

ФАРМАКОЛОГИЯ ТРЕКРЕЗАНА — НОВОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА И АДАПТОГЕНА

УДК 615.216.2:577.3:612.822.3

© П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, Е. В. Мокренко

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ,
Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

трекрезан; метапрот; полиоксидоний; механизмы действия; иммуномодуляторы; адаптогены; воспаление.

Резюме

Обзор посвящен анализу литературных и собственных экспериментальных данных по токсикологии и фармакологии трекрезана — нового синтетического иммуномодулятора и адаптогена. Приведены данные по острой и хронической токсичности трекрезана, а также фармакодинамическим эффектам трекрезана и молекулярным механизмам его действия. Особое внимание уделено исследованию адаптогенных, иммуностимулирующих и противовоспалительных свойств трекрезана (влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, интерферогенез). Специальный раздел описывает влияние трекрезана и комбинаций на его основе (с полиоксидонием, метапротом) на структурные, метаболические и иммунологические изменения в легких и лимфоцитах крови крыс при остром бронхолегочном воспалении, экспериментальном простатите и гингивите. В заключение приведена схема связи фармакодинамических эффектов трекрезана с его системными и молекулярными механизмами действия.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фармакология располагает достаточно большим арсеналом иммуномодулирующих средств, применяемых при различных видах патологии [31, 32]. К ним относятся препараты микробного происхождения (продигиозан, рибомунил, пирогенал, вакцина БЦЖ), пептидные иммуномодуляторы (тималин, тимоген, тимотропин, тимостимулин, т-активин, интерфероны), синтетические средства (левамизол, нестероидные анаболизаны, дибазол, трекрезан, полиоксидоний), препараты растительного происхождения (настойка эхиноцеи, иммунал, сироп корня солодки, сплат, настойки женьшеня, элеутерококка, золотого корня). Несмотря на востребованность препаратов микробного, животного и растительного происхождения, многие специалисты отдают предпочтение иммуномодуляторам относительно простого строения, полученным на основе химического син-

теза. Среди новых средств этой направленности можно выделить метапрот, полиоксидоний, трекрезан [2, 26, 45].

Новый отечественный препарат трекрезан — триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксисукусной кислоты — представляет собой высокоэффективное фармакологическое средство с адаптогенным и иммуностимулирующим действием. Препарат создан в Иркутском институте органической химии СО РАН, прошел доклинические и клинические испытания как адаптогенное средство и разрешен Фармакологическим комитетом МЗ РФ к широкому применению. В настоящее время выпускается ООО «Витанта» (Санкт-Петербург, Трекрезан оказывает стресспротекторное действие на моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, ускоряет репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора, обладает антиоксидантной активностью [25, 36, 37, 40, 43]. В то же время общий спектр фармакологической активности трекрезана, а также механизмы его действия на организм и, в частности, на иммунную систему, исследованы недостаточно и требуют уточнения [2, 6, 30]. Важно отметить, что для большинства фармакологических препаратов иммуномодулирующей направленности важны не только и не столько выраженность их иммуноактивирующего действия, сколько способность устранять иммунодефициты, формирующиеся при различных заболеваниях, прежде всего, воспалительных [27–29]. К таким состояниям относят острое бронхолегочное заболевание (пневмонию), которое занимает одно из ведущих мест среди всех видов легочной патологии в стационарах общего профиля и приобретает важное медико-социальное значение, обусловленное поражением активных в трудовом отношении лиц, а также значительным экономическим ущербом вследствие потери рабочего времени по нетрудоспособности. Особую угрозу при формировании бронхолегочной патологии представляют повторяющиеся эпизоды заболевания пневмонией, свидетельствующие о супрессии иммунного ответа и развитии вторичных иммунодефицитных состояний

[33]. Иммунопатогенетические механизмы развития острых бронхолегочных заболеваний требуют поиска новых эффективных средств коррекции нарушений иммунного статуса. Перспективными иммуномодуляторами с широкой фармакологической активностью являются новые отечественные препараты трекрезан и полиоксидоний [2, 19, 25]. В то же время сведений о применении данных средств при остром бронхолегочном воспалении сравнительно мало, а сведения об их метаболических и энергостабилизирующих свойствах в тканях легких и иммунокомпетентных клетках при пневмонии отсутствуют.

В настоящем обзоре приведены сведения о токсичности, фармакокинетических и фармакодинамических эффектах трекрезана, его молекулярных механизмах действия, включая изучение иммуностимулирующих и энергостабилизирующих свойств трекрезана и возможности их усиления при комбинированном использовании иммуномодуляторов.

ТОКСИКОЛОГИЯ ТРЕКРЕЗАНА

Токсикологические исследования предусматривали экспериментальную оценку острой, подострой и хронической токсичности в соответствии с требованиями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [23].

Острую токсичность (LD_{50}) определяли на беспородных мышах массой 18–22 г и крысах массой 180–200 г по методу В. Б. Прозоровского [42]. Подострую токсичность изучали у крыс массой 180–200 г при введении трекрезана внутрь ежедневно в дозах 1/10 и 1/20 от LD_{50} в течение 6 недель. Регистрировали изменения в поведении крыс по тесту «открытое поле» [35], гематологические и биохимические показатели крови, оценивали морфологические изменения в важнейших органах (мозг, сердце, печень, почки, легкие). Хроническую токсичность исследовали у кроликов породы «шиншилла» массой 2,5–3,0 кг при введении трекрезана внутрь (с кормом) ежедневно в терапевтической дозе 5 мг/кг в течение 6 месяцев и у беспородных собак массой 5,5–9,5 кг при введении трекрезана внутрь ежедневно в дозе 100 мг/кг в течение 3 месяцев. Регистрировали изменения в моче, гематологические и биохимические показатели крови [6].

Сводные данные по среднесмертельной дозе трекрезана (LD_{50}) для мышей и крыс представлены в табл. 1. Видно, что чувствительность к острому отравлению самцов и самок практически одинакова.

Исследования токсикологического действия трекрезана в терапевтической дозе 5 мг/кг в течение 6 мес выполнены на кроликах породы «шин-

■ Таблица 1. Летальные дозы (LD_{50}) трекрезана (мг/кг) у мышей и крыс

Способ введения	Мыши		Крысы	
	самки	самцы	самки	самцы
Перорально	3600 ± 320	3200 ± 210	6570 ± 150	6300 ± 220
Внутрибрюшинно	2500 ± 120	2000 ± 90	3900 ± 130	3700 ± 125

шилла». Трекрезан вводили животным с кормом ежедневно. Анализ гематологических и биохимических показателей крови опытной и контрольной групп животных не выявил существенных отличий между ними. Не отмечено значительной разницы между показаниями обеих групп и при микроскопическом анализе внутренних органов животных после 6-месячного применения трекрезана.

Изучение действия трекрезана на крысах при введении препарата в дозах 1/10 и 1/20 LD_{50} выполнено в условиях хронического эксперимента продолжительностью 6 недель, препарат вводили в желудок (подострая токсичность). Полученные данные указывают, что трекрезан оказывал незначительное влияние на поведенческие реакции крыс в «открытом поле», а также гематологические и биохимические показатели крови животных.

Кроме исследований на крысах, токсикологические исследования выполнены на собаках (самцах и самках) массой 5,5–9,5 кг. Препарат вводили внутрь в дозе 100 мг/кг ежедневно. В результате проведенных исследований установлено, что при 3-месячном введении в желудок в дозе 100 мг/кг трекрезан не влияет на общее состояние и поведение животных. В течение всего эксперимента собаки, получавшие трекрезан, не отличались от контрольных. Животные имели гладкий шерстный покров, сохраняли обычную двигательную активность, охотно поедали корм. В испытанной дозе препарат не влиял на динамику массы тела животных. При исследовании морфологического состава периферической крови собак, получавших трекрезан, не удалось выявить достоверных различий исследуемых показателей по сравнению с контролем. Однако показатели количества эритроцитов и уровня гемоглобина в крови животных опытной группы на протяжении всего эксперимента имели тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой. Изменения в лейкоцитарной формуле не найдены. Показатели функций печени, оцененные по активности аланин- и аспартаттрансаминаз, фруктозо-1,6-дифосфатаальдозазы, лактатдегидрогеназы и на основании бромсульфалеиновой пробы, макро- и микроскопические исследования внутренних органов также не выявили токсического эффекта трекрезана в этом эксперименте.

Таким образом, трекрезан является малотоксичным веществом с высоким индексом безопасности применения (IV класс безопасности).

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТРЕКРЕЗАНА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

Как уже отмечалось выше, фармакодинамические эффекты трекрезана сводятся, в основном, к следующим видам активности: 1) адаптогенная, 2) иммуностимулирующая, 3) энергостабилизирующая (антиастеническая), 4) противовоспалительная, 5) антиоксидантная, 6) антитоксическая.

АДАПТОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ТРЕКРЕЗАНА

Первоначально трекрезан исследовался и позиционировался как синтетический адаптоген [25]. Это основывалось на доклинических исследованиях препарата, в которых убедительно продемонстрировано наличие стресспротекторного действия на моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, ускорение репарации поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защиты внутренних органов от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора, наличие антиоксидантных свойств. Все это расценивалось как адаптогенное действие препарата [25, 36, 37].

