

УДК 578.245.4:616-097-099

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-144–154

Для цитирования: Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Шерстобоев Е.Ю., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Дыгай А.М. Иммунотоксические эффекты интерферона α -2b, модифицированного иммобилизацией с помощью технологии электронно-лучевого синтеза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 144–154.

Иммунотоксические эффекты интерферона α -2b, модифицированного иммобилизацией с помощью технологии электронно-лучевого синтеза

Киншт Д.Н.¹, Мадонов П.Г.¹, Шерстобоев Е.Ю.², Данилец М.Г.²,
Трофимова Е.С.², Лигачева А.А.², Дыгай А.М.²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФирМ)
имени Е.А. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ)
Российской академии наук (РАН)
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить иммунотоксическое действие лекарственного препарата на основе интерферона α -2b, иммобилизованного на полиэтиленгликоле с помощью технологии электронно-лучевого синтеза.

Материал и методы. Исследование проведено на 250 самцах мышей-гибридов линии F₁(СВАЧС7В1/6) с использованием следующих методик: предварительная оценка иммунотоксичности при однократном введении в широком диапазоне доз, изучение влияния препарата на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета, оценка фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, исследование влияния препарата на фагоцитарную активность нейтрофилов, оценка уровня гемагглютининов в сыворотке крови к эритроцитам барана, оценка влияния препарата на реакцию гиперчувствительности замедленного типа, индуцированную тринитробензолсульфоновой кислотой. Лекарственный препарат на основе иммобилизованного интерферона α -2b применяли внутрибрюшинно однократно в дозах $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг, 9×10^6 МЕ/кг, $4,5 \times 10^7$ МЕ/кг, $22,5 \times 10^7$ МЕ/кг и курсом внутривенно в дозах $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг и $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг.

Результаты. Показано, что курсовое применение лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b в дозах $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг и $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг не оказывает иммунотоксического действия. Однократное введение лекарственного препарата в различных дозах и курсовое применение дозы $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг приводит к стимуляции гуморальных иммунных реакций. Использование курсом исследуемого препарата в дозах $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг и $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг повышает фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов периферической крови мышей.

Заключение. Применение лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b в дозах, значительно превышающих терапевтические, не оказывает негативного воздействия на функционирование иммунной системы экспериментальных животных.

Ключевые слова: интерферон альфа-2b, пегилирование, иммунотоксичность, гуморальный и клеточный иммунный ответ, фагоцитоз, мыши-гибриды линии F₁(СВАЧС7В1/6).

✉ Шерстобоев Евгений Юрьевич, e-mail: sherstoboev_eu@pharmso.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Для решения задачи этиотропной терапии энтеровирусной инфекции была разработана пероральная форма интерферона α -2b (ИФН α -2b), модифицированного иммобилизацией на полиэтиленгликоле с помощью технологии электронно-лучевого синтеза [1]. Известно, что воздействие ионизирующего излучения может изменять структуру белков вплоть до их разрушения, а иммобилизация белковых молекул на инертных носителях изменяет фармакологические свойства исходных [2]. Поэтому имеется актуальность изучения фармакологических свойств интерферонов, модифицированных иммобилизацией с помощью технологии электронно-лучевого синтеза.

Целью данного исследования в рамках общей программы доклинического изучения безопасности явилось исследование иммунотоксичности лекарственного препарата (ЛП) на основе иммобилизованного ИФН α -2b. Изучение иммунотоксического действия является обязательной частью изучения токсичности новых лекарственных препаратов и химических соединений [3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение иммунотоксического действия ЛП на основе интерферона (ИФН) α -2b, иммобилизованного на полиэтиленгликоле, проводилось согласно «Методическим рекомендациям по оценке иммунотоксического действия лекарственных средств» [3]. Пероральную форму ЛП иммобилизованного ИФН α -2b получали с помощью облучения пучком электронов в дозе 1,5 мрад, предварительно замороженной при -70°C смеси рекомбинантного ИФН α -2b с 5%-м раствором полиэтиленгликоля-1500 [4].

