интактные животные	4350,0±354,5	-	26,8±2,7	-
Контроль (облучение)	155,0±17,4*	-28,1	6,45±1,0*	-4,16
Облучение + экдистерон	335,0±15,0*	+2,16	6,74±0,5*	+1,04
Облучение + туркестерон	350,0±24,7*	+2,26	6,39±0,6*	0,99
Облучение + СЭП-3	680,0±40,3*,**	+4,39	8,0±1,1*	+1,24
Облучение + иммунал	575,0±36,7*,**	+3,71	7,3±0,5*	+1,13

Примечание. \* - Достоверно к соответствующим показателям интактных животных. \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Если при введении индивидуальных соединений разница в их действии была незначительной (небольшая тенденция к увеличению эффекта при введении туркестерона), то суммарный эдкдистероидсодержащий препарат СЭП-3 действовал значительно более выражено. Его эффект в данном случае достоверно отличался от эффекта двух предыдущих соединений.

Однако при пересчете числа АОК в селезенке на 1 млн спленоцитов эффект всех трех субстанций был почти одинаков, что, видимо, связано со значительным повышением пролиферативной активности ЯСКС при введении СЭП-3 (табл.3.14).

Схожая картина отмечена и при введении иммунала, хотя и при подсчете общего количества АОК в селезенке, и при расчете их содержания на 1 млн ЯСКС по активности он уступал СЭП-3.



После лучевого воздействия происходит уменьшение числа клеток в центральных органах иммунитета (табл. 3.13). Число клеток в тимусе понижается в 2,95 раза (контроль -  $24,2 \pm 1,6 \times 10^6$ , опыт -  $8,2 \pm 0,6 \times 10^6$ ).

Таблица 3.13

**Влияние фитоэкдистероидов на количество клеток в центральных органах иммунитета у мышей при их радиационном поражении**

Условия эксперимента	Клетки тимуса $\times 10^6$		Клетки костного мозга $\times 10^6$	
	M $\pm$ m	ИС	M $\pm$ m	ИС
Интактные животные	$24,2 \pm 1,6$	-	$10,8 \pm 1,3$	-
Контроль (облучение)	$8,2 \pm 0,6^*$	-2,95	$5,2 \pm 0,6^*$	-2,08
Облучение+экдистерон	$12,1 \pm 0,4^{**}$	+1,48	$6,4 \pm 0,3^*$	+1,23
Облучение+туркестерон	$12,3 \pm 0,6^{**}$	+1,50	$6,6 \pm 0,4^*$	+1,27
Облучение + СЭП-3	$18,4 \pm 1,2^{**}$	+2,24	$7,0 \pm 0,6^*$	+1,35
Облучение + иммунал	$14,8 \pm 1,3^{**}$	+1,80	$6,8 \pm 0,4^*$	+1,31

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Фитоэкдистероиды проявляют в этом случае способность повышать угнетенное число тимоцитов у мышей: экдистерон повышает их число в 1,48 раза, туркестерон - в 1,50 раза, СЭП-3 - в 2,24 раза. СЭП-3 по своей стимулирующей активности достоверно превосходит остальные исследованные субстанции. Иммунал повышает число тимоцитов в 1,80 раза.

У мышей, подвергнутых облучению, число клеток костного мозга уменьшается в 2,08 раза (табл. 3.13). При введении экдистерона и туркестерона число клеток в костном мозге повышается в 1,23-1,27 раза. СЭП-3 повышает число клеток костного мозга у мышей в данном случае в 1,35 раза, а иммунал в 1,31 раза.

Таким образом, стимулирующая активность экдистерона, туркестерона, СЭП-3 и иммунала в отношении костномозговых клеток облученных животных достоверно не отличается друг от друга.

Крайне негативные изменения происходят после облучения мышей и в их периферических органах иммунитета (табл. 3.14). Общее число клеток в селезенке уменьшается в 6,08 раза. Все фитозкдистерониды (как индивидуальные субстанции, так и суммарные препараты) достоверно повышают общее число клеток в селезенках облученных мышей (в 1,8-3,41 раза). Иммунал повышает число клеток в селезенке в 2,90 раза.

Таблица 3.14

**Влияние фитозкдистеронидов на количество клеток в периферических органах иммунитета у мышей при их раднационном поражении**

Условия эксперимента	Число ЯСКС × 10 <sup>6</sup>		Клетки лимфатических узлов × 10 <sup>6</sup>	
	M±m	ИС	M±m	ИС
Интактные животные	172,6±18,5	-	15,7±1,5	-
Контроль (облучение)	28,4±3,8*	-6,08	4,8±0,4*	-3,27
Облучение+экдистерон	51,2±3,0 <sup>*,**</sup>	+1,80	6,1±0,5 <sup>*,**</sup>	+1,27
Облучение + туркестерон	56,6±3,7 <sup>*,**</sup>	+1,99	6,4±0,4 <sup>*,**</sup>	+1,33
Облучение + СЭП-3	96,8±10,1 <sup>*,**</sup>	+3,41	8,2±0,7 <sup>*,**</sup>	+1,71
Облучение + иммунал	82,4±8,1 <sup>*,**</sup>	+2,90	7,2±0,6 <sup>*,**</sup>	+1,50

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0.05).

В брыжеечных лимфатических узлах общее число клеток уменьшается в 3,27 раза (табл.3.14). Экдистерон и туркестерон в 1,27-1,33 раза повышают число клеток в лимфоузлах облученных мышей. СЭП-3 в 1,71 раза повышает число клеток в лимфатических узлах, а иммунал - в 1,50 раза.

Лучевое воздействие угнетает систему кроветворения. Так, число эритроцитов периферической крови у мышей уменьшилось в 2,64 раза (табл. 3.15). Экдистерон, туркестерон и СЭП-3 досто-

верно повышают число эритроцитов крови в 1,45, 1,55 и 1,77 раза. Для иммунала ИС=1,41.

Таблица 3.15

**Влияние фитостероидов на количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у мышей при их радиационном поражении**

Условия эксперимента	Эритроциты ×10 <sup>9</sup> /мл		Лейкоциты ×10 <sup>6</sup> /мл	
	М±m	ИС	М±m	ИС
Интактные животные	11,6±0,7	-	7,1±1,0	-
Контроль (облучение)	4,4±0,3*	-2,64	3,1±0,5*	-2,29
Облучение + экистерон	6,4±0,5***	+1,45	5,0±0,3**	+1,61
Облучение+туркестерон	6,8±0,5***	+1,55	5,6±0,4**	+1,81
Облучение + СЭП-3	7,8±0,4***	+1,77	6,0±0,2**	+1,94
Облучение + иммунал	6,2±0,3***	+1,41	5,2±0,4**	+1,68

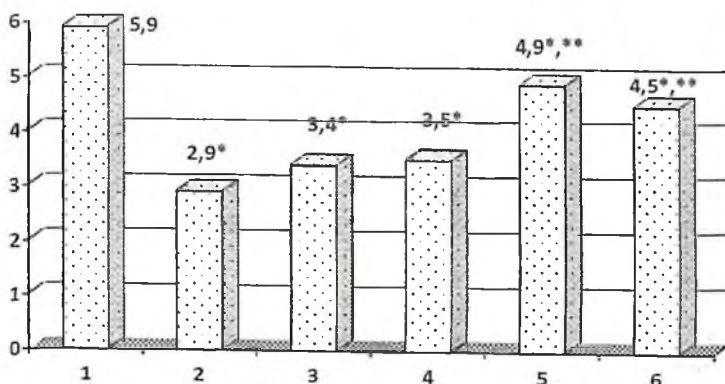
Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0,05).

Уровень лейкоцитов крови у мышей уменьшается в 2,29 раза. Экистерон и туркестерон в 1,61 и 1,81 раза повышают число лейкоцитов. Более выраженный стимулирующий эффект обнаружен у суммарного препарата СЭП-3 - число лейкоцитов повышается в 1,94 раза. Иммунал повышает число лейкоцитов в этом случае в 1,68 раза (аналогично экистерону).

Таким образом, фитостероиды обладают способностью корригировать нарушения в кроветворной системе у животных, подвергавшихся радиационному воздействию.

Титр антител в периферической крови мышей уменьшается в 2,03 раза (рис. 3.3).

Все изученные субстанции фитостероидов в этой серии опытов достоверно в 1,17, 1,20, 1,68 раза повышают титр антител к ЭБ в крови облученных мышей. Иммунал повышает титр антител в крови облученных животных в ЭБ в 1,55 раза.



*Рис. 3.3. Влияние фитозкдистероидов на титр антител к ЭБ в периферической крови мышей при их радиационном поражении. По оси абсцисс: 1 - интактные животные; 2 - облучение; 3 - облучение +экдистерон; 4 - облучение + туркестерон; 5 - облучение +СЭП-3; 6 - облучение + иммунал. По оси ординат титр антител (log). \*- Достоверно по отношению к данным контроля, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).*

Таким образом, экдистерон, туркестерон и суммарный экдистероидсодержащий препарат из *Ajuga turkestanica* (СЭП-3) повышают выживаемость мышей после их тотального облучения, поддерживают на достаточно высоком уровне гемопоэз и иммуногенез, способствуют репопуляции клеток тимуса, костного мозга, селезенки и лимфатических узлов.

Все это дает основание полагать, что фитозкдистероиды могут представлять определенный интерес в качестве радиозащитных средств.

#### **3.4. Изменения в иммунологическом статусе животных под воздействием фитозкдистероидов соотносительно с выраженностью их гепатопротекторного действия**

Острый токсический гепатит (ОТГ) является удобной моделью получения вторичного иммунодефицитного состояния, при котором развиваются глубокие нарушения в функционировании клеток иммунной системы. ОТГ в наших экспериментах перво-

ночально вызывали у мышей подкожным введением четыреххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>) в течение 3-х дней в виде 20% масляного раствора по 0,02 мл.

Таблица 3.16

**Влияние фитостероидов на процесс образования АОК в селезенке мышей с ОТГ в ответ на иммунизацию их ЭБ**

Условия эксперимента	Количество АОК на селезенку		Количество АОК на 1 млн спленоцитов	
	M±m	ИС	M±m	ИС
Интактные животные	5400,0±328,5	-	29,6±1,8	-
Контроль (гепатит)	740,0±176,2*	-7,30	7,6±2,1*	-3,89
Гепатит +экдистерон	1660,0±104,8*,**	+2,24	11,7±1,1*	+1,54
Гепатит +туркестерон	1875,0±141,3*,**	+2,53	11,8±0,8*	+1,55
Гепатит + СЭП-1	2290,0±186,8*,**	+3,09	12,1±1,1*	+1,59
Гепатит + СЭП-2	2575,0±214,6*,**	+3,48	12,4±1,5*	+1,63
Гепатит + СЭП-3	2855,0±184,5*,**	+3,86	13,4±1,7*,**	+1,76
Гепатит + иммунал	2520,0±176,7*,**	+3,41	12,5±1,2*	+1,64

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0,05).

В день последнего введения используемого токсиканта животных иммунизировали ЭБ в дозе 2x10<sup>8</sup>/мышь и еще через 5 дней определяли число АОК в селезенке. Как видно из таблицы 3.16, в селезенке этих мышей образуется 740,0 ± 176,1 АОК, что на 86,3% меньше, чем у интактных животных.

Под воздействием таких фитостероидов как экдистерон и туркестерон число АОК в селезенке животных с ОТГ повышается по отношению к контролю соответственно в 2,24 и 2,53 раза. При введении мышам с ОТГ СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 число АОК в селезенке достоверно повышается соответственно в 3,09, 3,48 и

3,86 раза. Иммунал повышает иммунный ответ к ЭБ у мышей с ОТГ в 3,41 раза.

Схожие результаты получены при расчете АОК на 1 млн клеток селезенки (табл.3.16). В контроле данный показатель равен  $29,6 \pm 1,8$ , а при ОТГ он падает в 3,89 раза. Экдистерон, туркестерон, СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 повышают число АОК на 1 млн спленоцитов в 1,54, 1,55, 1,59, 1,63 и 1,76 раза соответственно. Иммунал в этих опытах действовал на уровне СЭП-2. Его индекс стимуляции составлял +1,64.

Таблица 3.17

**Влияние фитоэкдистеронидов на количество клеток центральных органов иммунитета у мышей с острым токсическим гепатитом**

Условия эксперимента	Клетки тимуса $\times 10^6$		Клетки костного мозга $\times 10^6$	
	M±m	ИС	M±m	ИС
Интактные животные	$30,0 \pm 2,5$	-	$9,4 \pm 0,6$	-
Контроль (гепатит)	$16,6 \pm 1,7^*$	-1,81	$5,4 \pm 0,5^*$	-1,74
Гепатит+экдистерон	$19,5 \pm 1,0^*$	+1,17	$6,8 \pm 0,3^{***}$	+1,26
Гепатит+туркестерон	$20,5 \pm 1,0^*$	+1,23	$6,9 \pm 0,2^{***}$	+1,28
Гепатит + СЭП-1	$21,6 \pm 1,0^{***}$	+1,30	$6,9 \pm 0,2^{***}$	+1,28
Гепатит + СЭП-2	$20,4 \pm 1,9^*$	+1,23	$7,1 \pm 0,5^{***}$	+1,31
Гепатит + СЭП-3	$28,1 \pm 2,2^{**}$	+1,69	$8,2 \pm 0,8^{**}$	+1,52
Гепатит + иммунал	$21,6 \pm 1,7^{***}$	+1,30	$7,2 \pm 0,6^{***}$	+1,33

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

У животных с ОТГ наблюдаются количественные изменения в центральных органах иммунитета (табл. 3.17).

Так, число клеток в тимусе уменьшается в 1,81 раза. Под воздействием экдистерона и туркестерона число тимоцитов у мышей с ОТГ достоверно повышается в 1,17 и 1,23 раза соответственно. Схожие данные получены при введении суммарных препаратов: под воздействием СЭП-1 число тимоцитов возрастает в 1,30 раза,



СЭП-2 - в 1,23 раза, СЭП-3 - в 1,69 раза. Иммунал повышает число клеток в тимусе в 1,30 раза.

У мышей с ОТГ число клеток в костном мозге уменьшается в 1,74 раза. Экдистерон, туркестерон и СЭП-1 приблизительно в равной степени повышают число клеток в костном мозге животных с ОТГ (в 1,26-1,28 раза).

Таблица 3.18

**Влияние фитоэкдистероидов на количество клеток периферических органов иммунитета у мышей с острым токсическим гепатитом**

Условия эксперимента	Число ЯСКС $\times 10^6$		Клетки лимфатических узлов $\times 10^6$	
	$M \pm m$	ИС	$M \pm m$	ИС
Интактные животные	185,8 $\pm$ 12,3	-	19,0 $\pm$ 1,8	-
Контроль (гепатит)	116,2 $\pm$ 16,7*	-1,60	11,2 $\pm$ 1,0*	-1,70
Гепатит + экдистерон	146,3 $\pm$ 6,8**	+1,26	14,4 $\pm$ 0,5*,**	+1,29
Гепатит + туркестерон	159,1 $\pm$ 5,8*	+1,37	14,2 $\pm$ 0,7*,**	+1,27
Гепатит + СЭП-1	192,7 $\pm$ 9,2*	+1,66	14,6 $\pm$ 0,6*,**	+1,30
Гепатит + СЭП-2	218,1 $\pm$ 14,5**	+1,88	14,8 $\pm$ 1,3**	+1,32
Гепатит + СЭП-3	229,3 $\pm$ 19,9**	+1,97	17,7 $\pm$ 1,8**	+1,58
Гепатит + Иммунал	210,0 $\pm$ 11,5**	+1,81	15,0 $\pm$ 1,4**	+1,34

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных. \*\* - достоверно по отношению к контролю (р<0,05).

Наиболее активными оказались СЭП-2 и СЭП-3: число костномозговых клеток под их влиянием повышается в 1,31-1,52 раза. Иммунал повышает количество клеток костного мозга в 1,33 раза.

Следующим этапом было исследование влияния фитоэкдистероидов на число клеток в периферических органах иммунитета при ОТГ (табл. 3.18). Общее число клеток в селезенках в процессе формирования патологии печени падает в 1,60 раза под воздействием изученных фитоэкдистероидов.

Экдистерон, туркестерон, СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 способствуют их увеличению в 1,26, 1,37, 1,66, 1,88 и 1,97 раза соответственно. Иммунал увеличивает число ЯКСС в 1,81 раза.

Таблица 3.19

**Влияние фитоэкдистероидов на количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у мышей с острым токсическим гепатитом**

Условия эксперимента	Эритроциты × 10 <sup>9</sup> /мл		Лейкоциты × 10 <sup>6</sup> /мл	
	M±m	ИС	M±m	ИС
Интактные животные	6,3±0,2	-	7,8±0,2	-
Контроль (гепатит)	3,2±0,2*	-1,97	3,3±0,1*	-2,36
Гепатит+экдистерон	4,4±0,2**	+1,38	4,3±0,1**	+1,30
Гепатит+туркестерон	4,9±0,1**	+1,53	4,8±0,2**	+1,45
Гепатит + СЭП-1	5,5±0,2**	+1,72	5,4±0,3**	+1,64
Гепатит + СЭП-2	5,9±0,1**	+1,84	5,6±0,3**	+1,70
Гепатит + СЭП-3	6,1±0,2**	+1,91	6,1±0,1**	+1,85
Гепатит + иммунал	5,6±0,2*,**	+1,75	6,2±0,2*,**	+1,88

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0,05).

У мышей с ОТГ число клеток в лимфатических узлах по сравнению с контролем уменьшается в 1,70 раза. Экдистерон, туркестерон, СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 повышают число клеток в лимфатических узлах в 1,29, 1,27, 1,32, 1,58 раза соответственно. Иммунал повышает число клеток в лимфоузлах в 1,34 раза. Следовательно, изученные фитоэкдистероиды при ОТГ, как и при других изученных патологических состояниях организма, обладают способностью повышать число клеток в центральных и периферических органах иммунитета.

Исследованиями установлено, что при ОТГ наблюдаются и определенные негативные сдвиги в процессе кроветворения (табл.3.19). Так, число эритроцитов в периферической крови уменьшается в 1,99 раза, а число лейкоцитов - в 2.42 раза.

Все изученные фитостероиды достоверно повышают число эритроцитов, причем суммарные препараты (СЭП-2 и СЭП-3) оказались и в этом случае более активными, чем индивидуальные образцы. По своей активности эрдистерон и туркестерон несколько уступали иммуналу, остальные действовали на его уровне либо даже (СЭП-3) превосходили эффект препаратов сравнения.