Уместно упомянуть, что концепцию адаптогенов сформулировал проф. Н. В. Лазарев в 1958 г., в то время возглавлявший кафедру фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Точнее, он сформулировал концепцию о существовании особого состояния организма, характеризующегося повышенной резистентностью к действию очень многих повреждающих агентов (состояние неспецифически повышенной сопротивляемости). Н. В. Лазарев постулировал, что этого состояния можно добиться двумя путями: постепенно приучая организм к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды или однократным (курсовым) введением некоторых лекарственных препаратов. Последние Н. В. Лазарев назвал адаптогенами. Требования к адаптогенам в уточненном виде следующие [3, 38]: 1) адаптоген должен быть совершенно безвредным для организма, обладать большой широтой терапевтического действия, вызывать минимальные сдвиги в нормальных функциях организма или вовсе их не вызывать и проявлять свое адаптогенное действие только на соответствующем фоне; 2) действие адаптогена должно быть неспецифично в том смысле, что должна повышаться сопротивляемость к вредному влиянию весьма широкого набора факторов физической, химической и биологической природы; 3) действие адаптогена должно быть тем более выражено, чем более глубоки неблагоприятные сдвиги в организме; 4) адаптоген должен обладать нормализующим действием независимо от направленно-

сти предшествующих сдвигов. Этим требованиям на тот период удовлетворял ряд препаратов растительного и животного происхождения (настойка плодов лимонника, корня женьшеня), а также некоторые из синтетических препаратов, в частности производных бензимидазола (дибазол и аналоги). Позже список адаптогенов был расширен за счет включения как растительных и животных препаратов (экстракт левзеи, родиолы розовой, элеутерококка, настойка заманихи, аралии, стеркулии, экстракт из пантов марала пантокрин, из рогов сайгака сайтарин, рогов северного оленя рантарин), так и синтетических средств (метапрот) [39, 40]. По сути, в определенном смысле концепция адаптогенов предшествовала появлению современных представлений о ноотропах, психоэнергизаторах и актопротекторах, теоретическое развитие которых шло в сторону конкретизации отдельных положений концепции адаптогенов [34, 38].

Возвращаясь к трекрезану, необходимо отметить, что в большинстве случаев его фармакологические свойства укладываются в концепцию адаптогенов, за исключением не совсем понятного положения № 3 концепции, гласящего, что «действие адаптогена должно быть тем более выражено, чем более глубоки неблагоприятные сдвиги в организме». Представляется, что оно достаточно искусственно с точки зрения действия фармакологических агентов вообще.

В 2000-х гг. наибольшее внимание в изучении трекрезана было обращено на исследование его иммуностимулирующих свойств [13, 14, 36, 37]. Это послужило основанием квалифицировать препарат как иммуномодулятор (иммуностимулятор) [44]. Важно подчеркнуть, что иммуностимулирующие свойства трекрезана были выявлены на моделях вторичного иммунного дефицита, в основном на моделях воспаления, где были обнаружены также присущие препарату противовоспалительные, антиоксидантные и энергостабилизирующие свойства. Именно два последних и раскрывают механизмы действия трекрезана. Остановимся более подробно на этих эффектах и механизмах действия трекрезана.

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТРЕКРЕЗАНА

В качестве модели иммунодефицита была выбрана модель острого бронхолегочного воспаления на крысах. Воспаление моделировали введением в трахею 0,1 мл скипидара [15]. Сразу после операции и далее на протяжении 5 дней животным опытной группы внутрибрюшинно вводили изучаемые фармакологические препараты. На пятые сутки эксперимента животные подвергались декапи-

тации для забора материала для гистологических, биохимических и иммунологических исследований.

Для гистологических исследований тканей легких размером 1 × 1 см и толщиной 0,2 см фиксировали в растворе 10%-го нейтрального формалина, после чего проводили через автоматический универсальный аппарат для гистологической обработки и окраски тканей (АТ-4). Заливка осуществлялась в парафин, срезы делали на микротоме толщиной 5 мкм. Окраску осуществляли гематоксилином и эозином.

В биохимических методах исследований лимфоциты выделяли из цельной крови крыс в градиенте плотности фикол-уротраст. В работе использовалась взвесь лимфоцитов, содержащая 2×10^6 клеток в 1 мл при контроле на их жизнеспособность. Содержание молочной и пировиноградной кислот определяли в лимфоцитах крови и в 10%-м гомогенате ткани легкого, приготовленном на 6N хлорной кислоте, энзиматическим методом по E. Marbach и M. Weil [48] в модификации И. В. Зарубиной [11, 12]. Свободные адениннуклеотиды определяли с помощью восходящей тонкослойной хроматографии на пластинах «силуфол» и последующим сканированием на спектрофлуориметре MPF-4 «Hitachi» [7, 12]. Свободные адениловые нуклеотиды экстрагировали из лимфоцитов и 10%-х гомогенатов замороженной в жидком азоте ткани легкого, приготовленных на 6N хлорной кислоте. Стандарты нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ) фирмы Sigma (США) и исследуемые пробы наносили на пластины «силуфол» в виде пятен на расстоянии 15 мм от нижнего края в конечном объеме 10 мкл. Разделение нуклеотидов проводили в хроматографической камере, насыщенной парами растворителей диоксан-изопропанол-аммиак-вода в соотношении 4:2:1:4. После развития хроматограммы локализацию пятен нуклеотидов осуществляли УФ-облучением. Прямое фотометрирование в отраженном свете проводили на сканирующем устройстве флуориметра при длине волны 260 нм. Скорость сканирования составляла 30 мм/мин, направление сканирования — вдоль оси хроматограммы. Расчет содержания нуклеотидов проводили с учетом калибровочных кривых зависимости площадей пиков пятен от концентрации хроматографически чистых стандартов. Величину энергетического заряда адениловой системы рассчитывали по формуле: $АТФ + 0,5 \text{ АДФ} / АТФ + АДФ + АМФ$ [46].

Иммунологические исследования проводили, руководствуясь «Методическими материалами по экспериментальному (фармакологическому) и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств» [23].

Исследование клеточного звена иммунитета включало определение реакции торможения

миграции лейкоцитов (РТМЛ) с конканавалином А (Кон-А) и фитогемагглютинином (ФГА), характеризующей функциональное состояние Т-лимфоцитов. Состояние механизмов неспецифической защиты организма оценивали по уровню нейтрофильного фагоцитоза по отношению к микробной тест-культуре после их совместной инкубации [2, 47]. Определяли показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ), фагоцитарный показатель (ФП) — процент фагоцитов из числа сосчитанных нейтрофилов, фагоцитарное число (ФЧ) — среднее число микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом. Степень активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцита оценивали с помощью лизосомально-катионного теста (ЛКТ). Кислородзависимые антиинфекционные системы фагоцитов определяли в тесте восстановления нитросинего тетразолия, или НСТ-тесте [22].

В работе использовали иммуномодуляторы трекрезан, полиоксидоний и метапрот. В экспериментах все препараты вводили животным внутривентрально ежедневно на протяжении пяти дней в оптимальной эффективной дозе: трекрезан — 25 мг/кг, полиоксидоний — 0,75 мг/кг, метапрот — 25 мг/кг массы тела. Контрольные группы животных получали в эквивалентном объеме физиологический раствор.

ВЛИЯНИЕ ТРЕКРЕЗАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА И ПРОЦЕССЫ ФАГОЦИТОЗА У МЫШЕЙ

При исследовании действия препарата на вес тимуса и селезенки (табл. 2) было установлено, что введение трекрезана в дозе 20 мг/кг не оказывало влияния на массу тимуса, но вызывало увеличение массы селезенки.

На содержание клеток перитонеального экссудата трекрезан влияния не оказывал. Процентное содержание макрофагов среди клеток перитонеального экссудата в группах не менялось, оставалось в пределах нормы и составляло около 30%.

■ Таблица 2. Влияние трекрезана 20 мг/кг на массу тимуса и селезенки мышей

Группа	Масса тимуса, мг	Масса селезенки, мг
Контроль	25,3 ± 1,5	81,6 ± 3,8
Трекрезан 20 мг/кг	23,4 ± 1,1	96,6 ± 5,8*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контроле.

Процентное содержание Т-лимфоцитов в селезенке под влиянием трекрезана несколько увеличивалось (табл. 3). В контрольной группе содержание Т- и В-лимфоцитов не изменялось.

■ Таблица 3. Влияние трекрезана на содержание Т- и В-лимфоцитов в селезенке мышей

Группа	Количество лимфоцитов (%)	
	Т-лимфоциты	В-лимфоциты
Контроль	37,1 ± 1,27	50,1 ± 1,75
Трекрезан 20 мг/кг	44,0 ± 1,72*	50,6 ± 2,54

Примечание. * — p < 0,01 по сравнению с показателем в контроле.

Было отмечено стимулирующее влияние трекрезана (20 мг/кг) на резидентные перитонеальные макрофаги. При этом регистрировали усиление как спонтанной (с 0,054 ± 0,002 до 0,118 ± 0,002, p < 0,05), так и индуцированной (с 0,105 ± 0,005 до 0,208 ± 0,016, p < 0,05) способности макрофагов восстанавливать НСТ, а также способности поглощать нейтральный красный (с 0,488 ± 0,026 до 0,802 ± 0,006, число проб — 5, p < 0,01).