В экспериментах использовано 250 самцов мышей-гибридов линии F_1 (СВАЧС57В1/6) в возрасте 6–8 нед массой тела 19–23 г, которые были получены из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН. Содержание животных, участвующих в экспериментах, осуществлялось в стандартных условиях вивария при температуре 18–24 $^\circ\text{C}$, влажности – (50 \pm 20)%, объеме воздухообмена (вытяжка / приток) – 8 : 10, световом режиме (день / ночь) – 12 ч / 12 ч. Мыши имели постоянный доступ к воде и пище.

Имунотоксическое действие лекарственного препарата исследовано при помощи следующих методик: предварительной оценки иммунотоксичности при однократном введении в широком диапазоне доз, влиянии препарата на массу и кле-

точность центральных и периферических органов иммунитета, оценки фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, влиянии препарата на фагоцитарную активность нейтрофилов, оценки уровня гемагглютининов в сыворотке крови к эритроцитам барана, оценки влияния препарата на реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), индуцированную тринитробензолсульфоновой кислотой.

Для исследования иммунотоксичности препарата на основе иммобилизованного ИФН α -2b вводился внутрижелудочно курсом в течение 7 сут в десятикратной терапевтической дозе (10 ТД) $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг и дозе, на порядок ее превышающей, $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг (100 ТД), а также однократно внутрибрюшинно в дозах $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг (10 ТД), 9×10^6 МЕ/кг (50 ТД), $4,5 \times 10^7$ МЕ/кг (250 ТД) и $22,5 \times 10^7$ МЕ/кг (1250 ТД). Терапевтическая доза лекарственного препарата была определена как $1,8 \times 10^5$ МЕ/кг для мышей, исходя из терапевтической дозы ИФН α -2b для человека. Введение препарата осуществлялось внутрижелудочно после извлечения содержимого капсулы и растворения его в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). Контрольные животные получали ФСБ в дозе 10 мл/кг перорально или внутрибрюшинно.

При изучении влияния препарата на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета, оценке фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов и нейтрофилов периферической крови в качестве фона были использованы интактные животные соответствующего пола и возраста. При исследовании влияния препарата на гуморальный иммунный ответ при однократном и курсовом введении на интенсивность реакции ГЗТ в качестве фона был использован мышьяк, получившие антиген, но без курсового введения растворителя. Применяемые методики подробно изложены в руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [3].

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием программы Statistica 6.0. Для каждой выборки вычислялось среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (m). Проверка распределения на соответствие нормальному проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение выборочных средних осуществлялось по t -критерию Стьюдента в случае нормального распределения или по критерию Краскела – Уоллиса для k -несвязанных выборок ($k > 2$) в случае распределения, отличающегося от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предварительная оценка иммунотоксичности при однократном введении

После однократного внутривенного введения лекарственного препарата самцам мышей-гибридов линии F_1 (СВАЧС57В1/6) в дозах $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг (10 ТД), 9×10^6 МЕ/кг (50 ТД), $4,5 \times 10^7$ МЕ/кг (250 ТД) и $22,5 \times 10^7$ МЕ/кг (1250 ТД) наблюдалось достоверное повышение числа спленоцитов по сравнению с показателем контрольной группы (табл. 1). При этом отмечалось статистически значимое увеличение абсолютного числа антителообразующих клеток в группах

животных с однократным применением лекарственного препарата во всех исследованных дозах относительно контрольных значений. Однако процентное содержание антителопродуцентов было достоверно повышено лишь в группе мышей, получивших исследуемый препарат в дозе 9×10^6 МЕ/кг, а в группе животных с введением лекарственного препарата в дозе $4,5 \times 10^7$ МЕ/кг отмечалось статистически значимое снижение относительного числа антителообразующих клеток по сравнению с показателем контрольной группы.

Т а б л и ц а 1

Оценка влияния лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b на гуморальный иммунный ответ мышей-гибридов линии F_1 (СВА \times С57В1/6) при однократном введении, $M \pm m$					
Показатель	Контроль ($n = 10$)	Доза, МЕ/кг			
		$1,8 \times 10^6$ ($n = 10$)	9×10^6 ($n = 10$)	$4,5 \times 10^7$ ($n = 10$)	$22,5 \times 10^7$ ($n = 10$)
Общее количество спленоцитов, 10^6 /орган	$171,60 \pm 5,81$	$193,80 \pm 8,10\#$	$237,10 \pm 9,98\#$	$284,60 \pm 7,66\#$	$317,90 \pm 13,64\#$
Антителообразующие клетки, %	$14,38 \pm 0,42$	$14,88 \pm 0,63$	$16,58 \pm 0,36\#$	$13,04 \pm 0,36\#$	$15,34 \pm 0,58$
Антителообразующие клетки, 10^6 /орган	$24,59 \pm 0,92$	$28,69 \pm 1,49\#$	$39,42 \pm 1,63\#$	$37,28 \pm 1,87\#$	$48,67 \pm 2,64\#$

П р и м е ч а н и е. # – различия между соответствующими опытными и контрольными группами достоверны ($p < 0,05$); n – количество животных в группе.