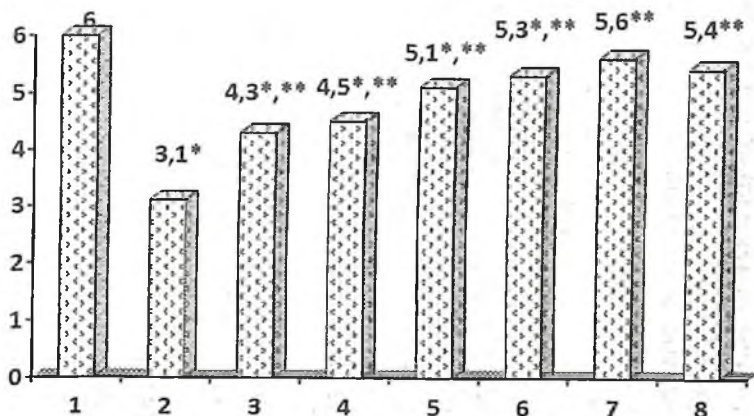
При подсчете числа лейкоцитов крови выявлено, что индивидуальные соединения повышают их уровень (по отношению к контролю) в 1,30-1,45 раза, а суммарные - в 1,64-1,85 раза (табл.3.19). В данном случае по своей активности к иммуналу приближался только препарат СЭП-3.

Результаты определения уровня антител к ЭБ в периферической крови животных с патологией печени приведены на рис.3.4. Если в контроле титр антител к ЭБ равен  $6,0 \pm 0,2$ , то у мышей с ОТГ данный показатель уменьшается в 1,93 раза.

Под воздействием всех образцов происходит достоверное повышение титра антител к ЭБ в крови (рис.3.4) ( $IS = +1,38-1,80$ ), но ни в одном случае показатели не достигают уровня интактных животных. Проведенные исследования в целом свидетельствуют о способности изученных фитостероидов восстанавливать нарушения в иммунной и кровяной системах при ОТГ, вызванном  $CCl_4$ . Для того, чтобы соотнести выявленное иммуностимулирующее действие фитостероидов при гепатите с выраженностью их лечебного эффекта при этой патологии приведены данные, представленные нами в более ранней работе, полученные в опытах на крысах (Шахмурова Г.А. и др., 2010)

Как видно из табл.3.20, при введении крысам  $CCl_4$  наблюдается довольно характерная картина метаболически-функциональных нарушений, присущая используемому гепатотоксину. Активность сывороточных ферментов АлАТ и АсАТ, являющихся маркерами синдрома цитолиза гепатоцитов, увеличивается в 2,21 и 1,28 раза. Активность ЩФ-маркера развивающегося холестаза увеличивается в 2,23 раза. Общее содержание белка в сыворотке крови снизилось на 11,2%. О серьезных нарушениях в гепатоцитах также свидетельствует повышение в сыворотке крови общего билирубина в 2,75 раза, прямого билирубина - в 2,2 раза, холестерина - в 1,72 раза. В собственно ткани печени выявлено

значительное снижение углеводного резерва (на 58,3%) и резкое повышение процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствовало увеличение на 90,5% одного из конечных продуктов этих реакций МДА.



*Рис. 3.4. Влияние фитоекдистероидов на титр антител к ЭБ в периферической крови у мышей с острым токсическим гепатитом. По оси абсцисс: 1 - интактные животные (контроль); 2 - гепатит; 3 - гепатит + экдистерон; 4 - гепатит + туркестерон; 5 - гепатит + СЭП-1; 6 - гепатит + СЭП-2; 7 - гепатит + СЭП-3; 8 - гепатит + иммунал. По оси ординат титр антител (log<sub>2</sub>). \* - Достоверно по отношению к данным контроля (p < 0,05), \*\* - достоверно по отношению к контролю (p < 0,05).*

Существенно сказалось введение крысам ССl<sub>4</sub> в заданном режиме и на таких специфических функциях печени, как секреция желчи, синтез желчных кислот, экскреция холестерина. Заметно пострадало и печеночное звено обмена билирубина. Общее количество желчи, выделившееся за 4 ч наблюдения у крыс с гепатитом, было на 35,2% меньше, чем у интактных животных. Содержание желчных кислот, холестерина и билирубина в желчи крыс, затравленных ССl<sub>4</sub>, было соответственно на 42,0, 22,9 и 35,0% ниже, чем в норме (табл. 3.20).

Таблица 3.20

Влияние суммы экидистерондов из *Silene viridiflora* (СЭП-1) и легалона на некоторые показатели, отражающие метаболически-функциональное состояние печени крыс при остром токсическом гепатите, вызванном СС4

Условия эксперимента	Интактные животные	Контроль (гепатит)	Гепатит + СЭП-1	Гепатит + легалон
Сыворотка крови				
АлАТ, мМ ПВК/мл/ч	0,92±0,06	2,04±0,23*	0,98±0,08**	1,20±0,12*,**
АсАТ, мМ ПВК/мл/ч	1,48±0,04	1,90±0,06*	1,50±0,04**	1,58±0,04**
ЩФ, ед/л	170,0±14,2	380,0±25,2*	180,0±16,2**	210,0±18,4**
Белок, г %	7,2±0,16	6,4±0,22*	7,0±0,12**	6,7±0,08*
Общий билирубин, мкмоль/л	13,2±1,20	36,4±2,4*	12,6±2,4**	18,2±,8*,**
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,92±0,52	6,48±0,60*	2,98±0,48**	2,96±0,42**
Холестерин, мг %	68,4±6,2	118,0±14,4*	74,2±5,2**	66,6±5,4**
Печень				
Гликоген, мг %	1982,0±42,4	826,0±21,2*	1770,0±36,8**	1420,0±30,2*,**
МДА, нмоль/мг белка	0,862±0,06	1,642±0,09*	0,924±0,02**	0,870±0,02**
Общее количество желчи, мг/100 г за 4 ч	1160,0±62,4	752,0±34,4*	1090,0±50,2**	1108,0±52,4**
Желчные кислоты, мг %	1348,0±35,4	782,0±56,5*	1289,0±24,2**	1190,0±22,4*,**
Холестерин, мг %	26,6±0,67	20,5±1,2*	25,3±1,1**	26,2±0,58**
Билирубин, мг %	22,9±0,79	14,9±0,65*	23,4±0,82**	21,8±0,72**

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).



У тех же крыс, которым в профилактически-лечебном режиме вводилась сумма фитостероидов из *S. viridiflora*, было выявлено ее явное гепатозащитное действие. Активность АЛАТ и АсАТ снижалась на 52,0 и 21,1% и практически нигде значения этих показателей не отличались от таковых у интактных животных.

Аналогична и тенденция изменения активности ЩФ, содержания белка, холестерина, общего и прямого билирубина. Содержание гликогена в печени опытных крыс было на 114,3% больше, чем в контроле, и только на 10,7% ниже, чем у интактных животных.

Количество МДА снижалось по отношению к контролю на 43,7% (оставалось выше интактного уровня только на 7,2% при недостоверном значении Р). Практически приближалась к уровню нормальных животных и желчсекреторная функция печени. Отмечалась четкая тенденция к восстановлению ее химического состава. Все это свидетельствует о том, что препарат СЭП-1 существенно снижает гепатотоксическое действие СС1<sub>4</sub>.

Не менее значимые данные получены нами и при исследовании влияния суммы экистероидов из *S. viridiflora* на развитие вторичного иммунодефицита у крыс при их поражении СС1<sub>4</sub>. Как следует из рис. 3.5, при введении крысам СС1<sub>4</sub> происходят нарушения в иммунологической реактивности их организма. Об этом свидетельствует угнетение иммунного ответа на антигенное воздействие.

Так, у иммунодефицитных крыс в селезенке формируется в 6,7 раза меньше антителобразующих клеток. Введение же им исследуемой суммы фитостероидов приводило к тому, что число АОК в селезенке (по сравнению с контролем) повышалось в 3 раза.

Аналогичные результаты получены и при расчете АОК на 1 млн клеток селезенки (рис.3.5). Подсчет общего количества клеток в селезенке показал, что при гепатите данный показатель достоверно снижается в 1,6 раза. Под действием суммы экистероидов число клеток селезенки у крыс с гепатитом повышается в 1,2 раза. Все эти данные однозначно указывают на способность суммы экистероидов из *S. viridiflora* корректировать вторичный иммунодефицит, формирующийся при СС1<sub>4</sub>-гепатите.



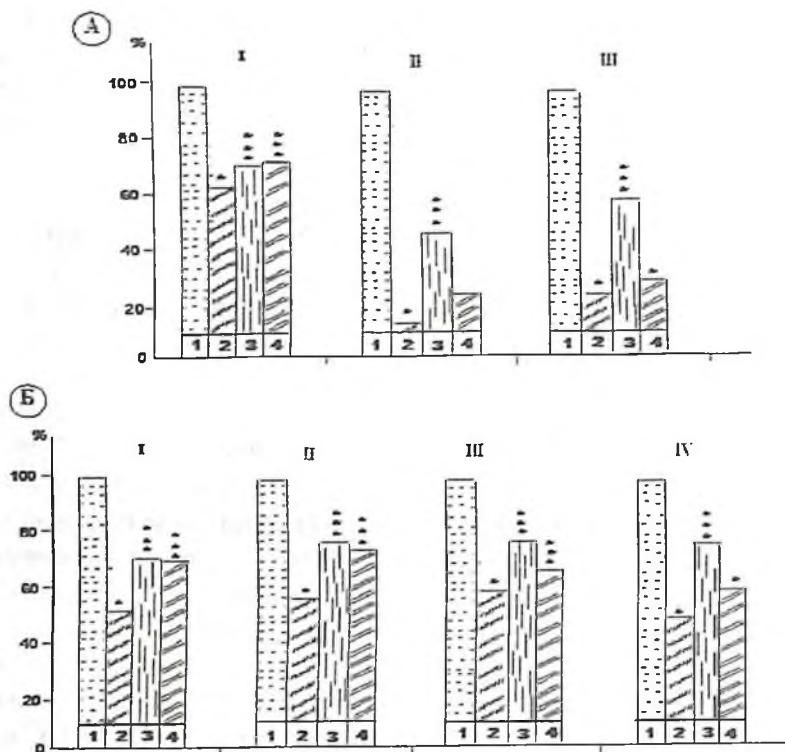


Рис. 3.5. Влияние суммы фитоекдистероидов из *Silene viridiflora* (препарат СЭП-1) (3) и легалона (4) на показатели иммунологического статуса крыс с острым токсическим СС1<sub>4</sub>-гепатитом (2) в процентах к соответствующим показателям intactных животных (1): А. I - число ядросодержащих клеток селезенки; II - количество антителообразующих клеток на селезенку; III - количество антителообразующих клеток на 1 млн спленоцитов; Б. I - количество клеток тимуса; II - количество клеток костного мозга; III - количество клеток лимфатических узлов; IV - титр антител в крови

При этом наблюдается стимуляция не только специфической иммунологической реактивности при антигенном воздействии, но и пролиферативных свойств клеток в селезенке. При оценке действия препарата СЭП-1 на состояние центральных и периферических органов иммунитета у крыс с гепатитом установлено

следующее: введение животным  $CCl_4$  привело к значительному снижению общего количества клеток в тимусе, костном мозге и лимфатических узлах (рис. 3.5).

Сумма фитоэкистероидов из *S. viridiflora* во многом устраняла эти негативные изменения. Аналогичная картина прослеживается и в отношении титра антител к эритроцитам барана (рис. 3.5). И хотя в этих опытах не удалось под действием суммы фитоэкистероидов полностью восстановить определяемые показатели, характеризующие иммунный статус организма (как это наблюдалось в отношении метаболически-функциональных показателей печени при гепатите), все же нужно отметить достаточно выраженное действие в соответствующем плане.

Из табл. 3.20 и рис. 3.5 также видно, что по всем исследуемым параметрам сумма фитоэкистероидов из *Silene viridiflora* не уступала известному гепатозащитному средству – легалону (Машковский М.Д., 2008)

Следовательно, полученные данные открывают перспективу использования экистероидсодержащих субстанций для лечения развивающегося патологического процесса в печени, особенно сопровождающегося вторичными иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, данные, приведенные в этом разделе, свидетельствуют о том, что фитоэкистероиды, оказывая нормализующее влияние на метаболически-функциональное состояние печени, достаточно эффективно предотвращают также развитие в этом случае вторичного иммунодефицитного состояния.

### **3.5. Иммуномодулирующая и антианемическая активность фитоэкистероидов при гемолитической анемии, вызванной фенилгидразином**

В ранее опубликованных работах установлена способность фитоэкистероидов стимулировать эритропоэз в условиях гемолитической анемии (Сыров В.Н. и др., 1997). При этой патологии происходят нарушения в функционировании иммунной системы на клеточном, субклеточном уровнях; угнетается выработка иммунными клетками различных медиаторов иммунной системы, нарушаются межклеточные взаимодействия, необходимые для реализа-

ции иммунологических реакций. В связи с этим были изучены взаимно связанные изменения при восстановлении реакций иммунитета и процесса кроветворения после введения - фенилгидразина (Петров Р.В. и др., 1984) и исследуемых нами экидистероидсодержащих субстанций.

В данной серии опытов АОК в селезенках мышей контрольной группы составило  $4890,0 \pm 215,7$ , а в процессе формирования гемолитической анемии их уровень падал в 3,51 раза (табл.3.21).

Под воздействием индивидуальных фитозкидистероидов - экидистерона и туркестерона число АОК в селезенке анемичных животных повышалось соответственно в 2,30 и 2,51 раза. Такие же результаты получены при введении анемичным животным СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3: число АОК в селезенке достоверно повышается соответственно в 2,70, 3,10 и 3,15 раза.

Препарат сравнения иммунал повышает иммунный ответ к ЭБ у анемичных животных в 3,03 раза.

При расчете АОК на 1 млн клеток селезенки установлено, что в контроле данный показатель равен  $25,0 \pm 2,0$ , у анемичных мышей он снижается в 5,10 раз. При введении экидистерона число АОК на 1 млн клеток селезенки увеличилось в 2,63 раза, туркестерона - в 2,94 раза. СЭП-1 и СЭП-2 по своей стимулирующей активности достоверно не отличались от индивидуальных препаратов (экидистерона, туркестерона). СЭП-3 в 4,08 раза повышает число АОК на 1 млн клеток селезенки.

Таблица 3.21

**Влияние фитозкидистероидов на иммунный ответ у мышей с гемолитической анемией**

Условия эксперимента	Количество АОК на селезенку		Количество АОК на 1 млн спленоцитов	
	$M \pm m$	ИС	$M \pm m$	ИС
Интактные животные	$4890,0 \pm 215,7$	-	$25,0 \pm 2,0$	-
Контроль (анемия)	$1395,0 \pm 60,3^*$	-3,51	$4,9 \pm 0,3^*$	-5,10
Анемия +экидистерон	$3210,0 \pm 137,0^{***}$	+2,30	$12,9 \pm 0,7^{***}$	+2,63
Анемия +туркестерон	$3495,0 \pm 150,6^{***}$	+2,51	$14,4 \pm 0,9^{***}$	+2,94

Анемия + СЭП-1	3770,0±163,3 <sup>***</sup>	+2,70	15,5±1,0 <sup>***</sup>	+3,16
Анемия + СЭП-2	4325,0±185,4 <sup>**</sup>	+3,10	18,5±0,8 <sup>***</sup>	+3,76
Анемия + СЭП-3	4390,0±121,3 <sup>**</sup>	+3,15	20,0±1,0 <sup>***</sup>	+4,08
Анемия + иммунал	4225,0±132,4 <sup>***</sup>	+3,03	18,6±0,9 <sup>***</sup>	+3,80

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных. \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0.05).

По своей стимулирующей активности он достоверно превосходит эффект вышеописанных индивидуальных фитозкдистероидов и двух других исследуемых суммарных фитозкдистероидных препаратов. ИС иммунала равнялся 3,80.

У анемичных животных наблюдаются количественные изменения в центральных органах иммунитета (табл.3.22). Так, число клеток в тимусе уменьшается в 2,13 раза, а в костном мозге - в 1,83 раза.

Под воздействием экдистерона и туркестерона число тимоцитов у анемичных мышей достоверно повышается в 1,34 и 1,45 раза. Аналогичные данные получены при введении суммарных препаратов: под воздействием СЭП-1 число тимоцитов возрастет соответственно в 1,54 раза, СЭП-2 - в 1,81 раза, СЭП-3 - в 1,89 раза. Иммунал повышает число клеток в тимусе в 1,72 раза.

Таблица 3.22

**Влияние фитозкдистероидов на количество клеток в центральных органах иммунитета у мышей с гемолитической анемией**

Условия эксперимента	Клетки тимуса ×10 <sup>6</sup>		Клетки костного мозга ×10 <sup>6</sup>	
	M±m	ИС	M±m	ИС
Интактные животные	36,2±1,3	-	12,1±0,5	-
Контроль (анемия)	17,0±0,8 <sup>*</sup>	-2,13	6,6±0,3 <sup>*</sup>	-1,83
Анемия + экдистерон	22,7±0,9 <sup>***</sup>	+1,34	8,2±0,4 <sup>*,**</sup>	+1,24
Анемия + туркестерон	24,6±0,8 <sup>***</sup>	+1,45	9,2±0,5 <sup>*,**</sup>	+1,39
Анемия + СЭП-1	26,1±1,0 <sup>***</sup>	+1,54	9,7±0,4 <sup>***</sup>	+1,47
Анемия + СЭП-2	30,7±1,1 <sup>***</sup>	+1,81	10,0±0,2 <sup>*,**</sup>	+1,52

Анемия + СЭП-3	32,1±1,2 <sup>*,**</sup>	+1,89	11,0±0,4 <sup>**</sup>	+1,67
Анемия + иммунал	29,2±1,1 <sup>*,**</sup>	+1,72	9,6±0,6 <sup>**</sup>	+1,45

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных. \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0,05).

Сходные данные получены при подсчете клеток в костном мозге анемичных мышей. Наиболее активным оказался СЭП-3: число костномозговых клеток повышается в 1,67 раза и приближается к контрольным значениям. Остальные образцы повышают число клеток в костном мозге в 1,24-1,52 раза.

Имунал повышает общее количество клеток костного мозга в 1,45 раза. Эти данные убедительно показывают, что изученные фитозкдистероиды обладают способностью повышать число клеток в центральных (тимус, костный мозг) органах иммунитета при гемолитической анемии.