Изучение влияния препарата на функциональную активность индуцированных пептоном нейтрофилов мышей показало, что трекрезан (20 мг/кг) обладал способностью усиливать хемотактическую (хемотактант — 10%-й раствор пептона) активность нейтрофилов, повышая ее в 2 раза (с 40 × 10⁶ до 80 × 10⁶/мл) и фагоцитоз стафилококков (табл. 4).

Таким образом, трекрезан оказывает влияние на перераспределение лимфоидных клеток в организме, а также стимулирующее действие на фагоцитарное звено неспецифического иммунитета.

Влияние трекрезана на показатели гуморального иммунитета. В данном разделе исследований использовали метод локального гемолиза, позволяющий количественно определить клетки, образующие антитела, — безгелевый вариант локального гемолиза [25]. Эксперименты выполнены на белых лабораторных мышах массой 18–21 г. Трекрезан вводили внутривентриально в дозе 10 мг/кг. Антигенная нагрузка — эритроциты барана 2 × 10⁸. Животные в течение 3 дней получали препарат, их забивали на 5-е сутки декапитацией, извлекали селезенку и из нее готовили гомогенат. В результате подсчета АОК на 10⁶ спленоцитов установили, что трекрезан стимулирует иммунный ответ по гуморальному типу на 70%.

Для изучения действия трекрезана на реакцию преципитации препарат 10 мг/кг вводили внутрь в течение 7 дней. После этого животных иммунизировали путем внутривентриального введения 1%-го раствора эритроцитов барана в объеме 0,25 мл. О выраженности гуморального иммунного ответа судили на основании обнаружения в сыворотке мышей гемагглютининов. Реакцию ставили на 7, 14 и 21-е сутки после иммунизации (коэффициент рассчитали из значений log-титра). Иммунодепрессивное состояние моделировали введением

■ Таблица 4. Влияние трекрезана 20 мг/кг на фагоцитарную активность нейтрофилов мышей

Препарат	Фагоцитарный индекс	Фагоцитарное число
Контроль	18,80 ± 0,29	2,05 ± 0,10
Трекрезан 20 мг/кг	28,70 ± 0,51*	2,01 ± 0,05

Примечание. *p < 0,01 по сравнению с показателем в контроле.

■ Таблица 5. Влияние трекрезана на первичный гуморальный иммунный ответ у мышей разных генотипов

Линия мышей	Доза трекрезана, мг/кг	Количество АОК на селезенку
СВА	–	89963 ± 5742
	2	154218 ± 14940**
	20	173804 ± 17017**
	200	123650 ± 4665*
В6 Д2F1	–	36750 ± 5017
	2	55944 ± 6870*
	20	85784 ± 9830**
	200	71161 ± 7205*

Примечание. * — p < 0,05; ** — p < 0,01 в сравнении с исходными данными.

40 мг/кг аллоксана внутривентриально за трое суток до забоя. Анализ результатов по реакции гемагглютинации показал, что нарастание титра антител в группе животных, получавших трекрезан, достигает максимума на 14-е сутки — 3,87. На фоне умеренной депрессии иммунной системы в группе животных с экспериментальным диабетом (0,73) предварительное введение животным препарата сопровождается увеличением титра антител на 14-е сутки — 3,31.

Перечисленные выше факторы указывают на иммуностимулирующие свойства трекрезана, которые связаны с усилением пролиферативной активности В-лимфоцитов.

Углубленное экспериментальное изучение иммуноактивных свойств трекрезана проводили в модельных системах, характеризующих влияние препарата на основные звенья иммунитета — колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток костного мозга и селезенки, антителогенез с учетом генного контроля силы иммунного ответа, реакции клеточного иммунитета гиперчувствительности замедленного типа. Использовали животных с такими иммунопатологическими состояниями, как прогрессирующий иммунодефицит и иммунокомплексный гломерулонефрит.

Однократное введение трекрезана внутривентриально за 1 сут до иммунизации приводит к дозозависимой стимуляции IgM-антителообразования на Т-зависимый антиген у высоко- (линия СВА) и низкоотвечающих (линия В6 Д2F1) мышей. Максимальный двукратный эффект наблюдали при использовании трекрезана в дозе 20 мг/кг (табл. 5).

Не выявлено влияния препарата на индуктивную и эффекторную фазы гиперчувствительности замедленного типа. Трекрезан значительно угнетал колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток.

Таким образом, трекрезан является и стимулятором антителопродукции и может быть использован для получения высоких титров антител.

ВЛИЯНИЕ ТРЕКРЕЗАНА НА ИНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ

Результаты данной серии исследований приведены в табл. 6. При введении мышам плацебо (контрольная группа) в сыворотке животных выявлены минимальные концентрации интерферонов. В среднем в течение 24 ч после внутрибрюшинного введения определялось не более 2,0 ИЕ/мл альфа и 2,4 ИЕ/мл гамма-интерферона.

Аналогичное введение мышам трекрезана уже через 6 ч приводило к существенному ($p < 0,05$) по сравнению с группой плацебо повышению уровня интерферона у животных. За это время образовывалось 54,2 ИЕ/мл интерферона, устойчивого к рН и прогреванию (альфа-типа). Гамма-интерферон, рассчитанный по разнице общего и альфа-интерферона, был в пределах 14,4 ИЕ/мл и его содержание достоверно не отличалось от группы плацебо. Через сутки это соотношение менялось. Альфа-интерферон в среднем оказывался минимальным — 8,3 ИЕ/мл, а гамма-интерферон существенно возрастал до 43,2 ИЕ/мл ($p < 0,05$).

Полинуклеотид И: Ц (положительный контроль) в аналогичных условиях индуцировал только альфа-интерферон, который через 6 ч достигал уровня 160,6 ИЕ/мл и был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в опытной группе. Спустя 24 ч содержание интерферона в сыворотке мышей снижалось до уровня плацебо.

Первичная оценка способности трекрезана индуцировать сывороточный интерферон в опытах на белых мышах показала, что он обладает интерферогенной активностью. В первые часы после внутрибрюшинного введения трекрезана вы-

рабатывается интерферон альфа-типа, который в дальнейшем через сутки замещается гамма-интерфероном. Учитывая выявленную интерферогенную активность трекрезана, можно рассчитывать на расширение сферы его применения и создание на его основе комплексных его использование как медицинского препарата с направленным спектром действия. По-видимому, целесообразно углубленное изучение трекрезана в связи с тем, что он индуцирует гамма-интерферон. Последний имеет гораздо более широкий спектр иммуномодулирующего действия по сравнению с другими видами интерферона.

ВЛИЯНИЕ ТРЕКРЕЗАНА И КОМБИНАЦИЙ НА ЕГО ОСНОВЕ НА СТРУКТУРНЫЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ И ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ БРОНХОЛЕГОЧНОМ ВОСПАЛЕНИИ

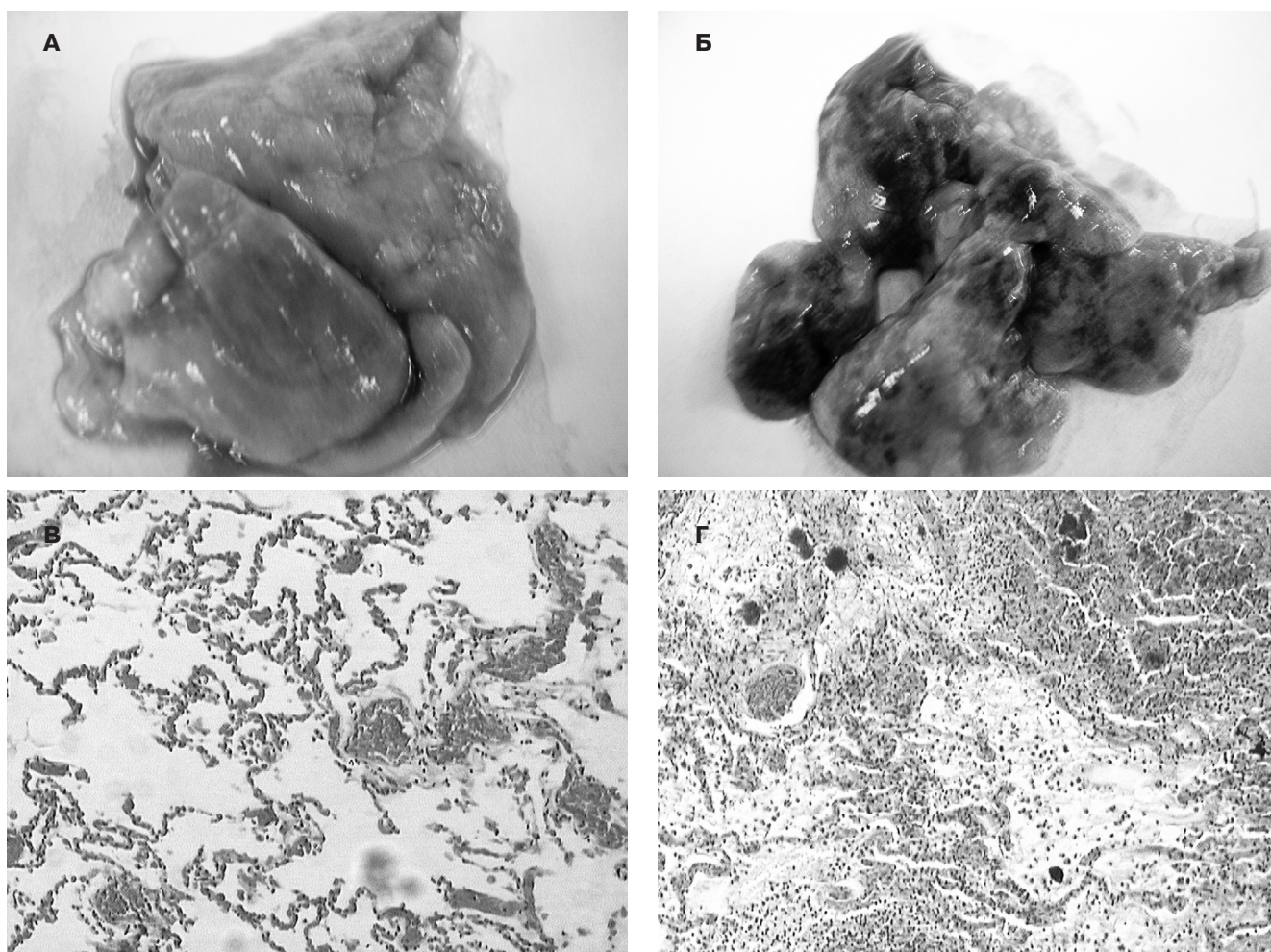
У крыс, получавших интратрахеально скипидар, при морфологическом исследовании макроскопически наблюдали воспалительное поражение легких с типичной инфильтрацией и точечными кровоизлияниями в ткань (рис. 1 Б). В большинстве случаев патологический процесс локализовался в нижней доле правого легкого. Существенных различий между особями по распространенности патологического процесса и характеру патоморфологических нарушений не наблюдалось, что свидетельствовало о воспроизводимости и адекватности выбранной модели.