Нами также изучен эффект фитозкдистероидов на число клеток в периферических органах иммунитета при гемолитической анемии (табл. 3.23). Как известно, при гемолитической анемии наблюдается спленомегалия. Число клеток в селезенке повышается в 1,43 раза. Исследованные нами фитозкдистероиды в определенной степени снижают общее количество спленоцитов. Наиболее активными оказались суммарные препараты. При введении СЭП-3 общее число клеток селезенки достоверно не отличалось от контрольных значений. По своей активности в отношении клеток селезенки большинство изученных субстанций не уступают иммуналу.

В брыжеечных лимфатических узлах анемичных мышей общее число клеток по сравнению с контролем снижается в 1,86 раза. Так же, как и в описанных исследованиях наиболее выраженная стимулирующая активность обнаружена у СЭП-3: число клеток в лимфатических узлах достоверно повысилось в 1,72 раза и почти достигло уровня контроля.

Остальные образцы повышают данный показатель в 1,34-1,65 раза. Иммунал повышает число клеток в лимфатических узлах анемичных животных в 1,53 раза.



Таблица 3.23

**Влияние фитостероидов на количество клеток в  
периферических органах иммунитета у мышей  
с гемолитической анемией**

Условия эксперимента	Число ЯСКС $\times 10^6$		Клетки лимфатических узлов $\times 10^6$	
	M $\pm$ m	ИС	M $\pm$ m	ИС
Интактные животные	202,6 $\pm$ 11,0	-	25,9 $\pm$ 1,2	-
Контроль (анемии)	290,7 $\pm$ 7,5*	+1,43	13,9 $\pm$ 0,6*	-1,86
Анемия+ экдистерон	270,8 $\pm$ 6,8*	+1,34	18,6 $\pm$ 1,3***	+1,34
Анемия+туркестерон	249,8 $\pm$ 7,3***	+1,23	20,3 $\pm$ 0,6***	+1,46
Анемия + СЭП-1	245,7 $\pm$ 8,1***	+1,21	22,0 $\pm$ 0,7***	+1,58
Анемия + СЭП-2	235,2 $\pm$ 7,5***	+1,16	22,9 $\pm$ 0,8***	+1,65
Анемия + СЭП-3	222,7 $\pm$ 7,9**	+1,10	23,9 $\pm$ 0,7**	+1,72
Анемия + иммунал	228,5 $\pm$ 6,8**	+1,13	21,2 $\pm$ 0,8* **	+1,53

Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ )

Таким образом, изученные фитостероиды способствуют снижению повышенного количества клеток в селезенках и в то же время повышают угнетенный уровень клеток в лимфатических узлах анемичных мышей.

При изучении гемолитической анемии у мышей обнаружилось, что число эритроцитов в периферической крови уменьшается в 2,13 раза, а число лейкоцитов - в 2,03 раза (табл. 3.24).

Все изученные фитостероиды достоверно повышают число эритроцитов, причем суммарные препараты, как и ранее, оказались более активными, чем индивидуальные образцы. Так, СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3 повышают число эритроцитов соответственно в 1,57, 1,70 и 1,78 раза, в то время как экдистерон в 1,39 раза, а туркестерон - в 1,48 раза. По своей способности стимулировать гемопоэз фитостероиды не уступают иммуналу либо даже превосходят его.



Таблица 3.24

**Влияние фитоэкдистероидов на количество эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у мышей с гемолитической анемией**

Условия эксперимента	Эритроциты $\times 10^9/\text{мл}$		Лейкоциты $\times 10^6/\text{мл}$	
	$M \pm m$	ИС	$M \pm m$	ИС
Интактные животные	$9,8 \pm 0,4$	-	$7,1 \pm 0,2$	-
Контроль (анемия)	$4,6 \pm 0,4^*$	-2,13	$3,5 \pm 0,2^*$	-2,03
Анемия+экдистерон	$6,4 \pm 0,3^{***}$	+1,39	$4,6 \pm 0,2^{***}$	+1,31
Анемия+туркестерон	$6,8 \pm 0,5^{***}$	+1,48	$4,8 \pm 0,3^{***}$	+1,37
Анемия + СЭП-1	$7,2 \pm 0,4^{***}$	+1,57	$5,0 \pm 0,2^{***}$	+1,43
Анемия + СЭП-2	$7,8 \pm 0,3^{***}$	+1,70	$5,0 \pm 0,3^{***}$	+1,43
Анемия + СЭП-3	$8,2 \pm 0,4^{**}$	+1,78	$5,8 \pm 0,3^{***}$	+1,66
Анемия + иммунал	$6,3 \pm 0,3^{***}$	+1,37	$4,8 \pm 0,2^{***}$	+1,37

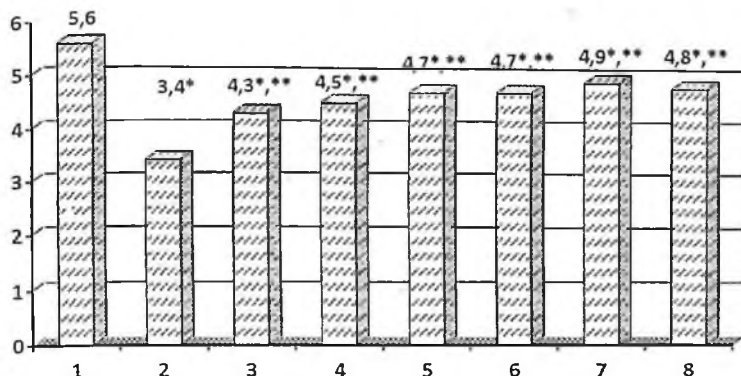
Примечание. \* - Достоверно по отношению к соответствующим показателям интактных животных. \*\* - достоверно по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

Схожие результаты получены при изучении белого ростка кроветворения. Суммарные препараты повышают число лейкоцитов в 1,43-1,66 раза, а индивидуальные - в 1,31-1,37 раза.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение о способности фитоэкдистероидов восстанавливать нарушения в системе кроветворения при вторичном иммунодефицитном состоянии, формирующимся при гемолитической анемии.

У этих же мышей исследовали уровень антител к ЭБ в периферической крови (рис.3.6). Если в контроле титр антител к ЭБ равен  $5,6 \pm 0,1$ , то у животных с анемией данный показатель уменьшается в 1,64 раза ( $3,4 \pm 0,1$ ). Под воздействием всех образцов происходит достоверное повышение титра антител к ЭБ крови (ИС=+1,26-1,44), но ни в одном случае показатели не достигают уровня интактных животных. Под действием иммунала титр антител повышается в 1,35 раза.

Таким образом, при развивающемся вторичном иммунодефиците на фоне гемолитической анемии исследуемые экидистероидсодержащие субстанции не только значительно уменьшают степень иммунных нарушений в организме, но и способствуют восстановлению гемо- и лейкопоэза.



*Рис. 3.6. Влияние фитозкидистероидов на титр антител к ЭБ в периферической крови у мышей с гемолитической анемией. По оси абсцисс: 1 - интактные животные; 2 - контроль (анемия); 3 - анемия + экидистерон; 4 - анемия + туркестерон; 5 - анемия + СЭП-1; 6 - анемия + СЭП-2; 7 - анемия + СЭП-3; 8 - анемия + иммунал. По оси ординат титр антител (log<sub>2</sub>). \* - Достоверно по отношению к показателям интактных животных, \*\* - достоверно по отношению к контролю (p<0,05).*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема исследования влияния фитостероидов на иммунную систему обусловлена целым рядом причин. Прежде всего, необходимо отметить, что ранее указывалось на наличие у этих соединений общеукрепляющего действия на организм (Сыров В.Н., 1994). Хорошо известно, что многие растительные экстракты, настойки и индивидуальные соединения, обладающие схожим действием (экстракт элеутерококка, женьшеня, эхинацеи, циклоартановые гликозиды, пектины, флавоноиды и др.), также проявляют себя как эффективные иммуностимулирующие средства (Чубарев В.Н. и др., 1989; Корсун В.Ф. и др., 2003; Тутельян А.В., 2004; Сыров В.Н. и др., 2011б). Кроме того, в целом ряде научных сообщениях приводились примеры высокой белоксинтезирующей активности фитостероидов (Сыров В.Н., 2000; Lafont R., 2012; Slama K. и Lafont R., 1995), что, безусловно, не могло не сказаться и на процессе антителогенеза.

Важен и тот факт, что на основе фитостероидов созданы лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище, которые широко используются в клинической и спортивной медицине в тех случаях, когда в организме развивается патологическое состояние с преобладанием катаболических процессов, снижается работоспособность, отмечается усталость (Сыров В.Н., 2009). Оценка в таких случаях иммуностропного действия фитостероидов (стероидсодержащих препаратов) может внести много нового и в понимание их механизма действия, и в возможность расширения показаний для их практического использования.

В этой связи изучены индивидуальные фитостероиды:  $\alpha$ -экдизон, 2-дезоксид- $\alpha$ -экдизон, интегристерон А, силенеозиды А и В, экдистерон и туркестерон и суммарные стероидсодержащие препараты из *Silene viridiflora* (СЭП-1), из *Silene brahuica* (СЭП-2) и *Ajuga turkestanica* (СЭП-3). Растения, из которых были выделены исследованные фитостероиды, либо широко представлены во флоре Узбекистана, либо вообще являются эндемичными видами (*Rhaponticum integrifolium*, *Ajuga turkestanica*). Единственное растение, из которого сотрудниками лаборатории химии гликозидов ИХРВ АН РУз также выделялись фитостери-

стероиды - *Silene viridiflora* - широко распространено во всем мире. Но следует сразу оговориться, что это растение в настоящее время, как уже отмечалось выше, вводится в культуру в Узбекистане (Султонов С.А. и др., 2003). Суммарные экидстероидсодержащие препараты в проведенных экспериментах изучались довольно подробно, так как их получение из растительных источников более целесообразно и технологически, и экономически, что особенно важно, если предусматривать открывающуюся перспективу мирового внедрения этих препаратов в практическое здравоохранение.

Анализ полученного экспериментального материала показывает, что исследованные нами фитоэкидстероиды как индивидуальные, так и суммарные экидстероидсодержащие препараты, проявляют заметное иммуностимулирующее действие. Согласно с выбранной методикой постановки опыта, мы, изучая возможное стимулирующее влияние фитоэкидстероидов на иммуногенез, прежде всего ориентировались на выраженность под их влиянием процесса первичного антителообразования, проявляющегося увеличением в селезенке числа антителообразующих клеток (как на весь орган, так и на 1 млн спленоцитов), секретирующих IgM в ответ на иммунизацию животных эритроцитами барана. Этот процесс (правда, в разной степени выраженности) был выявлен у мышей, крыс, хомяков, а также у цыплят. Однако такая выраженность действия зависела не столько от вида животных, сколько от химической структуры самих исследованных соединений, поскольку выявленные закономерности иммуностимулирующего действия для всех живых существ были в принципе одинаковы.

Обращало на себя, прежде всего, внимание, что при сохранении общей стереохимии стероидного ядра взятых в эксперимент фитоэкидстероидов, их иммуностропная активность в значительной степени дифференцировалась количеством и расположением гидроксильных групп в молекуле. Если под действием экидстерона иммуностимулирующее действие проявлялось достаточно эффективно, то у  $\alpha$ -экидзона, лишённого ОН-группы при С-20, оно было выражено значительно слабее. Необходимо отметить и важное значение для проявления иммуностропного действия фитоэкидстероидов 2,3-диольной системы - если у соединения от-

существовала гидроксильная группа при С-2 (2-дезоксид- $\alpha$ -экдизон), то его активность проявлялась еще слабее, чем у  $\alpha$ -экдизона. Слабой по отношению к экдистерону оказалась иммуностимулирующая активность и у интегристерона А, который в отличие от него содержит дополнительную 1 $\beta$ -гидроксильную группу. По всей вероятности, такое присоединение гидроксила для проявления иммуностимулирующего действия соединениями данного класса является функционально неэффективным.

Силениозид А и силениозид В, являющиеся гликозидными производными экдистероидов, также уступали экдистерону по активности. Наличие же 11-оксигруппы в молекуле придает соединению более выраженную активность, чем у всех других соединений этого ряда, включая и экдистерон. Речь в данном случае идет о туркестероне, высокую активность которого в данном случае однозначно объяснить сложно. Можно лишь по аналогии со стероидами других химических классов предположить, что функционализация 11-углеродного атома должна сказаться на уровне активности такого соединения. Если рассматривать усиление синтеза антител под действием фитоэкдистероидов как частный случай усиления биосинтеза белковых макромолекул, о чем нами уже говорилось выше, то вполне понятными становятся выявленные закономерности в их действии, т.е. аналогичный эффект просматривался и при изучении их белково-анаболического действия на организм в целом (Сыров В.Н. и др., 2001).

Следует отметить также тот факт, что суммарные экдистероидсодержащие препараты действовали, как правило, более эффективно, чем индивидуальные соединения. Видимо, как уже не раз было показано, это связано с потенцирующим действием входящих в них индивидуальных соединений, а то, что среди них выделялся по выраженности иммуностропного действия суммарный экдистероидсодержащий препарат, выделенный из *Ajuga turkestanica*, скорее всего, связано с наличием в его составе одного из самых иммунологически активных фитоэкдистероидов - туркестерона (он же отличался и наиболее выраженной способностью стимулировать биосинтез белка в организме) (Сыров В.Н., 2000). Весьма важным показателем изменения реактивности иммунной системы организма при введении фитоэкдистероидов является достоверное увеличение под их влиянием клеточности как

центральных, так и периферических органов иммунитета. Причем стимулирование пролиферативной активности фитостероидами в этих органах характеризовалось теми же закономерностями их действия (структура-активность), что и в отношении образования АОК в селезенке и повышения титра антител в крови.

Следовательно, выполненными нами исследованиями по изучению иммуностимулирующей активности фитостероидов в опытах на млекопитающих (мышах, крысах, хомяках) и птицах установлено, что они заметно повышают процесс первичного антителообразования. Наибольшую активность из индивидуальных соединений этого ряда проявили экистерон и туркестерон, а из суммарных экистероидсодержащих препаратов - СЭП-2 и СЭП-3. Между тем в отдельных наших экспериментах, а также работах других исследователей, изучавших параллельно с нами сумму фитостероидов из *Silene viridiflora* (СЭП-1) в качестве потенциального иммуностимулирующего средства (Бобаев И.Д. и др., 2012) показано, что она также проявляла заметное влияние на иммунологические процессы в организме.

При этом если  $\alpha$ -экизон, 2-дезоксид- $\alpha$ -экизон, интегристерон А, силенозиды А и В уступали по активности известным иммуностимулирующим препаратам Т-активину и иммуналу, то экистерон несколько превосходил Т-активин и практически не отличался по выраженности действия от иммунала. Туркестерон превосходил оба этих препарата. Еще более выраженное иммуностимулирующее действие отмечено у суммарных экистероидсодержащих препаратов: СЭП-1, СЭП-2 и особенно СЭП-3, которые, как правило, и в уже описанных, и в последующих опытах заметно превосходили Т-активин и иммунал.

В связи с тем, что важнейшим компонентом клеточного микроокружения иммунокомпетентных клеток являются эритроциты, играющие довольно важную роль в регуляции иммунного ответа (Утешев Б.С. и Ласкова И.Л., 1993), важно было определить их количество в крови животных, иммунизированных используемым антигеном, которым вводили фитостероиды. Результаты исследования показали, что все фитостероиды усиливали эритропоэз у животных. В этом плане, как и при определении иммуностимулирующей активности, наибольший эффект выявлен у экистерона, туркестерона и суммарных экистероидсо-



держаших препаратов. Максимальная активность была обнаружена у СЭП-3. Эритропоэтическая активность всех исследуемых препаратов достоверно превышала Т-активин и превосходила иммунал. Сходные различия обнаружены и при изучении влияния фитоэкдистероидов на систему лейкопоэза - не менее значимую систему для проявления полноценного иммунного ответа. В этом случае среди индивидуальных фитоэкдистероидов также выделялись экдистерон и туркестерон. Как и ранее, выраженный эффект проявляли СЭП-1, СЭП-2 и СЭП-3. Причем стимуляция лейкопоэза под действием СЭП-3 была значительно более выраженной, чем при использовании Т-активина и иммунала.

При определении в крови титров антител к эритроцитам барана установлено, что уровень стимулирования антителообразования экдистероном и туркестероном значительно превосходил соответствующий эффект других фитоэкдистероидов. Среди суммарных экдистероидсодержащих препаратов выделялся СЭП-3. Его активность в этом плане была выше, чем и у Т-активина, и у иммунала.

В определенной степени эти результаты согласуются с данными Е.Н. Репиной (2007), исследовавшей экдистероидсодержащую субстанцию «Серпистен», выделенную из *Serratula coronata* L., и показавшей ее способность оказывать протекторное действие на физиологические реакции лейкоцитов, стабилизировать свойства поверхностной мембраны, оптимизировать количественный состав и соотношение различных форм белых клеток крови, повышать их фагоцитарную активность.

Стимуляция лейкопоэза и данные о повышении фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне повышения антителообразования указывают на усиление межклеточной кооперации макрофагов - Т- и В-лимфоцитов за счет активации факторов клеточного и гуморального иммунитета (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , GM-KCF и др.).

При анализе влияния фитоэкдистероидов на индуктивную и продуктивную фазы иммунного процесса мы использовали соединения с наибольшей иммуностимулирующей активностью: экдистерон, туркестерон и СЭП-3. Введение всех препаратов перед иммунизацией мышей ЭБ незначительно влияло на процесс антителообразования. Выраженный иммуностимулирующий эф-

фект проявлялся при их введении в день иммунизации (индуктивная фаза): количество АОК в селезенке возрастало под влиянием экидистерона и туркестерона в 2 раза, а при СЭП-3 в 3 раза. Такую же, но несколько менее выраженную закономерность наблюдали и при подсчете ядросодержащих клеток и числа АОК на 1 млн спленоцитов. Если препараты продолжали вводить на 2-, 3- и 4-й дни (начало и разгар продуктивной фазы), иммуностимулирующий эффект значительно усиливался. Неспособность влиять на антителогенез до начала иммунизации и выраженная иммуностимулирующая активность при одновременном введении с антигеном и в последующие дни связаны, со способностью фитоэкидистероидов стимулировать синтез белка только на трансляционном уровне и лишь на фоне его генетически детерминированной индукции (Сыров В.Н., 1984), что было подтверждено позднее в работах других исследователей (Пунегова Н.В., 2009; Vathori et al., 2005; Gorelick-Feldman et al., 2008). Определенный эффект усиления антителообразования наблюдался и при введении ЭБ в 1-й и 4-й дни по сравнению с однократным введением фитоэкидистероидов.