Микроскопически в легких интактных крыс межальвеолярные перегородки были обычного вида, кровеносные сосуды умеренно полнокровны, альвеолы наполнены воздухом (рис. 1 В). Введение крысам скипидара вызывало утолщение межальвеолярных перегородок. Кровеносные сосуды перегородок были расширены и полнокровны. Просветы альвеол заполнялись эозинофильной жидкостью с нейтрофильными лейкоцитами, встречались нити фибрина. В легком отмечалось

■ Таблица 6. Индукция альфа- и гамма-интерферона трекрезаном у мышей при внутрибрюшинном введении препарата

Группы мышей	Титры интерферонов в сыворотке после внутрибрюшинного введения препарата, ИЕ/мл			
	через 6 ч		через 24 ч	
	альфа-тип	гамма-тип	альфа-тип	гамма-тип
Трекрезан	54,2 ± 14,1*#	14,4 ± 10,1	8,2 ± 3,8*#	43,2 ± 8,2*#
Контроль (плацебо)	2,0 ± 1,4	2,4 ± 2,4	1,2 ± 1,2	0,6 ± 0,6
Положительный контроль (полинуклеотид И: Ц)	160,6 ± 10,2*	0,4 ± 0,4	0,6 ± 0,6	1,6 ± 1,0

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателем в контроле (плацебо). # $p < 0,05$ по сравнению с показателем положительного контроля



■ **Рисунок 1.** Вверху — внешний вид легкого: А — интактное легкое крысы, Б — легкое крысы при остром бронхолегочном воспалении; внизу — структура легкого, ув. $\times 100$: В — интактной крысы, Г — при остром бронхолегочном воспалении

наличие экссудата смешанного характера: серозного, фибринозного, фибринозно-гнояного и гнойного (рис. 1 Г). В незначительной части опытов наблюдался некроз легочной ткани. В прилежащих к некрозу альвеолах содержался преимущественно серозно-фибринозный экссудат.

Метаболические изменения при экспериментальном остром бронхолегочном воспалении у крыс проявлялись увеличением в лимфоцитах крови и ткани легких содержания лактата, АДФ и АМФ на фоне снижения содержания пирувата и АТФ.

При этом более выраженные изменения наблюдались в ткани легких. Изменения в адениннуклеотидном пуле при остром бронхолегочном воспалении приводили к снижению величины энергетического заряда адениннуклеотидов, что свидетельствовало о развитии энергодифицита в лимфоцитах крови и ткани легких крыс. Моделируемое острое бронхолегочное воспаление у крыс вызывало угнетение лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в РТМЛ с Кон-А и с ФГА, снижение активности кислороднезависимых микро-

бицидных систем фагоцитов. На фоне бронхолегочного воспаления у крыс выявлены достоверные увеличения фагоцитарного числа и показателя завершенности фагоцитоза при снижении числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. Наряду с этим, повышались показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста.

Частота развития летальных исходов до окончания эксперимента (то есть на 7-е сутки) на фоне острого бронхолегочного воспаления была следующей. При остром бронхолегочном воспалении она составила 48% крыс, у леченных метапротом — 60%, у леченных полиоксидонием — 58%, у леченных трекрезаном — 65%, у леченных метапротом в сочетании с полиоксидонием — 78%, у леченных метапротом в сочетании с трекрезаном — 85%. При анализе не учитывали случаи гибели животных во время операции или в течение первых суток после нее, в возникновении которых фактор легочного воспаления не являлся определяющим.

Таким образом, введение в течение 5 дней крысам иммуномодуляторов и их комбинаций увели-

чивало выживаемость животных с бронхолегочным воспалением. На фоне применения препаратов в качестве монотерапии выживаемость крыс при остром бронхолегочном воспалении в среднем составляла 60%. При комбинировании полиоксидония и трекрезана с метапротом выживаемость животных возрастала до 78% и 85% соответственно.

Одновременно менялась микроскопическая картина ткани легких. На фоне действия трекрезана межальвеолярные перегородки были незначительно утолщены и полнокровны. Большинство альвеол заполнены воздухом. Отсутствовали некротические участки ткани. В просветах альвеол присутствует серозно-фибринозный экссудат. Аналогичные микроскопические изменения отмечали при введении полиоксидония и метапрота. При применении комбинации трекрезана с метапротом микроскопическая картина ткани легких приближалась к нормальной: межальвеолярные перегородки обычного вида, кровеносные сосуды их умеренно полнокровны, альвеолы наполнены воздухом.

ВЛИЯНИЕ ТРЕКРЕЗАНА И КОМБИНАЦИЙ НА ЕГО ОСНОВЕ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ И ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ БРОНХОЛЕГОЧНОМ ВОСПАЛЕНИИ

Крысам с острым бронхолегочным воспалением на протяжении 5 дней внутрибрюшинно вводили трекрезан в дозе 25 мг/кг или препараты срав-

нения — метапрот (25 мг/кг) или полиоксидоний (0,75 мг/кг), а также комбинации метапрота с полиоксидонием или трекрезаном в тех же дозах. Контролем служили животные с бронхолегочным воспалением, получавшие эквивалентный объем физиологического раствора.

Введение крысам с острым бронхолегочным воспалением метапрота на 50% снижало содержание лактата в лимфоцитах крови по сравнению с не леченными животными. Количество пирувата в лимфоцитах крови крыс возрастало в 4,4 раза (табл. 7). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении проявления лактатного ацидоза на фоне действия метапрота. При этом в лимфоцитах крови на 91% увеличивалось содержание АТФ, на 32% снижалось содержание АДФ и на 20% — АМФ ($p < 0,05$).

На фоне действия трекрезана в лимфоцитах крови крыс с острым бронхолегочным воспалением уменьшалось содержание лактата на 40%, АДФ — на 19% и АМФ — на 13% ($p < 0,05$). Содержание пирувата достоверно возрастало в 3 раза и АТФ — на 62%.

В ткани легких при действии метапрота достоверно снижался уровень лактата на 54%, содержание АДФ — на 45% и АМФ — на 29%. При этом увеличивалось содержание пирувата в 6,5 раз, АТФ — на 129% и энергетического заряда адениннуклеотидов — на 37%. На фоне действия трекрезана уровень лактата в ткани легких снижался на 49%, АДФ — на 40% и АМФ — на 22% при увеличении содержания пирувата в 5 раз и АТФ — на 98% ($p < 0,05$). При этом величина энергетического заряда адениннуклеотидов достоверно возрастала на 30%.