Весьма ценный материал был получен при исследовании влияния фитоэкидистероидов на конкуренцию антигенов с использованием экидистерона, туркестерона и суммы фитоэкидистероидов из *Ajuga turkestanica* (СЭП-3) по количеству АОК в селезенке. Внутривенное введение эритроцитов лошади (ЭЛ), а через 4 дня - эритроцитов барана (ЭБ) приводило к значительному угнетению ответа на ЭБ, т.е. наблюдался явный ингибирующий эффект за счет конкуренции антигенов. Одновременное введение с ЭЛ экидистерона, туркестерона и СЭП-3 показало, что они существенно повышают ответ к ЭБ. Этот эффект превосходил Т-активин и был сравним с активностью иммунала. Таким образом, фитоэкидистероиды способны отменять феномен конкуренции антигенов. Эти данные, важны с точки зрения возможности их применения в случае иммунизации несколькими антигенами, входящими в состав поливакцин, для одновременного формирования выраженного иммунитета ко всем компонентам вакцинального препарата.

Определение действия фитоэкидистероидов на пролиферацию кроветворных стволовых клеток проводили после тотального об-

лучения мышей введением экистерона, туркестерона, СЭП-2 и СЭП-3 с оценкой их воздействия на 9-й день по числу эндогенных колоний на поверхности селезенки. Все фитозкдистероиды стимулировали пролиферацию кроветворных стволовых клеток: под действием экистерона и туркестерона их количество было выше, чем в контроле в 2 и 2,6 раза, под действием СЭП-2 и СЭП-3 - соответственно в 3,0 и 3,6 раза, в то время как под действием иммунала - в 2,5 раза.

Стимулирующее влияние фитозкдистероидов на иммунные процессы в организме в нормальных условиях, достаточно подробно обобщенное нами по результатам, полученным в соответствующих экспериментах, еще в большей степени могло найти свое отражение, если обратиться к нашей ранней работе (Шахмурова Г.А. и Сыров В.Н., 2012), показавшей, что помимо гуморального, соединения этого класса (в значительно больших дозах), могут способствовать активации и клеточного звена иммунного ответа, свидетельствующего о повышении функциональной активности Т-лимфоцитов. Отмеченно нами определенное увеличение количества фагоцитирующих перитонеальных макрофагов, а также повышение фагоцитарного индекса, указывало на интенсификацию под действием фитозкдистероидов процесса фагоцитоза. Это обстоятельство, по всей вероятности, играет немаловажную роль в проявлении фитозкдистероидами иммуностимулирующего действия, так как их активирующее влияние на функциональное состояние клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы имеет большое значение в распознавании чужеродных для организма субстанций, их элиминации или представления в иммуногенной форме другим иммунокомпетентным клеткам (Маянский А.Н. и Маянский Д.Н., 1989). Подтверждением этому может быть и тот факт, что при гистоморфологическом анализе центрального органа иммунитета – тимуса, после введения животным экистерона довольно отчетливо выявлялась его способность активировать органоспецифические пулы резидентных макрофагов.

Результаты этих исследований в полной мере согласуются с литературными данными, касающимися рассматриваемой проблемы (Кузьмицкий Б.Б. и др., 1990; Репина Е.Н., 2007).

Особенно важными представляются результаты, полученные нами при исследовании эффективности иммуностимулирующего действия фитостероидов в условиях катаболической направленности изменений метаболизма экспериментальных животных, включающих развитие вторичного иммунодефицита и других патологических состояний. При этом, как правило, изучались экистерон, туркестерон и СЭП-3, как показавшие наиболее выраженное влияние на иммуногенез в организме.

В частности, иммобилизационный стресс, вызываемый 6-часовой фиксацией мышей на спине, приводил к довольно характерным для такой ситуации изменениям (Дардымов И.В., 1976): достоверному уменьшению массы тимуса и селезенки и увеличению массы надпочечников со снижением в них содержания аскорбиновой кислоты и холестерина, а также изъязвлению слизистой желудка. Индивидуальные и суммарные экистероидсодержащие препараты, вводимые перед фиксацией животных, примерно в равной степени проявляли стресс-протективное действие, препятствуя инволюции тимуса и селезенки, нормализуя состояние надпочечников и снижая число кровотокающих изъязвлений. Введение фитостероидов после 6-часовой иммобилизации также вызывало в последующие дни позитивную динамику анализируемых показателей.

Описывая полученные при проведении данного исследования результаты, свидетельствующие о наличии у фитостероидов способности адаптировать организм к довольно сильному стрессу, развивающемуся в условиях длительной иммобилизации животных, необходимо отметить и другие наши работы, где также показано, что они оказывают позитивное влияние на развитие адаптации к прерывистому действию высотной гипоксии и ряду других факторов биологической, химической и физической природы (Сыров В.Н., 2009; Сыров В.Н. и др. 2009б, 2014). Однако, что касается исследования иммунологических сдвигов в этом случае и влияния на них фитостероидов, то этот процесс наиболее подробно нами изучен именно в условиях тяжелого иммобилизационного стресса.

Иммобилизация животных вызывала 5-кратное снижение количества АОК в селезенке при иммунизации их ЭБ (число АОК на 1 млн спленоцитов снижалось в 3,5 раза). Фитостероиды

значительно повышали эти показатели, максимальная активность определялась у СЭП-3 (3,8-2,8 раза).

Стресс приводил к резкому снижению числа клеток в тимусе и костном мозге (соответственно в 1,70 и 1,53 раза). Фитоэкдистероиды повышали их количество соответственно в 1,45-1,67 и 1,17-1,42 раза, но до уровня интактных животных поднимались практически лишь показатели, полученные при введении СЭП-3. Этот препарат не только не уступал Т-активину и иммуналу, но и превосходил их.

Аналогичные изменения получены в лимфатических узлах и селезенке. Сниженное число эритроцитов в периферической крови в результате стресса под влиянием экдистерона и туркестерона повышалось в 1,2 раза, под влиянием СЭП-3 - в 1,7 раза. Суммарный препарат из *Ajuga turkestanica* лидировал среди экдистероидсодержащих препаратов и по способности стимулировать лейкопоз, снижающийся под действием стресса почти в 2 раза, и также превышал активность Т-активина и иммунала.

Очевидно, изученные вещества повышают интенсивность кооперативных, пролиферативных и миграционных свойств разных популяций иммунокомпетентных клеток, обеспечивающих реализацию иммунных реакций организма. Возможно, эффект веществ реализуется через стимуляцию каскада цитокинов иммунной системы (Алешкин В.А. и др., 2001; Кадагидзе З.Г., 2003).

Иммуностимулирующее действие фитоэкдистероидов, наблюдаемое при вторичном иммунодефицитном состоянии, вызванном стрессом, а также их четкий адаптогенный эффект, выявленный нами в этом случае, нашли свое подтверждение и в экспериментах, где оценивалось общее состояние животных, подвергаемых принудительной физической «работе» (плавание до полного утомления) (Дардымов И.В., 1976). Препаратом сравнения выбран бемитил - стимулятор физических функций (Бобков Ю.Г. и др., 1984; Машковский М.Д. 2008). Выявлено, что при введении фитоэкдистероидных субстанций за 1 час до начала эксперимента экдистерон, туркестерон и СЭП-3 увеличивали продолжительность плавания соответственно на 38, 42 и 48%, в то время как бемитил - на 34%. В экспериментальной части работы и некоторых наших публикациях (Сыров В.Н. и др., 2008; Шахмурова Г.А. и др., 2008) показано, что этот эффект фито-



экдистероидов связан с оптимизирующим влиянием на углеводно-фосфорный обмен, состояние окислительно-восстановительного потенциала миоцитов и активацией синтеза миофибриллярных белков, т.е. их адаптогенное действие объясняется воздействием на протекающие в организме метаболические процессы. Поэтому неудивительно, что фитоэкдистероиды способны за счет адаптации организма к неблагоприятным условиям среды не только стимулировать работоспособность, но и ускорять ее восстановление после истощающих мышечных нагрузок: у контрольных животных она восстанавливалась через 48 ч, СЭП-3 сокращал этот период до 16 ч, эффект бемитила был значительно слабее. Не очень четко в этом плане действовал и иммунал. Параллельно с восстановлением работоспособности фитоэкдистероиды стимулировали иммунный ответ на ЭБ почти до уровня интактных мышечных. Наиболее активным был СЭП-3. Бемитил и иммунал уступали и в этом аспекте всем исследованным индивидуальным фитоэкдистероидам, и тем более -СЭП-3. Последний оказывал и наиболее выраженный эффект на восстановление клеточного состава тимуса, резко сниженного после физической нагрузки.

Активность экдистерона и туркестерона была несколько ниже, но в то же время, превышала активность бемитила и иммунала. Аналогичные данные получены и при подсчете клеток костного мозга.

Интенсивная физическая нагрузка уменьшала количество клеток в периферических органах иммунной системы. Исследованные в этих опытах фитоэкдистероиды повышали количество клеток в лимфатических узлах на уровне бемитила и иммунала либо даже в более выраженной степени.

В проведенных экспериментах также было выявлено, что под действием длительной физической нагрузки уменьшается количество эритроцитов. Экдистерон и туркестерон увеличивали их число, но наибольшая активность, как и в других случаях, отмечалась у СЭП-3. Влияние бемитила и иммунала на эритропоэз было слабее. Такая же закономерность на фоне физической нагрузки прослеживалась и при изучении влияния фитоэкдистероидов на лейкопоэз.



Длительное плавание сопровождалось почти двукратным снижением титра антител при иммунизации ЭБ. Экдистерон, туркестерон и СЭП-3 в большей степени способствовали восстановлению иммунного ответа. Активность бемитила уступала фитозкдистероидам, иммунал действовал на уровне индивидуальных фитозкдистероидов.

Одним из крайне неблагоприятных факторов внешней среды, оказывающих негативное воздействие на все функции организма, является радиоактивное поражение. Особенно в этом случае страдает иммунная система. Выявив довольно выраженное иммуностимулирующее действие фитозкдистероидов и в норме и в условиях стресса, где их эффект сопровождался к тому же повышением адаптационных возможностей организма, мы посчитали целесообразным оценить выраженность их иммунотропного действия (в сочетании с радиопротекторным) у животных, подвергнутых облучению. Современные препараты, используемые в этой области, должны отвечать главному требованию не снижать работоспособность и физическую выносливость организма (Владимиров В.Г. и др., 1978). Именно этому требованию, на наш взгляд, и отвечают экдистероидсодержащие препараты.

В опытах при изучении влияния фитозкдистероидов на течение лучевой болезни использовали мышей, облученных сублетальной дозой 5 Гр. Было установлено, что фитозкдистероиды достоверно увеличивали продолжительность жизни животных и снижали летальность. Наиболее активным препаратом был СЭП-3. Масса выживших животных в опытной группе достоверно превышала массу выживших в контрольной группе. Наблюдаемый эффект, возможно, связан как с адаптогенными свойствами фитозкдистероидов, так и с их способностью стимулировать эритро- и лейкопоз. Аналогичные результаты получены А.Г. Кудяшевой и др. (2012), установившими способность серпистена (экдистероидсодержащего препарата из *Serratula coronata*) восстанавливать показатель красной и белой крови мышей при хроническом  $\gamma$ -излучении с низкой мощностью.

Несмотря на глубокий иммунодефицит, вызванный облучением, фитозкдистероиды корректировали иммунный ответ на ЭБ. У интактных животных облучение снижало количество АОК в селезенке в 28,1 раз, а на 1 млн спленоцитов - в 4,16. Введение

фитоэкдистероидов достоверно повышало уровень иммунного ответа: количество АОК на селезенку увеличивалось в 2,16-4,4 раза, максимальную активность проявлял, как и ранее, СЭП-3. Иммуностимуляция была менее выражена при подсчете АОК на 1 млн спленоцитов, но по обоим критериям активность СЭП-3 была выше, чем у иммунала.

Облучение достоверно снижало количество клеток в органах иммунитета, но фитоэкдистероиды эффективно повышали их число в тимусе и костном мозге. Еще более выраженный ингибирующий эффект облучение оказывало на периферические органы иммунной системы: в селезенке число клеток уменьшалось в 6 раз, в периферических лимфоузлах - в 3.3 раза. Фитоэкдистероиды достоверно повышали число клеток и в селезенке, и в лимфоузлах. Максимальная активность, превосходящая иммунал, и в этом случае определялась у СЭП-3. Фитоэкдистероиды достоверно усиливали эритро- и лейкопоз, резко сниженный при радиационном поражении.

Иммуностимулирующая активность фитоэкдистероидов (их суммарных препаратов) в условиях радиационного облучения заметно проявлялась и в их способности повышать титр антител к ЭБ у облученных мышей.

Эти данные, как и ранее полученные (Шахмурова Г.А., 2008), безусловно свидетельствуют о том, что фитоэкдистероиды представляют интерес в качестве потенциальных радиозащитных средств.

В серии проводимых нами экспериментов также серьезное внимание было уделено возможности коррекции нарушения иммунного статуса при патологии печени, поскольку Узбекистан относится к регионам, эндемичным по гепатитам (М.Б. Шарапов, 2001). Использование в комплексной терапии средств, обладающих иммуностимулирующим действием, оптимизирует лечение такой категории больных, тем более, что роль иммунной системы в процессах регенерации печени достаточно обоснована (Алексеева И.Н. и др., 1991; Бабаева А.Г., 1985). На модели острого токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом, выявлено существенное снижение числа АОК в селезенке. Исследованные в этом случае как индивидуальные фитоэкдистероиды, так и суммарные экдистероидсодержащие препараты досто-

верно повышали этот показатель. Кроме этого, фитоэкдистерониды при экспериментальном гепатите, как и в других случаях, повышали резко сниженное количество клеток в тимусе и костном мозге, восстанавливали эритропоэз и лейкопоэз. По этим параметрам активность СЭП-3 превосходила другие фитоэкдистерониды и была либо выше, либо на уровне иммунала.

При этом прослеживалась четкая корреляция между нормализующим влиянием исследуемых соединений (более подробно рассмотрено на примере суммы экдистероидов из *Silene viridiflora*) на метаболически-функциональное состояние печени у животных с токсическим гепатитом и их способностью восстанавливать иммунный статус организма. Убедительно показано, что у крыс после введения  $CCl_4$  наряду с развитием признаков вторичного иммунодефицитного состояния наблюдается повышение в сыворотке крови активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, содержания общего и прямого билирубина, снижение общего белка. Значительно снижался углеводный резерв и резко повышались процессы перекисного окисления липидов непосредственно в ткани печени. При этом отмечено снижение содержания желчных кислот, холестерина и билирубина в желчи. Введение исследуемого экдистероидсодержащего препарата достоверно улучшало анализируемые показатели: снижалась активность печеночных ферментов, концентрация общего и прямого билирубина, повышалось содержание общего белка, нормализовывался состав желчи, т.е. препарат практически снимал гепатотоксическое действие четыреххлористого углерода, не уступая широко применяемому гепатопротектору - легалону. При этом отмечалась четкая корреляция у животных с поражением печени вторичного иммунодефицита. Наблюдалась не только стимуляция антителообразования, но и пролиферативных свойств клеток в селезенке; отмечалось также достоверное повышение общего количества клеток в тимусе, костном мозге и лимфатических узлах. Иммунологические показатели восстанавливались не полностью, но позитивные сдвиги носили достоверный характер. Дополнительным и к уже сказанному о нормализующем действии экдистероидсодержащих препаратов на иммунные процессы в организме могут служить и данные, полученные в последствии в клинике при использовании препарата экдистена (создан на основе экдистерона) для лечения

хронического вирусного гепатита В. Было установлено, что в этом случае помимо улучшения клинико-биохимических показателей состояния больных, наблюдается увеличение количества Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), Т-хелперов ( $CD4^+$ ), цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ), естественных киллеров ( $CD16^+$ ), а также фагоцитарной активности нейтрофилов (Сыров В.Н. и др., 2004). Всё это убедительно свидетельствует о том, что фитоэкдистероиды способны эффективно восстанавливать нарушенный иммунный статус организма при гепатите и одновременно улучшать функционирование гепатобилиарной системы.

Другой часто встречающейся патологией в Узбекистане является - анемия (Каримов Х.Я., 2010), которая также часто сопровождается развитием иммунодефицитного состояния. Поэтому представлялось целесообразным определить способность фитоэкдистероидов не только корректировать нарушения иммунных процессов в организме при анемии, но и одновременно оказывать антианемическое действие. Мы воспользовались моделью анемичного состояния у мышей после введения им фенилгидразина. Известно, что токсическая анемия, развивающаяся в этом случае, характеризуется изменением конформаций и архитектоники эпитопов мембраны эритроцитов в результате прямого действия избранного токсиканта на антиоксидантные и энергообеспечивающие системы этих клеток (Бойтлер Э. 1981). Нарушения структуры наружной поверхности эритроцитарной мембраны лежат в основе появления у эритроцитов животных, отравленных фенилгидразином, иммуносупрессирующих свойств. Последнее, является одной из причин возникновения иммуносупрессии, характеризующейся снижением неспецифической резистентности, а также угнетением иммунологической реактивности в отношении различных антигенов (Прокопенко Л.Г. и др., 1995, 1997).

Кроме того, в работе Г.А.Лазаревой и др. (2002) показано, что введение животным фенилгидразина угнетает развитие гуморального иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа. Поэтому изучение фитоэкдистероидов как потенциальных иммунокорректоров при развивающейся фенилгидразиновой анемии позволит глубже понять механизм их действия на иммунную систему.

Проведенные эксперименты показали, что на фоне гемолитической анемии количество АОК в селезенке мышей снижалось не в столь значительной степени, как в других воспроизводимых экспериментах, но все же носила весьма ощутимый характер (всего 3,5 раза). Фитоэкдистероиды повышали этот показатель в 2,3-3,15 раза, максимальная активность, как всегда определялась у суммарных экдистероидсодержащих препаратов.

Гемолитическая анемия сопровождается достоверным снижением количества клеток в тимусе и костном мозге и повышением – в селезенке (за счет развивающейся в этих условиях спленомегалии). Фитоэкдистероиды повышали сниженное количество клеток в тимусе и костном мозге и снижали в селезенке. Наибольшая активность проявлялась у СЭП-3. В брыжеечных лимфатических узлах мышей с анемией число клеток снижалось. Под действием СЭП-3 оно достоверно повышалось, почти достигая контрольного уровня.

По способности стимулировать эритропоэз на этой модели все фитоэкдистероиды не уступали иммуналу или превосходили его. Аналогичный эффект они оказывали на лейкопоэз. Гемолитическая анемия характеризовалась ингибированием гуморального ответа на ЭБ, фитоэкдистероиды достоверно повышали уровень антител. Способность фитоэкдистероидов стимулировать гемопоэз, в том числе и на неблагоприятном фоне радиационного поражения и острого токсического гепатита, подтверждают данные А.Н. Романова (2005) о стимуляции гемопоэза у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением.

Наши данные об эффективности фитоэкдистероидов при некоторых патологических состояниях дополняются данными L.Dinan (2003), рассматривающего в своем обзоре их позитивное влияние на организм млекопитающих.

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что как индивидуальные, так и суммарные экдистероидсодержащие препараты оказывают выраженное иммуностимулирующее действие. Судя по полученным данным, это связано с усилением процессов межклеточной кооперации, а значит и последующим синтезом целого каскада цитокинов, вовлекающих гетерогенные популяции клеток (Т-хелперы 1-го и 2-го типов), В-



лимфоциты и другие клетки в иммунный ответ, усиливая не только лимфопоз, но эритропоз и лейкопоз при вторичных иммунодефицитах, вызванных стрессом, облучением, острым токсическим гепатитом и анемией.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что фитоэкдистеронды (как индивидуальные соединения, так и суммарные экдистерондосодержащие препараты) являются довольно эффективными стимуляторами иммунных процессов в организме. Это показано при анализе результатов приведенных выше исследований, а также в работе Г.А.Шахмуровой и др. (2013). При абсолютно однонаправленном действии в отношении иммуно- и гемокоррекции фитоэкдистерондов с референс-препаратами Тактивин-ом и Иммуналом некоторые из исследуемых субстанций (экдистерон, туркестерон и суммарные экдистерондосодержащие препараты из *Silene viridiflora*, *Silene brahuica* и особенно *Ajuga turkestanica*) либо не уступали, либо имели явное преимущество перед ними по выраженности действия, что особенно четко проявлялось при моделировании вторичных иммунодефицитных состояний. В принципе неплохой иммуностимулирующий эффект отмечен у суммарного экдистеронидного препарата, выделенного из *Rhapontium intergifolium*, содержащего в своем составе  $\alpha$ -экдизон, 24(20)-дегидромакистерон, экдистерон, итегристерон А. и др. (Шахмурова Г.А. и др., 2012; Балтаев У., 2000; Рамазанов Н.Ш., 2007). Но, учитывая отсутствие у этого препарата преимуществ перед другими суммарными экдистерондосодержащими препаратами и относительно небольшие запасы этого растения в природе, в настоящем исследовании не проводилось его глубокое изучение.

В контексте рассматриваемой проблемы важно вновь подчеркнуть, что наряду с иммуностимулирующим эффектом выявляется фармакокорректирующее действие фитоэкдистерондов на течение основного патологического состояния. Фитоэкдистеронды и их суммарные препараты в наших экспериментах не проявляли токсических свойств при длительном введении ( $LD_{50}$  для большинства из них  $>7000$  мг/кг), не влияли негативно на артериальное давление и дыхание, а оказывали небольшое тонизирующее действие. Все сказанное открывает перспективу использования препаратов, содержащих фитоэкдистеронды, в качестве но-

вых эффективных иммуномодулирующих средств. Полученные в ходе данного исследования результаты должны учитываться как при использовании в медицинской практике уже известных эдн-стероидсодержащих препаратов и биологически активных добавок по различным показаниям, так и при разработке новых лекарственных средств на их основе.

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

Абдуллаев Р. Б. Новые подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки больных, проживающих в условиях Приаралья // Журнал теоретической и клинической медицины, 2000, №5, 77-79 с.

Абдуллаев Т.А., Нагаева Г.А. Применение отечественного препарата «Экдистен» в терапии больных миокардитом // Фармацевтический журнал (Ташкент), 2007, №1, 71-74 с.

Абдуллаходжаев К.А., Арифов С.С., Хушбактова З.А. и др. Влияние экстракта лекарственных трав из Узбекистана на течение экспериментального дерматита // Новости дерматологии и венерологии, (Ташкент), 2002, №2, 6 с.

Агзамова Ф.Р. Действие мумиё на клиническое течение и иммунную систему у больных хроническим бронхитом // Центральноазиатский медицинский журнал, 2000, Т. VI, Приложение 2, 10 с.

Албегова Д.З., Павлова С.И., Негребецкий В.В. и др. Влияние модифицированного биофлавоноида на лимфоциты – эффекторы реакции контактной чувствительности у мышей // Иммунология, 2015, Т.36, №3, 150-153 с.

Алексеева И.Н., Брызгина Т.М., Павлович С.И., Ильчевич Н.В. Печень и иммунологическая реактивность. – Киев: Наукова думка, 1991.

Алексеева Л.И., Ануфриева Э.Н., Володин В.В. и др. / Под ред. В.В.Володина. Фитоэкдистероиды. - Спб.: «Наука», 2003, 293 с.

Алешкин В.А., Афанасьев С.А., Феклисова Л.Д. Иммуноглобулины и цитокины - перспективные основы лекарственных препаратов // Врач, 2001, №8, 33-35 с.

Алиев Х.У., Олимов Н.К., Алимова М.Т. и др. Влияние чесночного порошка на иммунную систему организма // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2005, №2, 65-67 с.

Алиев Х.У., Олимов Н.К., Аминов С.Н. Саримсок пиёз кукунининг юрак-кон томир системасига таъсири // Kimyo va farmatsiya. – Тошкент, 2003, №3, 48-50 с.

Алимходжаева П.Р., Гильдиева Б.С., Батырбеков А.А., Ибрагимходжаев Б.У. Влияние гидрокортизона на иммуногенез у хомяков разного возраста // Докл. АН РУз., 1995, №4, 53-55 с.

Альбегова Д.З., Павлова С.И., Негребецкий В.В. и др. Влияние модифицированного биофлавоноида на лимфоциты – эффекторы реакции контактной чувствительности у мышей. – Иммунология, 2015, Т.36, №3, 150-153 с.

Аминов С.Н., Олимов Н.К., Исломов Т.Х. и др. Новый подход к изучению химического состава летучих фракций чеснока // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2004, №2, 35-38 с.

Андо Ю.Т., Акбаров С.В., Джахангиров Ф.Н. и др. Изучение иммуномодулирующей активности нового препарата эриксина // Сборник научных трудов: «Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии». - Ташкент, 1996, Т. 8, 89-93 с.

Ануфриева Э.Н., Володин В.В., Носов А.М. и др. Состав и содержание экистероидов в растениях и культуре ткани *Serratula sogonata* // Физиология растений, 1998, №3, 382-389 с.

Аралов Н.Р. Применение иммуномодулина в терапии бронхиальной астмы // Журнал теоретической и клинической медицины 2000, №5, 60-63 с.

Арион В.Я., Захарова Л.А. Фармацевтическая композиция “Бактим” для профилактики вторичных иммунодефицитов и способ их профилактики // А.С. № 2119339. – Россия, 1998.

Арион В.Я., Захарова Л.А., Ермилова И.Ю. и др. Т-активин в регуляции спонтанного индуцированного апоптоза лимфоцитов крыс // Аллергология и иммунология, 2004, Т.5, №2, 313-316 с.

Арипова Т.У., Алиев Х.У., Батырбеков А.А., Узатов Ж.Н. Новые отечественные полифункциональные иммуномодуляторы (том 2). – Ташкент, 2008.

Арутюнян В.М., Григорян З.Г., Мкртчян В.А., Гаспарян А.А. Патогенетическое обоснование иммунофармакотерапии при хроническом гастрите и язвенной болезни // Клиническая медицина, 2000, №2, 52-54 с.

Ахмед И. Фитоэкистероиды серпухи невооруженной (*Serratula inermis*) и их влияние на биосинтез нуклеотидов и нуклеиновых кислот в тканях цыплят с различной обеспеченностью витамином Д<sub>3</sub>: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Киев, 1993, 27 с.

Ахрем А.А., Ковганко Н.В. Экдистероиды: химия и биологическая активность. - Минск: «Наука и техника», 1989, 327 с.

Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. - Москва: Медицина, 1985.

Бадальянц К.Л., Набиев А.Н., Хушбакова З.А., Сыров В.Н. Некоторые аспекты механизма гепато-защитные действия экдистена в условиях острой гелиотриновой интоксикации. - Докл. АН Рuz, 1996, №10, 46-48 с.

Бакурдзе А.Д. Создание и стандартизация фитоэкстракционных препаратов иммуномодулирующего действия и фитова-леологических средств: Автореф. дис. ... докт. фармац. наук. -М., 1994, 51 с.

Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды - структура, источники и пути биосинтеза в растениях //Биоорганическая химия, 2000, Т.26, №12, 892-925 с.

Балтаев У.А., Абубакиров Н.К. Фитоэкдистероиды *Rhaponticum carthamoides* // Химия природных соединений, 1987, №5, 681-684 с.

Барам Н.И., Исмаилова А.И., Зияев Х.Л. и др. Иммуномодуляторы и индукторы интерферона растительного происхождения //Тез. юбил. междунар. науч. конф. «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии». Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2005, № 4, 80 с.

Барт Е.В. Антиоксиданты липидной природы как иммуномодуляторы при нарушении жирового обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Курск, 1994, 21 с.

Батырбеков А.А., Хасанова Д.Ю. Стимуляция противовирусного иммунитета у цыплят //Сельское хозяйство Узбекистана, 2000, №3, 22-23 с.

Бекжанова Г.М., Курбанов Д.Д., Аширматов А.Х. К механизму влияния фетальной ткани печени и плаценты на активность некоторых монооксигеназных ферментов овариозктомированных крыс //Журнал теоретической и клинической медицины, 2003, №3, 62-65 с.

Белокрылов Г.А. Попова О. Я. Сорочинская Е. И. Сходство иммуно-фагоцитоз модулирующих и антиоксидантных свойств дипептидов и составляющих их аминокислот //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1999, № 6, 674-676 с.



Беляев Д.Л., Бабаянц А.А., Челнокова О.Г. и др. Лейкинферон и его сочетания с интерфероном альфа для иммунотерапии вторичных иммунодефицитов и инфекционных заболеваний //Тез. II Российской конф. по иммунотерап. и иммунореабилитации. Аллергология и иммунология, 2005, Т. 6, № 2, 161 с.

Бессонов П. П. Распространенность и факторы риска гастродуоденальной патологии в неорганизованной популяции г.Новосибирска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1997, 21 с.

Бобаев И.Д., Алимova М.Т., Путиева Ж.М. и др. Экспериментальное изучение иммуностимулирующего действия фитостероидов *Silene viridiflora* L. // Теоретическая и прикладная экология, 2012, №1, 55-57 с.

Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. // Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984, 208 с.

Бойтлер Э. Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия. – Москва: Медицина, 1981.

Болотников И. А., Конопатов Ю. В. Физиолого-биохимические основы иммунитета сельскохозяйственной птицы – Л.: «Наука». Ленинградское отделение, 1987, 168 с.

Бондаренко А.Л. Тималин в комплексной терапии больных гепатитом //Иммунология, 2001, №2, 42-45 с.

Ботерашвили Н.М. Показатели активности ряда защитных функций организма при серозных и гнойных менингитах у детей: дис. ... канд.мед.наук - СПб., 2004, 129 с.

Буравкова Л.Б. Иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стромальных клеток // Аллергология и иммунология. – 2015, Т.16, №4, 344-346 с.

Буров Ю.В., Робакидзе Т.Н., Суханова С.А. Изучение влияния тимоптина на поведение экспериментальных животных //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1996, №3, 285-287 с.

Бурова С.А. и др. Актинолизат - эффективный иммуномодулятор //VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докладов. – М, 2000, 295 с.

Быкова Е.Я., Арцимович Н.Г., Фадеева Т.А. и др. Изучение иммуотропной активности нового плацентарного препарата римолана в эксперименте //Иммунология, 1999, № 5, 23-27 с.

Василенко А.М., Захарова Л.А. Теория и практика рефлекторной нейро-эндокриноиммуномодуляции //Аллергология и иммунология, 2000, Т.5, №2, 272-278 с.

Васильев А.В., Полоз К.Л., Соколов Н.Н. Лекарственные растения России - неиссякаемый источник для создания новых высокоэффективных лечебно-профилактических препаратов и биологически активных пищевых добавок //Вопросы медицинской химии, 2000, №2, 101-109 с.

Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Экспрессия мембранных рецепторов лимфоцитов под влиянием пептидного комплекса почек на фоне действия иммуномодуляторов //Иммунология, 1999, № 6, 36-30 с.

Владимиров В.Г., Голубенцев Д.А., Меркина Т.Н., Смирнова С.М. Влияние радиопротекторов из различных классов химических соединений на динамическую работоспособность и углеводный обмен. // Фармакологии и токсикологии, 1978, Т.XLI, №3, 354-357 с.

Володин В.В. Экдистероиды в интактных растениях и клеточных культурах: Автореф. дис. ... докт. биол.наук. - М., 1999, 49 с.

Володин В.В., Матаев С.И. Экдистероидсодержащие растения – источник новых адаптогенов // Вестник биотехнологии, 2011, Т.7, №2, 52-59 с.

Володин В.В., Ширшова Т.И., Бурцева С.А. Биологическая активность 20-гидроксизекдизона и его ацетатов //Растительные ресурсы, 1999, Т.35, №2, 76-81 с.

Володин В.Н., Володина С.О. Фитоэкдистероиды и адаптогены. Новая экдистероидсодержащая субстанция серпистен // Фармацевтический бюллетень (Казахстан), 2015, №3-4, 69-82 с.

Воробьев А.А. Иммуномодуляторы: принципы классификации и стратегия применения в медицине //Вестник РАМН, 2002 а, № 4, 3-5 с.

Воробьев А.А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине // Журнал микробиологии, 2002 б, №4, 93-98 с.

Воробьева Т.И., Любимов Ю.И., Сущенцов В.А. Способ получения биологически активных веществ из плаценты. А.С. №2033797. – Россия, 1995.

Гаджиева Р.М., Португалов С.Н., Панюшкин В.В. и др. Сравнительное изучение анаболизирующего действия препаратов растительного происхождения экдистена, леветона и "Прайм-Плас" // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1995, №5, 46-48 с.

Гариб Ф.Ю. Иммунозависимость заболеваний и принципы иммунокоррекции // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2002, № 1-2, 22-27 с.

Гариб Ф.Ю., Елисеева М.Р., Шамсиев А.М. Иммунозависимые болезни. - Ташкент, 1995, 202 с.

Гариб Ф.Ю., Турдыев У.А. Стимуляция иммунного ответа пептидами тимуса при экспериментальном токсическом гепатите // Сб. науч. тр. «Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии». - Ташкент, 1996, 100-104 с.

Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Антиметастатические эффекты фитопрепаратов // Материалы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2000, 487-488 с.

Горелова Ж.Ю. Характеристика и перспективы использования биологически активных добавок к пище // Медицинская помощь, 2002, № 5, 46-49 с.

Гриневич В. Б., Успенский Ю. П. Эрозивные состояния гастродуоденальной области // Российский медицинский журнал, 1998, №3, 149-153 с.

Гуломов З.С., Симбирцев А.С., Варюшина Е.А. Цитокиноterapia // Тез. II Российской конференции по иммунотерапии и иммунореабилитации. Аллергология и иммунология, 2005, Т.6, № 2, 296 с.

Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине (этиология). - М.: Медгиз, 1962, 176 с.

Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия). - М.: «Наука», 1976, 184 с.

Дармограй В.Н., Петров В.К., Гордлеев В.А. и др. Превентивное и терапевтическое действие фитоэкдистероидов при индуцируемых анемиях и лейкопениях // Тез. докл. VIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». - М., 2001, 315-316 с.

Дармограй В.Н., Петров В.К., Золотарев Ю.В. Фитоэкдистероиды - перспективы применения в хирургической практике // В

кн.: От коллатерального кровообращения к органосберегающим операциям. -Рязань, 1999, 211-214 с.

Дармограй В.Н., Ухов Ю.И., Сысыкин А.А. и др. Эффективность применения фитоэкдистероидной мази при химическом ожоге //Информ. листок. Ряз. ЦНТИ. - Рязань, 1996, 4 с.

Донцов В. И., Подколизин А. А. Галавит - новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом //Ежегодн. национальн. геронтол. центра, 2001, Вып. 4, 70-80.

Дранник Г.Н., Гриневиц Ю.А., Дизник Г.М. Иммуностропные препараты. - Киев: Здоровье, 1994, 288 с.

Егорова В.Н., Смирнов М.Н. Эффективность терапии Ронколейкином больных хроническим гепатитом С //МВФ (медицина, ветеринария, фармация), 2000, №12, 63 с.

Жданова Е. И., Решетник Л. А., Птичкина О. И. Особенности секреторно- и кислотообразующей функции желудка при эрозивных поражениях слизистой гастродуоденальной области у детей // Российский журнал гастроэнтерологии и гепатологии, 1995, №4, Прилож. 1, 90-91 с.

Зайнуллин В.Г., Мишуров В.П., Пунегов В.В. и др. Биологическая эффективность двух кормовых добавок, содержащих экдистероиды *Serratula coronata* L. // Растительные ресурсы, 2003, Т.39, №2, 95-103 с.

Закирходжаев Ш.Я., Махмудова Д.У. Особенности желчевыфункции печени при хроническом экспериментальном гепатите на фоне иммунокорректирующей терапии тактивинном и спленином // Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии: Сб.научн.тр. Т.6. – Ташкент, 1994, 227-230 с.

Залялиева М.В. Особенности гуморального иммунитета при ВИЧ-инфекции. // Журнал теоретической и клинической медицины, 2003, №3, 94-96 с.

Засорин Б. В., Кисманова Г. Н., Насиров И. Н. Иммунологические особенности и морфологическая характеристика экспериментального язвообразования при сенсibilизации к хрому //Гигиена труда и проф. заболеваний, 1992, №4, 35-36 с.