■ Таблица 7. Влияние трекрезана и его комбинации с метапротом на показатели энергетического обмена в лимфоцитах крови и ткани легких крыс при остром бронхолегочном воспалении ($M \pm t$)

Показатели	Группы животных			
	бронхолегочное воспаление (контроль)	бронхолегочное воспаление + метапрот	бронхолегочное воспаление + трекрезан	бронхолегочное воспаление + трекрезан + метапрот
Лимфоциты крови				
Лактат, мкмоль/мл	7,48 ± 0,11	3,74 ± 0,07*	4,49 ± 0,14*	2,89 ± 0,12*
Пируват, мкмоль/мл	0,04 ± 0,01	0,20 ± 0,01*	0,14 ± 0,01*	0,21 ± 0,01*
АТФ, мкмоль/мл	1,28 ± 0,06	2,47 ± 0,09*	2,09 ± 0,04*	2,80 ± 0,04*
АДФ, мкмоль/мл	1,18 ± 0,04	0,79 ± 0,02*	0,94 ± 0,06*	0,77 ± 0,03*
АМФ, мкмоль/мл	0,80 ± 0,03	0,63 ± 0,01*	0,69 ± 0,02*	0,47 ± 0,02*
Энергетический заряд, усл. ед.	0,568 ± 0,006	0,729 ± 0,005*	0,678 ± 0,008*	0,783 ± 0,009*
Ткань легких				
Лактат, мкмоль/г	8,53 ± 0,11	3,89 ± 0,04*	4,33 ± 0,02*	2,90 ± 0,10*
Пируват, мкмоль/г	0,02 ± 0,01	0,18 ± 0,01*	0,15 ± 0,01*	0,28 ± 0,01*
АТФ, мкмоль/г	1,06 ± 0,03	2,44 ± 0,02*	2,12 ± 0,04*	2,98 ± 0,03*
АДФ, мкмоль/г	1,17 ± 0,02	0,63 ± 0,01*	0,69 ± 0,04*	0,51 ± 0,02*
АМФ, мкмоль/г	0,66 ± 0,05	0,47 ± 0,02*	0,51 ± 0,01*	0,31 ± 0,03*
Энергетический заряд, усл. ед.	0,570 ± 0,009	0,777 ± 0,005*	0,735 ± 0,008*	0,844 ± 0,005*

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Таким образом, при монотерапии острого бронхолегочного воспаления метаболические нарушения в легких и лимфоцитах крови крыс корректировали метапрот и трекрезан приблизительно в равной степени.

Применение комбинации метапрота с трекрезаном сопровождалось снижением в лимфоцитах крови содержания лактата на 61 %, АДФ — на 35 % и АМФ — на 42 % ($p < 0,05$). Содержание пирувата в лимфоцитах возрастало в 4,4 раза и АТФ — в 2 раза. Величина энергетического заряда адениловой системы достоверно возрастала на 38 % по сравнению с контрольными животными. В ткани легких при сочетанном введении метапрота и трекрезана уровень лактата достоверно снижался на 66 %, АДФ — на 55 % и АМФ — на 52 % на фоне увеличения содержания пирувата в 9,6 раз и АТФ — на 177 % ($p < 0,05$). Изменение содержания адениннуклеотидов сопровождалось увеличением на 49 % их энергетического заряда.

Таким образом, применение комбинаций иммуномодулятора (трекрезан) с антигипоксантом (метапрот) при бронхолегочном воспалении у крыс оказывало более выраженный эффект в лимфоцитах и ткани легких, чем монотерапия. Энергостабилизирующее действие комбинаций метапрота с полиоксидонием или трекрезаном были сопоставимы.

ВЛИЯНИЕ ТРЕКРЕЗАНА И КОМБИНАЦИЙ НА ЕГО ОСНОВЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У КРЫС ПРИ ОСТРОМ БРОНХОЛЕГОЧНОМ ВОСПАЛЕНИИ

Внутрибрюшинное введение метапрота крысам с острым бронхолегочным воспалением приводило к достоверному повышению лимфокин-

продуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 19 %, с ФГА — на 10 % (табл. 8). Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 7 %, при этом фагоцитарное число, равное среднему числу микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом, и показатель завершенности фагоцитоза снижались на 10 % и 8 % соответственно.

Применение препаратов сопровождалось изменением кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующих степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим образование свободных радикалов. При введении метапрота показатели спонтанного НСТ-теста снижались по сравнению с бронхолегочным воспалением на 17 %, а стимулированного НСТ-теста — на 6 % ($p < 0,05$). Также происходило увеличение активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов на 4 %.

Применение трекрезана у крыс с бронхолегочным воспалением сопровождалось повышением показателя РТМЛ с КонА на 26 % и с ФГА — на 18 %. Фагоцитарная активность увеличивалась на 12 % на фоне снижения фагоцитарного числа на 16 % и показателя завершенности фагоцитоза — на 17 % ($p < 0,05$). Наряду с этим снижались показатели спонтанного НСТ-теста на 25 % и стимулированного — на 10 %, при этом активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличивалась на 7 %.

Полиоксидоний повышал лимфокинпродуцирующую функцию лимфоцитов в РТМЛ с КонА на 30 %, а в РТМЛ с ФГА — на 22 %. Наблюдалось увеличение фагоцитарной активности на 14 %, при снижении фагоцитарного числа на 19 % и показателя завершенности фагоцитоза — на 22 % ($p < 0,05$). Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличивалась на 9 % ($p < 0,05$).

■ Таблица 8. Влияние трекрезана и его комбинации с метапротом на иммунологические показатели у крыс при остром бронхолегочном воспалении ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных			
	бронхолегочное воспаление (контроль)	бронхолегочное воспаление + метапрот	бронхолегочное воспаление + трекрезан	бронхолегочное воспаление + трекрезан + метапрот
РТМЛ с КонА, %	58,88 ± 1,10	70,23 ± 2,20	74,22 ± 2,00*	80,87 ± 2,39
РТМЛ с ФГА, %	41,36 ± 2,40	45,47 ± 2,50	48,88 ± 3,00*	52,40 ± 3,30
ФП, %	80,28 ± 1,30	86,17 ± 0,85	89,71 ± 0,70*	93,75 ± 1,06
ФЧ	18,87 ± 0,50	17,06 ± 0,41	15,92 ± 0,73*	12,50 ± 0,36
ПЗФ, %	30,71 ± 0,79	28,27 ± 0,9	25,35 ± 0,96*	23,00 ± 0,60
ЛКТ, усл. ед.	1,29 ± 0,01	1,36 ± 0,01	1,39 ± 0,03*	1,48 ± 0,01
НСТ спонтанный, Усл. ед.	0,46 ± 0,02	0,38 ± 0,03	0,34 ± 0,02*	0,29 ± 0,01
НСТ стимулированный, усл. ед.	0,68 ± 0,02	0,64 ± 0,02	0,60 ± 0,03*	0,57 ± 0,03

Примечание. РТМЛ — реакция торможения миграции лейкоцитов; Кон-А — конканавалин А; ФГА — фитогемагглютинин; ПЗФ — показатель завершенности фагоцитоза; ФП — фагоцитарный показатель; ФЧ — фагоцитарное число; ЛКТ — лизосомально-катионный тест; НСТ — тест восстановления нитросиногетразолия. * $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Показатели кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующие степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим образование свободных радикалов, в спонтанном НСТ-тесте снижались на 27%, а стимулированном — на 13% ($p < 0,05$).

Введение крысам с острым бронхолегочным воспалением комбинации метапрота и трекрезана сопровождалось повышением показателей РТМЛ с Кона на 37% и с ФГА — на 26%. Фагоцитарная активность возрастала на 17% на фоне снижения фагоцитарного числа — на 29% и показателя завершенности фагоцитоза — на 25% ($p < 0,05$). Снижались показатели спонтанного НСТ-теста на 40% и стимулированного — на 19%, при этом увеличивалась активность лизосомально-катионного теста на 12%.

Сочетанное применение метапрота и полиоксидония приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в РТМЛ с Кона на 38% и с ФГА — на 24%. Наблюдалось увеличение фагоцитарной активности на 17%, при снижении фагоцитарного числа на 30% и показателя завершенности фагоцитоза — на 26% ($p < 0,05$). Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличивалась на 11% ($p < 0,05$). Показатели спонтанного НСТ-теста достоверно снижались на 42% и стимулированного — на 17%.

Таким образом, применение при остром бронхолегочном воспалении у крыс комбинации иммуномодулятора (трекрезан, полиоксидоний) с антигипоксантом (метапрот) приводит к более выраженному иммуностропному действию, вследствие чего изучаемые иммунологические показатели восстанавливаются до значений, характерных для интактных животных. Исходя из полученных данных, при монотерапии исследуемые препараты можно расположить в ряд: полиоксидоний > трекрезан ≈ метапрот (препараты расположены в порядке убывания иммуностропной активности). Применение комбинированной терапии сопровождалось более выраженным иммуномодулирующим действием. При этом эффекты комбинации метапрота с полиоксидонием или трекрезаном были сопоставимы.

ВЛИЯНИЕ ТРЕКРЕЗАНА И КОМБИНАЦИЙ НА ЕГО ОСНОВЕ НА ЛЮЦИГЕНИН-ЗАВИСИМУЮ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЮ В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ И ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГАХ КРОВИ

Фагоциты как ключевые эффекторы гомеостаза участвуют в развитии острого и хронического воспаления. Способность фагоцитов генерировать активные формы кислорода обеспечивает микро-

бицидную функцию гранулоцитов [18]. Продукцию активных форм кислорода при стимуляции фагоцитов обеспечивает НАДФН-оксидаза с участием ионов Ca^{2+} , восстанавливая молекулярный кислород во внеклеточном пространстве до супероксида кислорода и окисляя при этом цитозольный NADPH до $NADP^+$ [1]. Супероксидный анион запускает дальнейший каскад свободнорадикальных реакций и сопряженных с ним феноменов. В то же время избыточное образование свободных радикалов кислорода сопровождается разрушением здоровых тканей в очаге воспаления.