Зеленков В.Н., Тимофеев Н.П., Колесникова О.П. и др. Выявление биологической активности для водных экстрактов листовой части левзеи сафлоровидной на модели *in vitro* //Материалы I Рос. науч.-практич. конф. «Актуальные проблемы инноваций в

создании фитопродуктов на основе нетрадиционных растительных ресурсов и их использование в фитотерапии». - М.: РАЕН. 2001, 59-62 с.

Зибарева Л.Н. Фитоэкдистероиды: распространение в мировой флоре, биологическая активность // Фармацевтический бюллетень (Казахстан), 2015, №3-4, 40-48 с.

Зуева Е.П., Стахеева М.Н., Коновалова О.Н. и др. Новый лекарственный препарат из облепихи крушиновидной // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Т.7. – Томск, 1994, 111-112 с.

Ибранмов Е. К. Применение вентера и спленина в локальном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки /Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Барнаул, 1991, 18 с.

Ильинская А.Н., Пичугина Л.В., Олиферук Н.С. и др. Индукция созревания макрофагов при действии компонента бактериальной стенки //Медицинская иммунология, 2005, Т.7, №1, 21-26 с.

Искандерова С.Д., Шарипова У.С. Влияние экдистена на физическую работоспособность больных, перенесших инфаркт миокарда // Медицинский журнал Узбекистана, 1992, №3, 14-16 с.

Кадагидзе З.Г. Цитокины //Практическая онкология, 2003, Т.4, № 3, 131-139 с.

Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Новые подходы к повышению эффективности противоопухолевого иммунного ответа. // Иммунология, 2015, Т.36, №1, 66-70 с.

Казьянин А.В. Об иммунобиологических свойствах молока/Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 1998, 129 с.

Казьянин А.В., Юшаков В.В. Иммунотропные эффекты молока //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 1999, № 2, 97-99 с.

Кайдашев И.П. Влияние отдельных пептидных фракций, выделенных из коркового вещества почек, на пролиферативную активность лейкоцитов //Иммунология, 1998, № 3, 30-32 с.

Капля О.А., Шерстобоев Е.Ю., Зуева Е.П. и др. Влияние экстракта шлемника байкальского и его комбинации с циклофосфаном на состояние системы естественной цитотоксичности у мышей с карциномой легких Льюис //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2004, – Т.137, №5, 538-541 с.

Капралов Н. В., Капия Е. С., Курченкова В. И. Исследование иммунного статуса и активности супероксиддисмутазы в иммунокомпетентных клетках при язвенной болезни //Российский гастроэнтерологический журнал. 1996, №3, 12-17 с.

Караулов А.В. Клиническая иммунология. - М.: Медицинское информационное агентство, 1999, 604 с.

Караулов А.В., Алёшкин В.А., Решетник В.В. и др. инновационные биотехнологии иммунобиологических фармпрепаратов в поддержании состояния здоровья и качества жизни населения страны. - // Иммунология, 2015, Т.36, №3, 176-183 с.

Каримов Х.Я. Профилактика дефицита железа в Республике Узбекистан. - Ташкент, 2010, 22 с.

Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция // Медицинская иммунология, 2005, Т.7, №1, 57-62 с.

Кличова Г.Х. Влияние суммарных флавоноидных препаратов из *Pseudosophora alopecuroides* и *Thermopsis alterniflora* на иммуногенез в эксперименте / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 2008, 18 с.

Ким Л. А. Состояние центральных и периферических звеньев иммунной системы и влияние на них гидрокортизона в раннем постнатальном онтогенезе / Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Ташкент, 1993, 20 с.

Козлов В.К., Смирнов М.Н., Егорова В.Н. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным интерлейкином - 2. Пособие для врачей. -Спб.: Изд. Спб ГУ, 2001, 24 с.

Колбаев И.Б. Изучение механизма действия на иммунную систему препаратов, полученных из тканей среднеазиатских черепах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Ташкент, 1997, 17 с.

Колесникова Н.В., Чудилина Г.А., Михайлова А.А. Эффекты миелопида-3 (МП-3) при экспериментальной депрессии системы нейтрофильных гранулоцитов *in vivo* //Аллергология и иммунология, 2000, Т.2, №1, 19 с.

Комаров П.Г. Иммунобиологическая характеристика экстракта, полученного из почечной ткани кур/ Автореф. дис. ... канд. биол. наук. -Ташкент, 1997, 23 с.



Конопля А.И., Дрозд Г.А., Кедровская Н.Н. Использование лекарственных препаратов растительного происхождения в качестве иммуномодуляторов // Фармация, 1998, №2, 17-19 с.

Корсун В.Ф., Корсун Е.В. Об использовании препаратов эхинацеи в клинической практике // Практическая фитотерапия, 2008, № 3, 39-44 с.

Корсун В.Ф., Корсун Е.В., Захаров Ю.А. Лекарственные растения в педиатрии. - М.: Издательский дом «Русский врач», 2003, 19-20 с.

Кошоруба А.В., Ахмед И., Тараканов С.С., Холодова Ю.Д. Влияние экдистерона на обмен пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов в тканях цыплят // Укр.биохим.журн, 1992, Т.65, №5, 52-67 с.

Кудаева О. Т., Козлов В. А. Изменение функциональной структуры антителопродукторов под влиянием экзогенного гидрокортизона: Сб. тез. докл. Всесоюз. конф. Стресс и иммунитет. - Ростов-на-Дону, 1989, 77-78 с.

Кудяшова А.Г., Шевченко О.Г., Загорская Н.Г. и др. Исследование противолучевых свойств экдистероидсодержащих препаратов при хроническом облучении в малых дозах // Теоретическая и практическая экология, 2012, №1, 24-30 с.

Кузьменко А.И., Морозова Р.П., Николенко И.А. и др. Антиоксидантный эффект 20-гидроксиэкдизона в модельных системах // Военно-медицинский журнал, 1999 а, №3, 35-38 с.

Кузьменко А.И., Морозова Р.П., Николенко И.А. и др. Влияние витамина D<sub>3</sub>, аргинина и биологически активного комплекса из *Serratula coronata* на свободнорадикальное окисление липидов при D-гиповитаминозе // Украинский биохимический журнал, 1999 б, Т.71, №2, 69-74 с.

Кузьмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Конопля И.А. и др. Новые возможности изыскания иммуномодуляторов среди соединений стероидной структуры // Фармакология и токсикология, 1990, Т.53, № 3, 20-22 с.

Курбанова М.М., Закирова Л.М., Аминов С.Н. Разработка методов контроля качества и стандартизации субстанции и таблеток мумиё // Перспективы создания лекарственных препаратов на базе сырья Центральной Азии: тез.докл. - Ташкент, 1997, 55 с.

Лазарева Г.А., Прокопенко Л.Г., Утешев Б.С. Иммунометаболическое действие карнитина и биотина при гемолитической анемии. - Экспериментальной и клинической фармакологии, 2002, Т.65, № 3, 35-39 с.

Лебедев В.В. Супероксидные основы патогенеза и терапии иммунных расстройств. В кн. Проблемы патогенеза и терапии иммунных расстройств. Т.1. – Москва, 2002, 6-35 с.

Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанова О.Г. и др.. Иммунофан - регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. - М., 1998, 199 с.

Мавлянов И.Р. Мадаминов Г.М., Пулатов Х.Х. Влияние препарата эликсир Г'М на гуморальный иммунитет. //Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2003, №3, 34 с.

Малашенко С. В., Крылов Ю. В., Лызиков А. Н. Использование иммуноферментного и радиоиммунного методов определения маркеров для диагностики новообразований яичников //Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2003, №2, 52-59 с.

Мамадалиева Н.З., Зибарова Л.Н., Саатов З., Лафонт Р. Фитоэктистероиды *Silene viridiflora* // Химия природ.соедин, 2003, №2, 150-153 с.

Маматханов А.У., Шамсутдинов М.-Р.И., Шакиров Т.Т. Выделение эктистерона из корней *Rhaponticum carthamoides* // Химия природ.соедин, 1980, №4, 528-529 с.

Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы //Иммунология, 2002, №3, 132-138 с.

Маскалец О.В. Палеев Ф.Н., Котова А.А. и др. Патогенез синдрома вторичной иммунной недостаточности и подходы к его лечению // Клин. медицина, 2002, №11, 18-23 с.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. –М.: РИА «Новая волна», 2008, 1206 с.

Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. - Новосибирск, 1989.

Медников Р. В., Ровина А. К., Колосов Н. Г. Коррекция вторичного иммунодефицита методами эфферентной терапии у больных ожоговой болезнью: Сб. тр. VIII Всеросс. Съезда анестезиологов-реаниматологов –Эндотоксикоз и экстракорпоральные ме-

тоды детоксикации в интенсивной терапии. –Москва, 2003, 12-15 с.

Меметов Ф.Ю., Туйджанов Х.Х., Абдурахманов Д.Ф. Лактофлор при химиолучевой терапии больных со злокачественными новообразованиями //Сб. науч. тр. РОНЦ «Проблемы онкологии». Вып. 1, Ташкент, 2002, 84-89 с.

Миронова В.Н., Холодова Ю.Д., Скачкова Т.Ф. и др. Гипохолестеринемический эффект фитостероидов при экспериментальной гиперхолестеринемии у крыс //Вопросы медицинской химии, 1982, №3, 101-105 с.

Михайлова А.А. Миелопептиды - новая группа регуляторных пептидов //Иммунология, 1999, № 4, 49-52 с.

Михайлова А.А. Миелопептиды и иммунный статус /Тез. докл. Объединенного научного форума. – Екатеринбург, 2004, 256.

Михеев А.В., Трушин С.Н. Влияние фитостероидов на показатели неспецифической резистентности организма у больных с нагноительными заболеваниями легких и плевры //Современные наукоемкие технологии, 2006, № 2, 94-96 с.

Мицура В. М., Жаворонок С. В., Красавцев Е. Л. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С при интерферонотерапии и комбинированной терапии альфа-интерфероном и ронколейкином // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2003, №2, 98-101 с.

Молотковская И.М., Зеленова Н.А., Михайлова А.А. Роль кальциевого транспорта в механизме иммунорегуляторного эффекта миелопида 1 // Иммунология, 1998, №1, 30-33 с.

Молчанов О.Е., Карелин М.И., Жаринов Г.М. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина 2 в онкологии //Цитокины и воспаление, 2002, Т.1, №3, 38-47 с.

Морозов В. Г., Долгий О. Д. Влияние пептидов тимуса и костного мозга на систему иммунитета при ожоговом стрессе: Сб. тез. докл. Всесоюз. конф. Стресс и иммунитет.- Ростов-на-Дону, 1989, 185 с.

Москалец О.В. Особенности иммунного и симпатoadrenalового статусов у больных соматоневрозами / Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Москва, 1994, 123 с.

Мухамеджанова Д.К. Опыт применения иммуномодулина и экдистена при лечении недоношенных детей с сепсисом //Фармацевтический журнал. №2, Ташкент, 2004 а, 62-63 с.

Мухамеджанова Д.К. Эффективность применения отечественного препарата экдистен в комплексной терапии перинатального сепсиса //Материалы республиканской научно-практической конференции, Ташкент, 2004 б, 106-109 с.

Муханов О.А., Нечаева Н.П., Авдейчик Н.В. Клиническая эффективность комплексных гомеопатических препаратов при вторичной иммунологической недостаточности у спортсменов //Int. J. Immunorehabil, 2002, Т.4, №2, 245-246 с.

Назаров В. Е., Москалев А. В., Ермолаев И. А. Иммунотерапия, осложненной дуоденальной язвы с применением ронколейкина. Сб. тр. Симп. «Ронколейкин-рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицичных состояний». – Санкт-Петербург, 2000, 40-46 с.

Найхин А.Н., Баранцева И.Б. Локальный иммунный ответ к вирусам гриппа в назоассоциированной лимфоидной ткани //Медицинская иммунология. - 2004.- Т.6, № 6. – С. 487-492.

Немирович-Данченко Е.А. Иммуномодулирующие эффекты действия пролактина у животных при стрессе / Автореф. дис. ... канд. биол. наук – Спб. 2003, 132 с.

Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Безбородова О.А. и др. Апробация и оценка эффективности применения БАД "антиоксифит" у онкологических больных //Российский онкологический журнал, 2004, №3, 40-45 с.

Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Чудилова Г.А. Влияние миелопептидов (in vitro) на функционирование нейтрофильных гранулоцитов добровольцев, перенесших психоэмоциональный стресс //Аллергология и иммунология. - 2005. - Т.5, №2, 317-322 с.

Нигманов Ф.Т. Иммуномодулирующие свойства гликоразмулина и его исходных компонентов / Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Ташкент, 2010, 20 с.

Новиков Д.К., Новикова Н.Д., Новиков П.Д. Иммунодефицитные болезни: адресная иммунокорректирующая терапия //Тез. докл. объединенного научного форума. – Екатеринбург, 2004, 211 с.

Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новикова В.И. Характеристика иммунофармакотерапевтических препаратов //Иммунопатология. Аллергология. Иммунология, 2002, № 4, 7-27 с.

Новикова А. В., Климанская Е. В. Особенности местной иммунной реакции при пилородуоденальных эрозиях: Сб. науч. тр. – Новгород, 1994, 74-77 с.

Носаль К.И., Носаль К.К. Опыт изучения методики и рецептуры Носаля И.М. при проведении иммунокорректирующего реабилитационного курса фитотерапии детей, подверженных частым респираторным заболеваниям с тенденцией к хронизации данных процессов // Практическая фитотерапия, 2007, №1. 8-17 с.

Оводов Ю.С., Головченко В.В., Гюнтер Е.А., Попов С.В. Пектиновые вещества растений Европейского Севера России. – Екатеринбург: УрО РАН, 2009, 112 с.

Олимов Н.К. Разработка технологии таблетированной формы чесночного порошка с целью издания иммуномодуляторов // Тез.докладов Российского национального конгресса: Человек и лекарство, 2005, 690 с.

Осинская Л.Ф., Саад Л.М., Холодова Ю.Д. Антирадикальные свойства и антиоксидантная активность экдистерона //Украинский биохимический журнал, 1992, Т.64, 114-117 с.

Пандей Д. Н.Влияние иммунных сдвигов на повреждение защитного слизистого барьера гастродуоденальной зоны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и их коррекция: Дисс. ... канд. мед. наук.- Харьков, 1992, 212 с.

Педь В. И. Состояние иммунного статуса и его коррекция при хронических заболеваниях кишечника: (Хрон. энтерите, хрон. колите, неспециф. язв. колите) / Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Ленинград, 1989, 130 с.

Переслегина И. А., Ипатов Ю. П., Маянская И. Б. Современная иммунология и метаболические аспекты гастроэнтерологических заболеваний у детей //Педиатрия, 1997, №1, 22-25 с.

Петров В.Н., Цыба А.Ф., Каплан М.А. и др. Влияние галавита на уровень хемилюминесцентной активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных // Международный медицинский журнал, 2001, №5, 417-420 с.

Петров Р. В., Хаитов Р. М., Манько В. М., Кожина Е. В. Методические материалы по экспериментальному (фармакологи-



ческому) и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств.-М., 1984, 37 с.

Петров Р.В., Михайлова А.А. Взаимодействие клеток в иммунном ответе. Кооперация на уровне зрелых антителпродуцентов //Цитология, 1975, Т.15, №6, 766-773 с.

Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011, 608 с.

Петров Р.В., Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуногенетика и искусственные антигены. –М.: Медицина, 1983, 253 с.

Пешко А. В. Взаимосвязь нарушений иммунитета и репаративных процессов у больных неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника и их коррекция Т-активинном / Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Киев, 2000, 20 с.

Плотников М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С. и др. Влияние экстракта левзеи сафлоровидной на реологические свойства крови у крыс с артериальной гипертензией //Экспериментальная и клиническая фармакология, 2001, Т.64, №6, 45-47 с.

Плотников М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С. и др. Гемореологическая активность экстрактов из надземной части *Lychnis chalcedonica* L. и *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Ijjin при экспериментальном инфаркте миокарда // Растительные ресурсы, 1999, Т.35, №1, 103-107 с.

Плотников М.Б., Зибарева Л.Н., Васильев А.С. и др. Гемореологическая активность экидистерона и различных фракций экстракта *Lychnis chalcedonica* L. in vitro // Растительные ресурсы. - 2000, Т. 36, № 3, 91-94 с.

Попович А.М., Карелин М.И., Смирнов М.Н. Иммунотерапия ронколейкином в онкологии // Сб. тр. симп. «Ронколейкин-рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний». – Спб., 2000, 8-12 с.

Португалов С.Н., Панюшкин В.В., Абрамова Т.Ф. Сравнение анаболизирующего действия недопинговых препаратов растительного происхождения: экидистена, леветона и "Прайм плас" //Теория и практика физической культуры, 1996, №9, 47-49 с.

Примкулов А.Ж. Влияние экстракта из почек кур и селезенки овец на Т-супрессоры и розеткообразующие клетки у мышей-опухоленосителей //Журнал «Аллергология и иммунология». Ма-



тер. II съезда иммунологов и аллергологов СНГ. Т.1, №2, – Сочн, 2000, 168 с.

Примкулов А.Ж., Батырбеков А.А., Мадалиходжаев Р.С. и др. Стимуляция функций иммунцитов у больных онкопатологией с помощью тканевых экстрактов //Сборник тез. докл. I-го Конгресса онкологов Республики Молдова, 2000 а, 263 с.

Примкулов А.Ж., Мадалиходжаев Р.С., Батырбеков А.А. Стимуляция кооперации Т- и В-лимфоцитов и пролиферации стволовых клеток у мышей-опухоленосителей экстрактами из почек кур и селезенки овец //Медицинский журнал Узбекистана, 2000 б, №1-2, 120-121 с.

Прокопенко Л.Г., Конопля А.И., Ласкова И.Л. и др. Эритроциты и метаболическая иммуномодуляция. –Курск, 1995.

Прокопенко Л.Г., Конопля Е.Н., Ласкова И.Л. и др. Метаболическая коррекция токсических и лекарственных иммунопатий. – Курск, 1997.

Пулатова Т.П. Доривор усимликлар хом-ашёсидан тайёрланадиган дори воситалар ишлатилишининг хозирги ҳолати ва истиқболли //Фармацевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2005, №3, 6-14 с.

Пунегова Н.В. Фармакологические свойства экидистеронсодержащей субстанции «Экидистерон-80», полученной из серпухи венценосной (*Serratula coronate L.*) / Автореф. дис. ... канд.фарм.наук. –Пятигорск, 2009, 21 с.

Пчеленко Л.Д., Метелкина Л.Г., Володина С.О. Адаптогенный эффект экидистеронд содержащей фракции *Serratula coronata L.* //Химия растительного сырья, 2002, №1, 69-80 с.

Рамазанов Н.Ш. Экидистерноды растений родов *Silene*, *Rhaponiticum* и *Ajuga* / Автореф. дис. ... докт. хим.наук. -Ташкент, 2007, 49 с.

Регистр лекарственных средств России РСЛ энциклопедия лекарств / Гл.ред. Г.Л. Вышковский. Вып.23, – М.: ВЕДАНАТ, 2014, 449 с.

Репина Е.Н. Функциональное состояние лейкоцитов крови лабораторных животных при экспериментальной анемии и влиянии фитоэкидистерондов *Serratula coronate L.* / Автореф. дис. ... канд.биол.наук.- Ярославль, 2007, 23 с.

Реутова Е.А. Морфологические исследования влияния полирибомата на органы гомеостатического обеспечения / Автореф. дис. ... канд. вет. наук. - Новосибирск, 2001, 151 с.

Ризопулу А.П., Гариб Ф.Ю., Кахаров Б.А. Влияние иммуномодулина (пептидов из фетального тимуса) на пролиферативный ответ Т-лимфоцитов и цитотоксическую активность натуральных киллеров в системе *in vitro* // Медицинская иммунология, 2004, Т.6, №6, 507-514 с.

Романов А.Н. Применение фитоэкдистероидов в комплексном лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией язвы / Автореф. дис. ... канд. фарм. наука. - Рязань, 2005, 22 с.

Саатов З. Экдистерониды растений сем. *Caryophyllaceae*, *Labiatae* и *Compositae* / Автореф. дис. ... докт. хим. наук. - Ташкент, 1993, 36 с.

Саатов З., Горовиц М.Б., Абдуллаев Н.Д. и др. Фитоэкдистерониды растений рода *Silene* VIII. 2-Дезоксиэкдистерон -3-ацетат из *Silene praemixta* // Химия природ. соедин, 1985, №1, 60-62 с.

Саатов З., Усманов Б.З., Абубакиров Н.К. Фитоэкдизоны *Silene praemixta*. I. Силеностерон // Химия природных соединений, 1979, №6, 793-797 с.

Салиева Л.М., Аминов С.Н. Компонентный состав природного биостимулятора мумиё, получение его лекарственных форм и разработка методов анализа // Химия растительных веществ, 2001, №2, 72-73 с.

Сейфулла Р.Д. Научно-методические рекомендации о применении новых комбинированных адаптогенов растительного происхождения в спортивной медицине // Методические рекомендации. - М.: ВНИИФК, 1998, 28 с.

Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г. Лекарства и БАД в спорте: Практическое руководство для спортивных врачей, тренеров и спортсменов. - М.: Литература. 2003, 320 с.

Семочкин С.В. Иммунокоррекция препаратами тимуса после экспериментальной ожоговой травмы / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Курск, 1999, 22 с.

Сепиашвили Р.И. Иммуномодулирующие препараты в клинической практике: Классификация, основные принципы и методы

применения, показания и противопоказания // Аллергология и иммунология, 2015- Т.16, №2, 189-195 с.

Сепиашвили Р.И. Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы //Аллергология и иммунология. - 2001, №1, 39-45 с.

Сергеев А.Ю., Земсков В.М., Иванов О.Л. Синдром APESCED: новый иммунологический феномен. // Современная микология в России: Тез.докл. I съезда микологов России. - Москва, 2002, 340-341 с.

Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Защита макроорганизма при кандидозе и возможности иммунокоррекции. //Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Т.1. – М., 2000, 308-328 с.

Сетдинов Н.Х. Иммуномодуляторы в комплексной терапии иммунокомпроментированных пациентов / Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2002, 303 с.

Сидорова Ю.С., Зорин С.Н. Влияние внутрижелудочного введения фитозкдистероидов на некоторые показатели гормонального статуса крыс линии «Вистар» // «Вопросы питания», 2013, Т. 82, №4, 22–26 с.

Скосырева О.В., Аскарлов У.А., Сыров В.Н., Михайлов В.А. Новое анаболическое средство растительного происхождения в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Информационное сообщение №517. –Ташкент, 1992, 8 с.

Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология //Руководство для врачей. –М.: Медицинское информационное агентство, 2000, 976 с.

Стрелков Л.А., Михайлова А.А. Миелопиды как противоопухолевые агенты //Иммунология, 1998, №5, 31-33 с.

Стручко Г.М., Москвичев Е.В., Меркулова Л.М. и др. Морфологическая картина и иммуногистохимический фенотип тимуса после введения полиоксидония // Иммунология, 2014, №5, 260-264 с.

Султанов С.А., Нигматуллаев А.М., Эшмирзаева Н.Э., Шахидоятов Х.М. Доривор ўсимликларни янги тупроқиклим шароитига кўниктириш // Ўсимликлар интродукцияси: муаммолари ва истиқболлари (Республика илмий-амалий конференция материаллари). –Хива, 2003, 87-89 б.

Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Абрамов А.Ю. Влияние фитостероидов на концентрацию калия, натрия, кальция и активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  АТФаз в некоторых органах высших животных // Вестник «ТИНБО» (Ташкент), 2013, №1, 189-194 с.

Сыров В.Н. К механизму анаболического действия фитостероидов в организме млекопитающих // Биологические науки, 1984, №11, 16-20 с.

Сыров В.Н. Медикаментозные средства и биологически активные добавки на основе фитостероидов (новые подходы к фармакоррекции нарушенных метаболических процессов в организме). Химия и медицина, ОРХИМЕД- 2009: Тезисы докладов VII Всероссийской конференции. – Уфа: Гилем, 2009, 24 с.

Сыров В.Н. Сравнительное изучение анаболической активности фитостероидов и стераноидов в эксперименте // Химико-фармацевтический журнал, 2000, №4, 31-34 с.

Сыров В.Н. Фармакологическое исследование фитостероидов растений родов *Rhaponticum*, *Silene* и *Ajuga* / Автореф. дис. ... док.мед.наук. – Ташкент, 1996, 36 с.

Сыров В.Н. Фитостероиды: биологические эффекты в организме высших животных и перспективы использования в медицине // Эксперим. и клин.фармакол., 1994, Т.57, № 5, 61-66 с.

Сыров В.Н., Батырбеков А.А., Киличева Г.Х. Иммуномодулирующие свойства флавоноидов из флоры Среднеазиатского региона. – Ташкент, 2011 б., 91 с.

Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Эгамова Ф.Р. и др. Стресс-протекторные свойства фитостероидов. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2014, -Т.77, №7, 35-38 с.

Сыров В.Н., Насирова С.С., Хушбактова З.А. Результаты экспериментального изучения фитостероидов в качестве стимуляторов эритропоэза у лабораторных животных // Экспериментальная и клинической фармакологии, 1997, №3, 41-44 с.

Сыров В.Н., Саатов З., Сагдуллаев Ш.Ш. и др. Зависимость структура-анаболическое действие фитостероидов, выделенных из растений Центральноазиатского региона // Химико-фармацевтический журнал, 2001, № 12, 23-27 с.

Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Джахангирова М.А., Шарипов А.К. Эндостероидсодержащие препараты и дозированные физи-

ческие нагрузки в подготовке спортсменов. – Ташкент: Лидер Пресс, 2011а, 250 с.

Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Комарин А.С. и др. Экспериментально-клиническая оценка эффективного применения экдистена при лечении гепатита. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2004, № 5, 56-59 с.

Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Влияние фитостероидов и бемитила на функциональные, метаболические и иммунобиологические показатели работоспособности в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2008, Т.71, №5, 40-43 с.

Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Сравнительная оценка влияния экдистена и кавергала на процесс адаптации к прерывистому действию высотной гипоксии // Узбекский биологический журнал, 2009, №3, 11-14 с.

Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. и др. Сравнительное изучение регулирующего влияния экдистероидов и ретаболила на белоксинтезирующие процессы в организме высших животных // Теоретическая и практическая экология. (Россия), 2012, №1, 13-17 с.

Сыров В.Н., Юлдашева Н.Х., Эгамова Ф.Р. и др. Оценка гипогликемического действия фитостероидов // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2012, Т.75, №5, 28-31 с.

Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Вдовина Т.В. и др. Клинические и иммуномодулирующие влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа –2 //Иммунология, 2008, Т.29, №1, 44-50 с.

Тетерева Е.К., Чумакова Е.А., Плаван В.В. Влияние миелопептидов МП-1, МП-3 на пролиферативный ответ лимфоцитов часто болеющих детей острыми респираторными инфекциями: Тез.докл. II Российской конф. по иммунотерапии и иммунореабилитации. //Аллергология и иммунология, 2005, Т.6, № 2, 195 с.

Тимофеев Н.П. Исследования по экдистероидам: Использование в медицине; интернет-ресурсы, источники и биологическая активность //Биомедицинская химия, 2004, 50 (Прил. 1), 133-152 с.

Тимофеев Н.П. Левзея сафлоровидная: проблемы интродукции и перспективы использования в качестве биологически активных добавок //Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Сб. науч. Трудов, -М.: РАЕН, 2001, №5, 108-134 с.

Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения экдистерондов. Часть I. Ponasterone и muristerone //Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Сб. науч. трудов. №9 - М.: РАЕН, 2003, 64-86 с.

Тимофеев Н.П. Фитоэкдистероиды: фармакологическое использование и активность (Обзор) // Медицинские науки, 2005, Т.4, №10, 26-66 с.

Титов Л.П., Шабан Ж.Г., Картель А.И. Использование продигнозана и Т-активина в лечении больных с хроническими клебсиеллезами //Журнал микробиологии, 2001, №5, 46-49 с.

Тодоров И.Н., Митрохин Ю.И., Ефремова О.И. и др. Влияние экдистерона на биосинтез белков и нуклеиновых кислот в органах мышцей //Химико-фармацевтический журнал, 2000, Т.34, №9, 3-5 с.

Тодоров И.Н., Митрохин Ю.И., Ефремова О.И. и др. Действие экстрактов левзеи сафлоровидной на биосинтез РНК и белков в органах мыши //Химико-фармацевтический журнал, 2000, Т.34, №9, 24-26 с.

Толстикова Г.А., Горяев М.И. Глицирретовая кислота. (Химия и фармакология). – Алма-Ата: «Наука». Казахской ССР, 1966, 95 с.

Турсунов Б. С., Туйчиев Д. А., Салихбаев Б. С. Нарушения иммунного статуса при ожоговой болезни: Сб. тез. докл. 1-го Республиканского съезда иммунологов и аллергологов Узбекистана, 1991, 22-23 с.

Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммунотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты //Аллергология и иммунология, 2004, Т.5, №2, 289-299 с.

Усманов Б.З., Горовиц М.Б., Абубакиров Н.К. Фитоэкдизоны *Ajuga turkestanica* III. Строение туркестерона // Химия природных соединений, 1975, №4, 466-470 с.



Утешев Б.С., Ласкова И.Л., Эссенциале как индуктор иммуномодулирующих свойств у эритроцитов // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1993, Т.56, № 3, 39-42 с.

Фархутдинова Л. М. Комплексная оценка иммунного статуса при язвенной болезни желудка и его коррекция препаратом человеческого иммуноглобулина /Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Уфа, 1999, 23 с.

Фаязов А.Д. Изменения показателей иммунитета при ожоговой болезни /Тез. междунар. науч. конф. «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии».- Журнал теоретической и клинической медицины. № 4. – Ташкент, 2005, 128 – 129 с.

Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунологические механизмы аллергических реакций // Общая аллергология, Т.1 / Под ред. Г.Б.Федосеева.- С.Петербург: Нордмед-Издат, 2001, 169-381 с.

Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. - Спб: Наука, 2001, Т.3; Т.4; Т.5, 390 с.

Хабибуллаев Б.Б. Коррекция вторичных иммунодефицитов хитозаном и его металлокомплексами/ Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. –Ташкент, 2005, 20 с.

Хавинсон В.Х., Кветной И.М. Пептидные биорегуляторы ингибируют апоптоз //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2000, Т.130, 657-659 с.

Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидоэргическая регуляция гомеостаза //Успехи современной биологии, 2002, Т.122, №2, 190-203 с.

Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. Молекулярно-генетическая база применения пептидных биорегуляторов для коррекции патологии иммунной системы // Тез.докл. Международного научного форума «Иммунитет и аллергия: взгляд в будущее». // Аллергия и иммунология, №4. – Москва, 2015, 289-290 с.

Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции //Иммунология, 2000, № 1, 61-64 с.

Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, динамика, лечение //Иммунология, 1999, №1, 14-17 с.

Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение //Иммунология, 2003, № 4, 196-202 с.

Хантов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полноксидония //Иммунология, 2005, Т.26, №4, 197 с.

Халматов Х.Х., Харламов И.А., Мавлянкулова З.И. Лекарственные растения Центральной Азии. -Ташкент, 1998, 296 с.

Хамидов Д.Х., Исламов Т.М., Салихов Р.С. и др. Иммуномодулирующие эффекты перорально введенных спиртовых растворов змеиных ядов //Журнал теоретической и клинической медицины, 2005, №1, 17-21 с.

Хасанова Д. Ю., Батырбеков А.А. Влияние почечного экстракта кур на иммуногенез у разных видов животных // Журнал теоретической и клинической медицины, 2000, №5, 52-55 с.

Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма //Клиническая медицина, 2000, Т.78, №7, 15-21 с.

Цыба А.Ф., Любина Л.В., Зяблицкий В.М. и др. Исследование эффективности влияния галавита на рост и метастазирование карциномы Льюиса //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1999, Т.127, № 2, 47-48 с.

Чердынцева Н.В., Симбирцев А.С., Кладиев А.А. Иммунологические показатели у больных раком молочной железы при включении в схему комбинированного лечения беталейкина // Медицинская иммунология, 2005, Т.7, № 1, 63-72 с.

Чередеев А.Н. Иммунная система и ее биологически активные продукты, используемые с лечебными целями // Медицинская помощь, 1996, №8, 29-32 с.

Чермных Н.С., Шимановский Н.Л., Шутко Г.В., Сыров В.Н. Действие метандростенола и экдистерона на физическую выносливость животных и обмен белков в скелетных мышцах // Фармакология и токсикология, 1988, №6, 57-60 с.

Чубарев В.Н., Рубцова Е.Р., Филатова Н.В. и др. Иммунотропное влияние настойки из биомассы культуры ткани клеток женьшеня и экстракта элеутерококка у мышей //Фармакология и токсикология, 1989, Т.52, № 2, 55-59 с.

Шамшонкова Т. П., Кудрявцева В. Е., Шелекетина И. И. и др. Роль некоторых звеньев иммунитета в состоянии кислотообразующей функции желудка у больных язвенной болезнью // Врачебное дело, 1992, №3, 35-37 с.

Шарапов М.Б. Острые вирусные гепатиты А, В, С, D, E в гиперэндемичном регионе // Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. – Ташкент, 2001, 32 с.

Шафер Н. П. Коррекция тактивинном иммунных нарушений у больных неспецифическим язвенным колитом // Клиническая медицина, 1993, №3, 45-47 с.

Шахмурова Г.А. О радиозащитных свойствах фитоэкдистероидов и циклоартановых гликозидов // Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. – Нукус, 2008, №1, 31-33 с.

Шахмурова Г.А., Абдувалиев А.А., Гильдисва М.С. и др. Изменение гистоморфологической структуры тимуса у мышей линии BALB/c при воздействии экдистеном // Вестник "ТИНБО" Ташкент, 2013, №1, 184-188 с.

Шахмурова Г.А., Джахангилова М.А., Батырбеков А.А., Сыров В.В. К оценке адаптогенного и иммуностропного действия суммы фитоэкдистероидов из *Silene viridiflora* // Доклады Академии наук Рuz, 2004, №5, 55-58 с.

Шахмурова Г.А., Мамадалиева Н.З., Жанибеков А.А., Сыров В.Н. Влияние суммарного экдистероидного препарата из *Silene viridiflora* на индуктивную и продуктивную фазу иммунного ответа // Доклады Академии наук Рuz, 2011, №3, 92-94 с.

Шахмурова Г.А., Сыров В.Н. Некоторые аспекты иммуностимулирующего действия аюстана в организме экспериментальных животных //Сборник материалов I Международной научно-практической конференции «Тенденции развития здравоохранения: методики, проблемы, достижения. - Новосибирск, 2012, 92-95 с.

Шахмурова Г.А., Хушбакова З.А., Сыров В.Н. К оценке гепатопротекторного и иммунокорригирующего действия суммы фитоэкдистероидов из *Silene viridiflora* у экспериментальных животных, пораженных тетрахлорметаном // Узбекский биологический журнал, 2010, № 5, 5-8 с.

Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Сыров В.Н. Влияние фитоэкдистероидов на систему глутатиона в печени крыс при острой гипоксии // Практическая фитотерапия, 2008, №3, 5-8 с.

Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Батырбеков А.А. Влияние суммарного экдистероидсодержащего препарата

из *Rhaponticum integrifolium* на некоторые иммунологические и гематологические показатели у экспериментальных животных //Вестник Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. №2. – Нукус. 2012, 48-49 с.

Шахмурова Г.А., Батырбеков А.А., Эгамова Ф.Р., и др. Экспериментальная оценка иммуностропного действия суммарных экистеронидсодержащих препаратов из *Silene brahuica* и *Ajuga turkestanica* // Иммунология, 2013, Т.34, №1, 24-27 с.

Шукуров С.И. Применение препарата Лактофлор в комплексном лечении обожженных /Тез. междунар. науч. конф. «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии». // Журнал теоретической и клинической медицины № 4. - Ташкент. – 2005, 133-134 с.

Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция. - Л.: Наука. 1990, 238 с.

Яковлева О.А. Морфологический анализ факторов иммунного воспаления при атерогенезе /Автореф. дис. ... канд. биол. наук - СПб., 2001, 158 с.

Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.Kh. Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rat //Mech. Aging Dev, 1998.- V.103.- P. 123-132.

Arion V.Y., Zimina I.V., Lopukhin Y.M. Contemporary views on the nature and clinical application of thymus preparations //Russio J. Immunol., 1997. - №2. - P. 157-166.

Axon A. T. Are all heliobacter equal? Mechanisms of gastroduodenal pathology and their clinical implications //Gut. – 1999. – V. 45, №1. – P. 11-14

Bandara B.M., Jayasinghe L., Karunaratne V. et al.Ecdysterone from stem of *Diploclisia glaucescens* //Phytochemistry. -1989. - V.28. - №4. - P.1073-1075.