В связи с этим поиск средств коррекции кислородзависимого метаболизма гранулоцитов является актуальной проблемой. В лечении воспалительных процессов различного генеза применяются иммуномодуляторы трекрезан и полиоксидоний [10, 13, 14], антигипоксант метапрот, а также их комбинации [39, 41, 49]. Эти средства обладают широким спектром фармакологической активности и, воздействуя на базальные клеточные процессы, стимулируют адаптационные возможности организма. Ранее нами было показано, что при активации перекисного окисления липидов гипоксическим фактором метапрот проявляет выраженные антиоксидантные свойства [8, 39, 41]. Для полиоксидония также характерно подавление спонтанного образования активных форм кислорода [18–21]. Сведения об антиоксидантных свойствах трекрезана немногочисленны и требуют дальнейшего изучения.

Целью данного исследования явилось изучение влияния иммуномодуляторов трекрезана, полиоксидония и метапрота, а также их комбинаций на биофлюоресценцию макрофагальных клеток.

Объектом исследования служили перитонеальные и альвеолярные макрофаги интактных крыс самцов Вистар массой 230–250 г. Альвеолярные макрофаги получали в бронхоальвеолярных смывах, перитонеальные макрофаги — в смывах из брюшной полости с применением раствора Хенкса (рН 7,4). Взвесь макрофагов содержала 1×10^6 клеток в 1 мл. Адгезии макрофагов на стекло достигали 20-минутной инкубацией во влажной камере при 37 °С. Полученная суспензия содержала более 98% жизнеспособных клеток по результатам теста с 0,1%-м раствором трипанового синего. При дифференцированном подсчете в окрашенных мазках макрофаги составляли около 90%.

Антиоксидантный эффект препаратов в макрофагах определяли в термостатируемой при $37 \pm 0,5$ °С кювете на хемилюминометре «Хемилюм-1» (Россия), сопряженном с компьютером. Биофлюоресценцию (БХЛ) регистрировали по изменению люцигенинзависимой хемилюминесценции, для усиления которой использовали люцигенин (бис-N-метилакридиний, «Sigma»). В кювету вно-

сили 0,2 мл суспензии макрофагов, содержащую 1×10^7 клеток, 0,1 мл раствора люцигенина (100 мкМ/л) и 0,1 мл физиологического раствора с соответствующими дозами тестируемых препаратов (в контроле — 0,1 мл физиологического раствора). Время инкубации составляло 20 мин и 40 мин. Уровень спонтанной БХЛ измеряли в течение 5 мин при постоянном перемешивании с помощью мешалки. После графической регистрации результатов с помощью оригинальной компьютерной программы вычисляли интенсивность БХЛ (интегральный показатель) и по высоте пика полученных кривых отмечали величину максимума интенсивности свечения. Показатели спонтанной БХЛ в контрольной группе (макрофаги в физиологическом растворе) принимали за 100%. Показатели БХЛ, полученные в опытных группах (макрофаги с препаратом), рассчитывали в процентах от контроля. С помощью регистрации спонтанной БХЛ клеток исследовали уровень продукции фагоцитами реактивных форм кислорода, прежде всего, супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$), по интенсивности наработки которого можно оценить степень активности клетки и ее функциональный потенциал на фоне действия препарата [4, 5].

Влияние полиоксидония на интенсивность БХЛ в перитонеальных и альвеолярных макрофагах интактных животных было однонаправленным. В кон-

центрации 500 мкг/мл полиоксидоний проявил прооксидантное, а в концентрации 1500 мкг/мл антиоксидантное действие, соответственно достоверно увеличивая и уменьшая уровень спонтанной БХЛ клеток (табл. 9 и 10).

Работами Б.В. Пинегина и соавторов [18–21] показано, что в лейкоцитах периферической крови нормальных доноров полиоксидоний в дозах 100, 250 и 500 мкг/мл резко подавляет спонтанное образование перекиси водорода и супероксидного радикала, регистрируемых с помощью люминолзависимой и люцегенинзависимой спонтанной БХЛ. Ингибирование образования внеклеточных активных форм кислорода составляет основу антиоксидантного действия полиоксидония.

Действие трекрезана, метапрота и их сочетания с полиоксидонием на люцигенинзависимую БХЛ в перитонеальных и альвеолярных макрофагах было различным и дозозависимым. Так, в перитонеальных макрофагах после 20 мин инкубации трекрезан и метапрот в концентрации 20 мМ/л снижали интенсивность свечения на 20% и 80% соответственно (см. табл. 9). В альвеолярных макрофагах метапрот в дозе 20 мМ/л независимо от времени инкубации достоверно увеличивал интенсивность свечения. При 20-минутной инкубации трекрезана в дозе 0,1 мМ/л интенсивность свечения в альвеолярных макрофагах возрастала

■ Таблица 9. Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций на спонтанную люцигенинзависимую биохимиллюминесценцию (БХЛсп) перитонеальных макрофагов (пМф) крыс ($n = 10$)

Препараты	Режим измерения	БХЛсп пМф, %*	
		Максимум свечения	Интенсивность свечения
Контроль	1	100	100
	2	100	100
Полиоксидоний 500 мкг/мл	1	109 ± 7	115 ± 5**
	2	97 ± 3	108 ± 3**
Полиоксидоний 1500 мкг/мл	1	91 ± 6	86 ± 6**
	2	84 ± 5**	92 ± 9
Трекрезан 0,1 мМ/л	1	105 ± 3	100 ± 2
	2	103 ± 4	107 ± 3
Трекрезан 20 мМ/л	1	79 ± 3**	80 ± 4**
	2	101 ± 1	102 ± 1
Метапрот 0,1 мМ/л	1	99 ± 11	92 ± 7
	2	90 ± 7	85 ± 6**
Метапрот 20 мМ/л	1	25 ± 2**	21 ± 2**
	2	43 ± 6**	36 ± 4**
Полиоксидоний 500 мкг/мл + метапрот 0,1 мМ/л	1	62 ± 5**	62 ± 5**
	2	96 ± 4	99 ± 3
Полиоксидоний 1500 мкг/мл + метапрот 20 мМ/л	1	25 ± 2**	27 ± 3**
	2	33 ± 1**	36 ± 3**
Трекрезан 0,1 мМ/л + метапрот 0,1 мМ/л	1	183 ± 4**	191 ± 6**
	2	285 ± 12**	292 ± 5**
Трекрезан 20 мМ/л + метапрот 20 мМ/л	1	23 ± 4**	28 ± 1**
	2	59 ± 2**	38 ± 2**

Примечание: 1 — БХЛсп пМф после инкубации с препаратом 20 мин; 2 — БХЛсп пМф после инкубации с препаратом 40 мин; * — в % от контроля, где регистрируемые показатели спонтанной БХЛ пМф (без препаратов) принимали за 100%; ** — различия достоверны по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

на 22%, а при 40-минутной инкубации препарата в дозе 20 мМ/л — на 48% (см. табл. 10).

Известно, что в водорастворимой модельной системе (гемоглобин — перекись водорода — люминол), а также в суспензии липосом трекрезан в интервале концентраций от 1 до 10 мкМ уменьшает интенсивность БХЛ на фоне не меняющейся длительности латентного периода [9, 10, 39].

При добавлении в клеточную среду перитонеальных и альвеолярных макрофагов полиоксидония (1500 мкг/мл) и трекрезана (20 мМ/л) в сочетании с метапротом в концентрации 20 мМ/л наблюдалось уменьшение интенсивности свечения, сопоставимое с эффектами метапрота. Однако при внесении в клеточную среду перитонеальных и альвеолярных макрофагов сочетания препаратов в наименьших из исследованных концентраций регистрировали значительное увеличение интенсивности БХЛ. Так, в перитонеальных макрофагах при инкубации в течение 20 и 40 мин трекрезана и метапрота в дозах 0,1 мМ/л интенсивность свечения возрастала на 91% и 192% соответственно. В альвеолярных макрофагах при инкубации в течение 20 и 40 мин трекрезана и метапрота в тех же дозах БХЛ увеличивалась на 33% и 24% соответственно. Комбинация полиоксидония в дозе 500 мкг/мл

с метапротом в дозе 0,1 мМ/л в перитонеальных макрофагах при инкубации в течение 20 мин снижала интенсивность свечения на 38%, а в альвеолярных макрофагах, напротив, увеличивала БХЛ в 2 раза.

Различие антиоксидантных эффектов препаратов может быть обусловлено метаболическим портретом исследованных макрофагов. Несмотря на общее происхождение из моноцитов крови, перитонеальные и альвеолярные макрофаги имеют существенные метаболические различия. Альвеолярные макрофаги, преимущественно аэробы, зависящие от функционирования процессов окислительного фосфорилирования, имеют высокую активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы. Из всех классов макрофагов альвеолярные наиболее активно генерируют супероксидный анион, что при нормально функционирующей антиоксидантной системе поддерживает стерильность альвеол и предупреждает инфекционное заражение легких.