Bathori M., Kalman A., Argay G. et al The analysis and crystallographic characterization of 20-hydroxyecdysone //Curr. Med. Chem. - 2000. - V.7, №12. - P.1305-1312.

Bathori M., Pongracz Z. Phytoecdysteroids - from isolation to their effects on humans //Curr. Med. Chem. - 2005. - V.12, №2. - P.153-172.

Batyrbekov A.A., Komarov P.G. Correction of immunodeficiency by preparation from hens kidneys for irradiated mice //Abstracts of the Inter. Cong. of Toxicology. - USA, 1995. - P. 71.

Bourne P.C., Whiting P., Dhadialla T.S. et al. Ecdysteroid 7,9(11)-dien-6-ones as potential photoaffinity labels for ecdysteroid binding proteins //Journal of Insect Science. 2002. - V.2, №11. - P.1-11.

Bukczynski J., Wen T., Wang C. et al. Enhancement of HIV-specific CD8 T cell responses by dual costimulation with CD80 and CD137L //J. Immunol. -2005.- V.175. - P. 6378-6389.

Bullard D.C., Hu X., Schoeb T.R. et al. Critical requirement of CD11b (Mac-1) on T cells and accessory cells for development of experimental autoimmune encephalomyelitis //J. Immunol.- 2005.- V.175. - P. 6327-6333.

Calder C. J., Nicholson L.B., Dick A.D. A selective role for the TNF p55 receptor in autocrine signaling following IFN- $\gamma$  stimulation in experimental autoimmune uveoretinitis //J. Immunol. - 2005.- V.175.- P. 6286-6293.

Carlson S. J., Yokoo H., Vanagunas A. Progression of gastritis to mono-clonal B-cell lymphoma with resolution and recurrence following era-dication of Helicobacter pylori //JAMA. -1996. - V. 275, P. 937-939.

Cavallo M.G., Rozzilli P., Thorpe R. Cytokines and autoimmunity //Clin. Exp. Immunol. - 1994. - V. 96, №1. - P. 1-7.

Chellat F., Grandjean-Laquerriere A., Le Naour R. Metalloproteinase and cytokine production by THP-1 macrophages following exposure to chitosan-DNA nanoparticles //Biomaterials. - 2005. - V.26, №9. - P. 961- 970.

Chen X. Y., Liu W. Z., Shi Y. et al. Helicobacter pylori associated gastric diseases lymphoid tissue hyperplasia in gastric antral mucosa //J. Clin. Pathol. - 2002. - V. 55, №2. - P. 133-137.

Cheung J., Smith D.F. Molecular chaperone interactions with steroid receptors: an update //Molecular Endocrinology. - 2000. - V.14, №7. - P.939-946.

Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems //Ann. Med. 1999. - 31. - Suppl. 2. - P. 34-39.

Davis I.D., An overview of cancer immunotherapy //Immunol. Cell. Biol. - 2000. - №78. - P. 179 - 195



Dinan L. Ecdysteroid structure-activity relationships //Studies in Natural Products Chemistry.- 2003. -V.29. - P.3-71.

Dinan L., Hormann R.E., Fujimoto T. An extensive ecdysteroid CoMFA //Journal of Computer-Aided Molecular Design. - 1999. - V. 13. - P.185-207.

Dinan L., Lafont R. Phytoecdysteroid occurrence, distribution, biosynthesis metabolism, mode of action and applications: developments from 2005 to 2015 // Фармацевтический бюллетень (Казахстан). – 2015. - №3-4. – С.9-38.

Dinan L., Savchenko T., Whiting P. On the distribution of phytoecdysteroids in plants //Celluar and Molecular Life Sci., 2001. - V.58, №8. - P.1121-1132.

Edwards M.J., Buchatska O., Ashton M. et al. Reciprocal immunomodulation in a schistosome and hepatotropic virus coinfection model //J. Immunol.- 2005.- V.175. – P. 6275-6285.

Fabian L., Argay G., Kalman A. et al. Crystal structures of ecdysteroids: the role of solvent molecules in hydrogen bonding and isostructurality //Acta Cryst. - 2002. - V.58, №4. - P.710-720.

Fang M., Sigal L.J. Antibodies and CD8<sup>+</sup> T cells are complementary and essential for natural resistance to a highly lethal cytopathic virus //J. Immunol.- 2005.- V.175.- P. 6829-6836.

Fayzieva Z., Khakimov Z. Influence of clycorazmulin on the parameters of carbohydrate metabolism in alloxane diabetes // Medical and health science Journal. 2012. –V.3. – P.3-8.

Gao R., Manjunatha K. R., Gopalakrishnakone P. A novel prothrombin activator from the venom of *Micropechis ikaheka*: isolation and characterization //Arch. Biochem. Biophys. - 2002. - V.408, №1. - P. 87-92.

Garib F.Ju., Muchamedyarova N.L., Turdiev U.A. Immunomodulin - a new prospective for medicine immunocorrecting remedy //Karadeniz Journal of medicine Sci. -1995. - V.8. - P. 220.

Gavilondo I.V., Larrik S.W., Borrebaeck C.A. Human antibodies therapy //Immunologist. - 2000. - №8. - P. 56-65.

Geis G. S., Stead H., Wallemark C. B. et al. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAJD in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, and interim report on prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions //J. Rheumatol. – 1991. – V. 18, Suppl. 28. –P. 11-14.



Gerloni M., Castiglioni P., Zanetti M. The Cooperation between two CD4 T cells induces tumor protective immunity in MUC.1 transgenic mice // *J. Immunol.* - 2005. - V.175, P. 6551-6559.

Gorelick-Feldman J., Maclean D., Ilic N. et al. Phytocecdysteroids increase protein synthesis skeletal muscle cell // *J. Agric. Food Chem.* - 2008. - V.56, №10. - P3532-3537.

Goya R. G., Bolognani F. Homeostasis, thymic hormones and aging // *Gerontology.* - 1999. - V.45, P. 174-178.

Harmatha J., Budesinsky M., Vokac K. Photochemical transformation of 20-hydroxyecdysone: production of monomeric and dimeric ecdysteroid analogues // *Steroids.* - 2002 a. - V.67, P.127-135.

Harmatha J., Dinan L., Lafont R. Biological activities of a specific ecdysteroid dimer and of selected monomeric structural analogues in the B(II) bioassay // *Insect Biochem Mol Biol.* - 2002 б. - V.32, №2. - P.181-185.

Huang H., Yuan Q., Yang X. Preparation and characterization of metal-chitosan nanocomposites // *Colloids Surf. Biointerfaces.* - 2004. - V.39, №1-2. - P. 31-37.

Ito M., Hamako J., Sakurai Y. Complete amino acid sequence of kao-uthiagin, a novel cobra venom metalloproteinase with two disintegrin-like sequences // *Biochemistry.* - 2001. - V.40, №14. - P. 4503-4511.

Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque Formation in agar by single antibody producing cells // *Science.* - 1963. - V.140, P. 405-407.

Joshi P.C., Applewhite L., Ritzenthaler J.D. et al. Chronic ethanol ingestion in rats decreases granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression and downstream signaling in the alveolar macrophage // *J. Immunol.* - 2005. - V.175, P. 6837-6845.

Kang I. C., Kim D. S., Jang Y. et al. Suppressive mechanism of salmosin, a novel disintegrin in B 16 melanoma cell metastasis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* // 2000. - V.275, №1. - P. 169-173.

Khavinson V. Kh. Peptides and ageing // *Neuroendocrinology Letters, Special Issue.* - 2002. - 144 p.

Kholodova Iu.D., Tugai V.A., Zimina V.P. Effect of vitamin D3 and 20-hydroxyecdysone on the content of ATP, creatine phosphate, carnosine and Ca<sup>2+</sup> in skeletal muscles // *Ukr. Biokhim. Zh.* - 1997. - V.69, №3. - P.3-9.

Khulusi S., Badve S., Patel P. et al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid, and ulceration // *Gastroenterology*. - 1996. - V. 110. - P. 452-45.

Kozlova T., Thummel C.S. Steroid regulation of postembryonic development and reproduction in *Drosophila* // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. - 2000. - V. 11, №7. - P. 276-280.

Krieg C., Han P., Stone R. et al. Functional analysis of B and T lymphocyte attenuator engagement on CD<sup>4+</sup> and CD<sup>8+</sup> T cells // *J. Immunol.* - 2005. - V. 175, P. 6420-6427

Labenz J., Gyenes E., Ruhl G. et al. Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer diseases: a prospective, randomized, and controlled study // *Gut*. - 1993. - V. 34, №1. - P. 167-170.

Lafont R. Recent progress in ecdysteroid pharmacology // *Теоретическая и прикладная экология*. - 2012. - №1. - С. 6-12.

Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids in mammals including humans: an up-date // *Journal of Insect Science*. - 2003. - V. 3, №7. - P. 30-35.

Logan R., Gummatt P., Hegarty B. et al. Clarithromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori* (letter) // *Lancet*. - 1992. - V. 340. - P. 239.

Martin M.P., Gao X., Lee J.H. et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS // *Nat. Genet.* - 2002. - V. 31, P. 429-434.

Martin M.P., Nelson G., Lee J.H. et al. Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles // *J. Immunol.* - 2002 a. - V. 169, P. 2818-2822.

Memetov F.Y. et al. Lacto-FAP in immunocorrection of malignant tumours // *Inter. Journal of Immunoreab.* - 1994. - №1. - P. 233.

Murdoch C., Muthana M., Claire E. Lewis hypoxia regulates macrophage functions in inflammation // *J. Immunol.* - 2005. - V. 175, P. 6257-6263

Nishimoto N., Shiobara Y., Inoue S.S. et al. Three ecdysteroid glycosides from *Pfaffia iresinoides* // *Phytochemistry*. - 1988. - V. 27, P. 1665-1668.

Ravi M., Hopfinger A.J., Horman R.E. et al. 4D-QSAR analysis of a set of ecdysteroids and a comparison to CoMFA modeling // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* - 2001. - V.41, P.1587-1604.

Rees H.H. Ecdysteroid biosynthesis and inactivation in relation to function // *Europ. J. Entomol.* - 1995. - V.92, №1. - P.9-39.

Roggero E., Zucca E., Pinotti G. et al. Eradication of infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue // *Amer. Inter. Med.* - 1995. - V.122, P. 767-769

Sanchez-Merino V., Nie S., Luzuriaga K. HIV-1-specific CD8<sup>+</sup> T cell responses and viral evolution in women and infants // *J. Immunol.* - 2005. - V.175, P. 6976-6986.

Scrimin F., Rustja S., Radfflo O. et al. Vnlvar lichen sclerosis: an immunologic study // *Obstet. Gynecol.* - 2000. - V.95, №1. - P.147-150.

Selye H. A. Syndrome produced by diverse nocious agents // *Nature.* - 1936. - №3479. - P.32.

Sigala S., Botticini I., Paez Pereda M. et al. Suppression of telomerase, reexpression of KA11, and abrogation of tumorigenicity by nerve growth factor in prostate cancer cell lines // *Clin. Cancer Res.* - 1999. - V.5, P. 1211-1218.

Slama. K., Lafont R. Insect hormones - ecdysteroids: their presence and actions in vertebrates (Reviw) // *Eur. J. Entomol.* - 1995. - V. 92, P.355-377.

Son Y.J., Jang J.S., Cho Y.W. Biodistribution and anti-tumor efficacy of doxorubicin loaded glycol-chitosan nanoaggregates by EPR effect // *J. Control. Release.* - 2003. - V.91, №1-2. - P. 135-145.

Su S. B., Silver P.B., Grajewski R.S. et al. Essential role of the MyD88 pathway, but nonessential roles of TLRs 2, 4, and 9, in the adjuvant effect promoting Th1-mediated autoimmunity // *J. Immunol.* - 2005. - V.175, P. 6303-6310.

Suzuki F., Nanki T., Imai T. et al. Inhibition of CX3CL1 (Fractalkine) improves experimental autoimmune myositis in SJL/J mice // *J. Immunol.* - 2005. - V.175, P. 6987-6996.

Svensson A., Kaim J., Mallard C. et al. Neurokinin 1 receptor signaling affects the local innate immune defense against genital herpes virus infection // *J. Immunol.* - 2005. - V.175, P. 6802-6811.

Takahashi H., Nishimoto N. Antidiabetic agents containing ecdysterone or inokosterone // *J. Patent.* - 1992. - №4- P.125-135.

Till J.T., McCulloch E.A. Early repair processes in marrow cells irradiated and proliferating in vivo //Radiat. Res. - 1963. - V.18, P. 96-105.

Trenin S., Volodin V.V. 20-hydroxyecdysone as a human lymphocyte and neutrophil modulator: in vitro evaluation //Archives of Insect Biochemistry and Physiology. - 1999. - V.41, P.156-161.

Uchiyama M., Yoshida T. Effect of ecdysterone on carbohydrate and lipid metabolism //Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophylly. Berlin: Springer-Verlag, 1974. - P.401-416.

Voigt B., Whiting P., Dinan L. The ecdysteroid agonist/antagonist and brassinosteroid-like activities of synthetic brassinosteroid/ecdysteroid hybrid molecules //Cellular and Molecular Life Sciences. - 2001. - V.58, №8. - P.1133-1140.

Volodin V., Chadin I., Whiting P. et al. Screening plants of European North-East Russia for ecdysteroids //Biochemical Systematics and Ecology. - 2002. - V.30, №6. - P.525-578.

Wang S., Ayer S., Segraves W.A. et al. Molecular determinants of differential ligand sensitivities of insect ecdysteroid receptors //Mol. Cell. Biol. - 2000. - V.20, P. 3870-3879.

Yeh C. H., Peng H. C., Yang R. S. et al. Rhodostomin, a snake venom disintegrin, inhibits angiogenesis elicited by fibroblast growth factor and suppresses tumor growth by a selective  $\alpha_v\beta_3$  blockade of endothelial cells //Mol. Pharm. -2001.- V.59, P. 1333-1342.

Zhou J., Shen X., Huang J. et al. Telomere length of transferred lymphocytes correlates with in vivo persistence and tumor regression in melanoma patients receiving cell transfer therapy //J. Immunol.- 2005.- V.175, P. 7046-7052.

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АИ	-	Апоптотический индекс
АОК	-	Антителообразующие клетки
ВИДС	-	Вторичное иммунодефицитное состояние
ИП	-	Индекс пролиферации
ИС	-	Индекс стимуляции
КСФ	-	Колониестимулирующий фактор
МДА	-	Малоновый диальдегид
МИ	-	Митотический индекс
МФ	-	Макрофаги
СЭП	-	Суммарный эрдистерондный препарат
ФРСК	-	Фактор роста стволовых клеток
ФЭ	-	Фитозкдистероиды
ЩФ	-	Щелочная фосфатаза
ЭБ	-	Эритроциты барана
ЭЛ	-	Эритроциты лошади
ЯБДК	-	Язвенная болезнь двенадцатиперсной кишки
ЯСКС	-	Ядросодержащие клетки селезенки

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА И ПРИНЦИПЫ ЕГО ФАРМОКОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЯХ.....	6
1.1. Иммуномодуляторы. Показания к применению.....	16
1.2. Иммуномодуляторы животного происхождения.....	26
1.3. Иммуномодуляторы растительной природы.....	32
1.4. Синтетические иммуномодуляторы .....	36
1.5. Цитокиновые иммуномодуляторы.....	41
1.6. Фитоэкдистеронды как потенциальные иммуномодулирующие средства.....	42
ГЛАВА II. ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ НА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ РАЗНЫХ ВИДОВ.....	46
2.1. Влияние фитоэкдистерондов на процесс образования антителообразующих клеток в селезенке в ответ на антигенное воздействие .....	47
2.1.1. Опыты на мышах.....	47
2.1.2. Опыты на крысах.....	51
2.1.3. Опыты на хомяках.....	54
2.1.4. Опыты на цыплятах.....	56
2.1.5. Влияние фитоэкдистерондов на общее количество клеток в центральных и периферических органах иммунитета мышей.....	60
2.1.6. Влияние фитоэкдистерондов на эритропоэз, лейкопоэз и титр антител в крови мышей .....	62
2.2. Влияние фитоэкдистерондов на индуктивную и продуктивную фазы иммунного ответа.....	65
2.3. Влияние фитоэкдистерондов на конкуренцию антигенов в иммунном ответе.....	68
2.4. Влияние фитоэкдистерондов на пролиферацию кроветворных стволовых клеток.....	71
2.5. Изменения гистоморфологической структуры тимуса у мышей при воздействии экдистерона.....	73



ГЛАВА III. ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДАМИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ.....	78
3.1. Изучение эффективности фитозкдистероидов при иммобилизационном стрессе.....	79
3.2. Характеристика фитозкдистероидов как потенциальных иммуномодулирующих и актопротекторных средств при развитии явлений физического утомления .....	91
3.3. Иммуномодулирующая и радиопротекторная активность фитозкдистероидов при облучении животных в сублетальной дозе.....	101
3.4. Изменения в иммунологическом статусе животных под воздействием фитозкдистероидов соотносительно с выраженностью их гепатопротекторного действия.....	107
3.5. Иммуномодулирующая и антианемическая активность фитозкдистероидов при гемолитической анемии, вызванной фенилгидразином.....	117
Заключение.....	124
Использованная литература .....	141
Принятые сокращения .....	172

ШАХМУРОВА Г.А., СЫРОВ В.Н., БАТЫРБЕКОВ А.А.

# ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ

Ташкент – «Fan va texnologiya» – 2016

Редактор:	Кушербаева Ш.
Тех. редактор:	Холмухамсдов М.
Художник:	Азизов Д.
Корректор:	Хасанова Н.
Компьютерная вёрстка:	Рахматуллаева Н.

E-mail: [tipografiyasnt@mail.ru](mailto:tipografiyasnt@mail.ru) Тел: 245-57-63, 245-61-61.  
Изд.лиц. АІ№149, 14.08.09. Разрешено в печать: 23.06.2016.  
Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Гарнитура «Times New Roman».  
Офсетная печать. Усл. печ.л. 10,75. Изд. печ.л. 11,0.  
Тираж 500. Заказ № 108.

**Отпечатано в типографии  
«Fan va texnologiyalar Markazining bosmaxonasi».  
100066, г. Ташкент, ул. Алмазар, 171.**

**F**AN VA   
**T**EXNOLOGIYALAR

ISBN 978-9943-4684-7-4



9 789943 468474