Перитонеальные макрофаги — факультативные анаэробы с характерной высокой активностью гликолитических ферментов пируваткиназы и фосфофруктокиназы [24]. Следует подчеркнуть, что эти различия носят адаптивный характер. Очевидно,

■ Таблица 10. Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций на спонтанную люцигенинзависимую биолюминесценцию (БХЛсп) альвеолярных макрофагов (аМф) крыс (n = 10)

Препараты	Режим измерения	БХЛсп аМф, %*	
		Максимум свечения	Интенсивность свечения
Контроль	1	100	100
	2	100	100
Полиоксидоний 500 мкг/мл	1	140 ± 10**	180 ± 16**
	2	128 ± 9**	163 ± 16**
Полиоксидоний 1500 мкг/мл	1	84 ± 4**	85 ± 5**
	2	71 ± 5**	69 ± 4**
Трекрезан 0,1 мМ/л	1	117 ± 3**	122 ± 2**
	2	100 ± 4	101 ± 2
Трекрезан 20 мМ/л	1	88 ± 3**	96 ± 2
	2	133 ± 3**	148 ± 3**
Метапрот 0,1 мМ/л	1	140 ± 4**	169 ± 5**
	2	129 ± 3**	148 ± 5**
Метапрот 20 мМ/л	1	309 ± 14**	297 ± 23**
	2	320 ± 13**	302 ± 15**
Полиоксидоний 500 мкг/мл + метапрот 0,1 мМ/л	1	120 ± 3**	196 ± 7**
	2	127 ± 5**	233 ± 11**
Полиоксидоний 1500 мкг/мл + метапрот 20 мМ/л	1	74 ± 4**	66 ± 4**
	2	97 ± 3	85 ± 5**
Трекрезан 0,1 мМ/л + метапрот 0,1 мМ/л	1	110 ± 4	133 ± 2**
	2	147 ± 3**	124 ± 3**
Трекрезан 20 мМ/л + метапрот 20 мМ/л	1	60 ± 3**	40 ± 3**
	2	45 ± 3**	20 ± 2**

Примечание: 1 — БХЛсп аМф после инкубации с препаратом 20 мин; 2 — БХЛсп аМф после инкубации с препаратом 40 мин; * — в % от контроля, где регистрируемые показатели спонтанной БХЛ аМф (без препаратов) принимали за 100%; ** — различия достоверны по сравнению с контролем при p < 0,05.

но, исследуемые препараты в зависимости от концентрации способны регулировать кислородзависимый метаболизм фагоцитирующих клеток крови, которые служат значительным источником образования свободных радикалов, и в активном состоянии продуцируют в 12 раз больше супероксида кислорода и перекиси водорода [16].

РЕЗЮМЕ ПО МЕХАНИЗМАМ ДЕЙСТВИЯ ТРЕКРЕЗАНА

Представленные материалы показывают, что основной фармакодинамических эффектов трекрезана являются энергостабилизирующие и антиоксидантные свойства. Если схематически представить механизмы действия трекрезана, они будут выглядеть следующим образом (табл. 11).

■ Таблица 11. Системные и молекулярные механизмы трекрезана

Фармакодинамический эффект	Системное выражение эффекта	Молекулярный механизм
Адаптогенный	Наличие стресспротекторного действия на моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, ускорение репарации поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защиты внутренних органов от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора [25], метеoadаптогенные свойства [39, 43, 44]	Оптимизация энергопродукции и энерготрат, усиление синтеза РНК и белков в основных органах и системах организма
Иммуностимулирующий	Стимулирует клеточный иммунитет (угнетает колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядросодержащих клеток и стимулирует пролиферацию мононуклеарных клеток, действуя на разных этапах образования лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки [6, 25, 30]; активизирует гуморальный иммунитет [10, 40]; стимулирует интерферогенез [39]	Стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов, усиливая функции существующих лимфоцитов и не влияет на появление новых, функционально незрелых лимфоидных клеток; прямо стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и усиливает продукцию лимфокинов и монокинов; непродолжительно повышает внутриклеточный синтез α -интерферона с дальнейшей активацией синтеза γ -интерферона
Противовоспалительный	Морфологические признаки снижения воспаления, включая серозное, фибринозное, фибринозно-гнойное и гнойное воспаление [10, 13, 14]	Снижение процессов альтерации и усиление репаративных процессов
Антитоксический	Повышение выживаемости при воздействии экстремальных факторов среды (в частности, воспаления) [39, 43]	Повышение функции белоксинтезирующих ферментов печени
Энергостабилизирующий	Улучшение энергетического статуса организма в целом и отдельных органов за счет оптимизации процессов энергообразования и снижения энерготрат, антиастеническое действие [9, 10, 43, 44]	Снижение содержания лактата, АДФ и АМФ, увеличение содержания пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и ткани пораженного органа
Антиоксидантный	Снижение перекисного окисления липидов и повышение активности антиокислительных систем [39, 40]; снижение люцигенинзависимой биохемилюминесценции в перитонеальных и альвеолярных макрофагах [9]	Снижение уровня диеновых конъюгатов, повышение активности СОД, глутатионпероксидазы; снижение количества активных форм кислорода

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог представленным данным, можно сформулировать ряд положений, которые составляют суть представленных исследований.

1. Трекрезан в экспериментальных условиях обладает низкой токсичностью (IV класс токсичности, или малотоксичное вещество) и выраженными иммуномодулирующими свойствами, проявляемыми в отношении клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза и способности стимулировать интерферогенез.
2. Трекрезан угнетает колониобразующую активность полипотентных стволовых кроветворных клеток, увеличивает количество ядросодержащих клеток и стимулирует пролиферацию мононуклеарных клеток, действуя на разных этапах

образования лимфоцитов из стволовой кровяной клетки. Препарат стимулирует дифференцировку и функциональную активность более зрелых лимфоцитов, усиливая функции существующих лимфоцитов и не стимулируя появление новых, функционально незрелых лимфоидных клеток.

3. Иммуностимулирующее влияние трекрезана в отношении гуморального иммунного ответа заключается в его прямом стимулирующем влиянии на пролиферацию В-лимфоцитов и усиление продукции лимфокинов и монокинов.
4. Интерферогенная активность трекрезана проявляется в непродолжительном повышении внутриклеточного синтеза альфа-интерферона с дальнейшей активацией синтеза гамма-интерферона.
5. Трекрезан и иммуномодуляторы сравнения (полиоксидоний, метапрот), применяемые в виде монотерапии и в сочетании друг с другом, выражено уменьшают экспериментальное острое бронхолегочное воспаление, что сопровождается снижением содержания лактата, АДФ и АМФ, увеличением содержания пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и ткани легких. По энергостабилизирующему действию иммуномодуляторы располагаются в следующей последовательности: трекрезан + метапрот \approx полиоксидоний + метапрот > метапрот \approx трекрезан > полиоксидоний (вещества расположены в порядке убывания активности).
6. Трекрезан и иммуномодуляторы сравнения (полиоксидоний, метапрот), применяемые в виде монотерапии и в сочетании друг с другом, повышают лимфокинпродуцирующую функцию лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов, активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов, снижают фагоцитарное число, показатель завершенности фагоцитоза и активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов при остром бронхолегочном воспалении у крыс. По выраженности иммунотропных свойств иммуномодуляторы располагаются в следующей последовательности: трекрезан + метапрот \approx полиоксидоний + метапрот > полиоксидоний > трекрезан \approx метапрот (вещества расположены в порядке убывания активности).
7. *In vitro* альвеолярные и перитонеальные макрофаги являются системами с ограниченной возможностью оценки антиоксидантных свойств иммуномодуляторов, поскольку в них можно оценить только антирадикальный (антисупероксидный $O_2^{\cdot -}$) эффект. В данных системах иммуномодулятор в разных концентрациях может оказывать прооксидантное и антиоксидантное действие.

8. Перитонеальные и альвеолярные макрофаги по-разному реагируют на добавление иммуномодулятора с заведомо доказанными системными антиоксидантными свойствами. Комбинирование иммуномодуляторов повышает вероятность выявления их антирадикальных свойств в данных клеточных системах.

Таким образом, трекрезан следует рассматривать как высокоэффективный иммуномодулятор, активирующий все формы иммунитета (клеточный, гуморальный, фагоцитоз). Простое химическое строение, низкая токсичность, невысокая стоимость трекрезана позволяют использовать препарат в качестве средства выбора при назначении иммуномодуляторов (в сравнении с полиоксидонием и другими препаратами данного класса). Повышение иммуномодулирующей активности трекрезана при комбинировании его с другими иммуномодуляторами (метапротом, полиоксидонием) позволяет достичь более высоких терапевтических результатов при первичных и вторичных иммунодефицитах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бигдай Е. В., Самойлов В. О., Малышев М. Е. Внутриклеточные сигнальные системы в альвеолярных макрофагах, обеспечивающие респираторный взрыв // Мед. биофизика. — М., 1999. — С. 22.
2. Болахан А. В., Рылеев А. Ю., Зарубина И. В. и др. Антигипоксические свойства трекрезана при экспериментальной пневмонии // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: материалы науч. конф. с международным участием. — М., 2006. — С. 16.
3. Брехман И. И. Элеутерококк. — Л.: Наука, 1968. — 168 с.
4. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН. — 2001. — № 6. — С. 45–52.
5. Владимиров Ю. А., Шерстнев М. П. Хемилюминесценция клеток животных // Итоги науки и техники. Серия «Биофизика». — М.: ВИНТИ, 1989. — 176 с.
6. Жумашева А. Б., Болахан А. В., Шабанов П. Д. Иммуномодулирующие свойства трекрезана // Психофармакол. и биол. наркология. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 2555–2559.
7. Зарубина И. В., Нурманбетова Ф. Н., Шабанов П. Д. Антигипоксиканты при черепно-мозговой травме. — СПб.: Элби-СПб, 2006. — 208 с.
8. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Бемитил в качестве антиоксидантного средства при активации перекисного окисления липидов гипоксическим фактором: Метод. рекомендации для врачей. — СПб., 2002. — 21 с.
9. Зарубина И. В., Антоненкова Е. В., Болахан А. В., Мокренко Е. В. Влияние иммуномодуляторов в разных комбинациях на люцигенин-зависимую хемилюминесценцию в альвеолярных и перитонеальных макрофагах крови // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2014. — Т. 12, № 1. — С. 15–18.
10. Зарубина И. В., Ходченкова И. П., Шабанов П. Д. Метаболические эффекты трекрезана при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс и ее осложнении простатитом // Клин. патофизиология. — 2006. — № 2. — С. 32–35.

11. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. — 368 с.
12. Зарубина И. В., Криворучко Б. И. Разделение и прямое количественное определение адениннуклеотидов на силуфоле // Укр. биохим. журнал. — 1982. — Т. 54, № 4. — С. 437–439.
13. Зарубина И. В., Болехан А. В., Шабанов П. Д. Сравнение энергостабилизирующих и иммуностропных свойств трекрезана и полиоксидония при бронхолегочном воспалении у крыс // Эксперим. и клин. фармакология. — 2006. — Т. 69, № 5. — С. 50–54.
14. Зарубина И. В., Рылеев А. Ю., Жумашева А. Б., Болехан А. В., Шабанов П. Д. Эффективны ли иммуномодуляторы при бронхолегочном воспалении у крыс? // Психофармакол. и биол. наркология. — 2005. — Т. 5, № 3. — С. 1017–1022.
15. Кулик А. М. Регуляция дыхания и легочного кровообращения при экспериментальной пневмонии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1986. — № 2. — С. 144–146.
16. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1989. — 344 с.
17. Морозов В. Г. Пептидные тимомиметики/В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон, В. В. Малинин. — СПб.: Наука, 2000. — 158 с.
18. Пинегин Б. В., Некрасов А. В., Хаитов Р. М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 41–47.
19. Пинегин Б. В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов // В помощь лечащему врачу и провизору. — 2004. — № 11–12 (176). — 20 с.
20. Пинегин Б. В., Некрасов А. В., Хаитов Р. М. Иммуномодулятор «полиоксидоний»: механизмы действия и аспекты клинического применения // Медлайн экспере. — 2005. — № 1 (177). — С. 19–23.
21. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение/Р. В. Петров [и др.] // Мед. иммунология. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 271–278.
22. Потемкина Е. Е., Позднякова Р. З., Манукян Л. М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии. — М.: Изд-во РУДН, 2003. — 287 с.
23. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ/Под ред. В. П. Фисенко. — М., 2000. — С. 281–286.
24. Самойлов В. О., Бигдай Е. В. Участие внутриклеточной сигнальной системы цАМФ альвеолярных макрофагов в реакции на биомицин // Сиб. мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 50–53.
25. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний/В. Б. Казимировская [и др.]. — Иркутск, 1996. — 224 с.
26. Хавинсон В. Х., Синакевич Н. В., Серый С. В. Тимоген. — СПб., 1991. — 46 с.
27. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение // Фарматека. — 2004. — № 7. — С. 10–15.
28. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 9–16.
29. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4–7.
30. Ходченкова И. П., Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Эффекты трекрезана при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс и ее осложнении простатитом // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины: материалы науч.-практ. конф. — СПб., 2006. — С. 312–313.
31. Цыган В. Н. и др. Иммунаркология. — СПб.: ВМедА, 2008. — 224 с.
32. Цыган В. Н., Шабанов П. Д., Востриков В. В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое изучение эффективности и переносимости БАД «Трамелан» в качестве иммуномодулятора и антиастенического средства в постдетоксикационном периоде у больных с синдромом зависимости от алкоголя // Мед. картотека. — 2007. — № 3. — С. 1–59.
33. Чучалин А. Г. Тяжелый острый респираторный синдром // Атмосфера. — 2003. — № 2. — С. 3–4.
34. Шабанов П. Д., Павленко В. П., Жумашева А. Б., Ходченкова И. П. Аминотиоловые и бензимидазольные антигипоксанты (метаболические активаторы мозга) в практической медицине // Эксперим. биол. и интегральная медицина. Тез. докл. междунар. конф. — Суздак, 2005. — С. 24–25.
35. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
36. Шабанов П. Д., И. В. Зарубина, А. В. Болехан и др. Иммуномодулятор трекрезан // Рус. мед. журн. 2005. — Т. 13, № 20 (1361) от 23.10.2005.
37. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Болехан А. В. и др. Иммуномодулятор трекрезан: профиль общей и иммуностропной активности // Леч. врач. — 2006. — № 6. — С. 34–35.
38. Шабанов П. Д. Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы // Акт. Речь на 2-х Лазаревских чтениях. — СПб.: ВМедА, 2002. — 72 с.
39. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. — СПб.: Информ-навигатор, 2010. — 916 с.
40. Шабанов П. Д., Ганапольский В. П., Зарубина И. В. и др. Метаболический активатор трекрезан: изучение метеoadаптогенных и иммуномодулирующих свойств // Нейронауки. — 2006. — Т. 2, № 3 (5). — С. 43–48.
41. Шабанов П. Д. Нейропротектор метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования // Мед. альманах. — 2011. — № 1 (14). — С. 197–199.
42. Шабанов П. Д. Психофармакология. — СПб.: Н-Л, 2008. — 384 с.
43. Шабанов П. Д., Ганапольский В. П., Жумашева А. Б., Елистратов А. А. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеoadаптогена, психозенергизатора и иммуномодулятора (теоретическое и экспериментальное обоснование) // Вестник Рос. воен.-мед. академии. — 2006. — № 1 (15). — С. 53–57.
44. Шабанов П. Д. и др. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеoadаптогена, психозенергизатора и иммуномодулятора (теоретическое и экспериментальное обоснование) // Вестник Рос. воен.-мед. академии. — 2006. — № 1 (15). — С. 53–57.
45. Юшков В. В., Юшкова Т. А., Казьянин А. В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров. — Екатеринбург: ИПА УТК, 2002. — 255 с.
46. Atkinson D. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers // Biochemistry. — 1968. — Vol. 7, N 10. — P. 4030–4034.
47. Bolekhan A. V. Antihypoxic properties of trekresan in experimental pneumonia/A. V. Bolekhan, A. Yu. Ryleev, I. V. Zarubina et al. // Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. Abstracts of 4th Int. Conf. Moscow, 2006. — P.94.
48. Marbach E. P., Weil M. H. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate // J. Clin. Chem. — 1967. — Vol. 13. — P. 314–325.
49. Shabanov P. D., Zarubina I. V., Ryleev A. Yu. et al. Antihypoxic properties of trekresan in experimental bronchopneumonia in rats // 5th Int. Congr. of Pathophysiology. Abstracts. — Beijing, China, 2006. — P.171.

**PHARMACOLOGY OF TREKREZAN,
A NEW IMMUNE MODULATOR AND ADAPTOGENIC**

P. D. Shabanov, I. V. Zarubina, E. V. Mokrenko

◆ **Summary:** The analysis of literatural and proper experimental data on toxicology and pharmacology of trekrezan, a new synthetic immune modulator and adaptogenic, is reviewed. The data on acute and chronic toxicity as well as phamacodynamic effects of trekrezan and molecular mechanisms of its action are observed. The main attention is paid to study adaptogenic, immune stimulating and anti-inflammatory properties of trekrezan (effect on cell and humoral immunity, phagocytosis, interferonogenesis). The special part describes the influence of trekrezan and combination on its basis (with polyoxidonium, metaprot) on structural, metabolic and immunological changes in the lung and blood lymphocytes of rats in acune bronchopulmonary inflammation, experimental prostatitis and gingivitis. In conclusion, a schedule illustrating connections between pharmacodynamic effects and systemic and molecular mechanisms is analysed.

◆ **Key words:** trekrezan; metaprot; polyoxidonium; mechanisms of action; immune modulators; adaptogenics; inflammation.

◆ Информация об авторах

Шабанов Петр Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6; заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. Акад. Павлова, 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Зарубина Ирина Викторовна — доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник кафедры фармакологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. Санкт-Петербург, 194044, ул. акад. Лебедева, 6. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.

Мокренко Евгений Викторович — кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. акад. Лебедева, 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedev street, St.Petersburg, 194044; Anichkov Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS, 12, Acad. Pavlov street, St.Peterburg, 197376, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Zarubina Irina Viktorovna — Doct. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Senior Researcher, Dept. of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.

Mokrenko Eugenii Viktorovich — PhD (Stomatology), Post-Doc Fellow, Dept. of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.