Таким образом, однократное применение ЛП на основе иммобилизованного ИФН α -2b у мышей-гибридов линии F_1 (СВА \times С57В1/6) в различных дозах приводило к стимуляции гуморального иммунного ответа.

Определение массы и клеточности органов иммунной системы

Курсовое введение лекарственного препарата мышам-самцам гибридам F_1 (СВА \times С57В1/6) в дозе

$1,8 \times 10^6$ МЕ/кг (10 ТД) приводило к достоверному повышению относительного числа спленоцитов и абсолютному и относительному увеличению количества тимоцитов по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 2). При применении лекарственного препарата в минимальной дозе (10 ТД) наблюдалось статистически значимое повышение абсолютного числа тимоцитов относительно фоновых значений.

Т а б л и ц а 2

Оценка влияния курсового введения лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета мышей-гибридов линии F_1 (СВА \times С57В1/6), $M \pm m$				
Показатель	Фон ($n = 10$)	Контроль ($n = 10$)	Доза, МЕ/кг	
			$1,8 \times 10^6$ ($n = 10$)	$1,8 \times 10^7$ ($n = 10$)
Масса селезенки, мг	$70,30 \pm 2,60$	$67,40 \pm 3,18$	$68,10 \pm 4,10$	$69,70 \pm 3,25$
Масса тимуса, мг	$47,00 \pm 2,04$	$51,50 \pm 3,90$	$52,10 \pm 3,54$	$50,30 \pm 2,90$
Масса лимфоузла, мг	$1,13 \pm 0,09$	$1,40 \pm 0,13$	$1,67 \pm 0,18^*$	$1,57 \pm 0,14^*$
Общее количество кариоцитов, 10^6 /бедро	$17,95 \pm 1,08$	$16,15 \pm 1,01$	$17,60 \pm 1,00$	$16,70 \pm 0,90$
Общее количество спленоцитов абсолютное, 10^6 /на орган	$129,30 \pm 8,29$	$123,00 \pm 4,49$	$132,80 \pm 7,06$	$132,60 \pm 5,38$
Общее количество спленоцитов относительное	$1,83 \pm 0,07$	$1,84 \pm 0,03$	$1,96 \pm 0,02\#$	$1,91 \pm 0,03$
Общее количество тимоцитов абсолютное, 10^6 /орган	$183,00 \pm 8,44$	$181,00 \pm 8,19$	$216,20 \pm 11,21^*\#$	$186,90 \pm 5,74$
Общее количество тимоцитов относительное	$3,90 \pm 0,07$	$3,61 \pm 0,18$	$4,21 \pm 0,14\#$	$3,80 \pm 0,18$
Общее количество лимфоцитов в лимфоузле абсолютное, 10^6 /орган	$1,51 \pm 0,10$	$1,63 \pm 0,14$	$1,95 \pm 0,20$	$2,33 \pm 0,27^*\#$

Показатель	Фон (<i>n</i> = 10)	Контроль (<i>n</i> = 10)	Доза, МЕ/кг	
			$1,8 \times 10^6$ (<i>n</i> = 10)	$1,8 \times 10^7$ (<i>n</i> = 10)
Общее количество лимфоцитов в лимфоузле относительное	1,38 ± 0,11	1,17 ± 0,03	1,17 ± 0,03	1,46 ± 0,08#

П р и м е ч а н и е. Здесь и далее в табл. 3–6: # – различия между соответствующими опытными и контрольными группами достоверны ($p < 0,05$), *n* – количество животных в группе.

*различия между опытными группами и фоном, между контрольной группой и фоном достоверны ($p < 0,05$).

При использовании лекарственного препарата мышам-самцам курсом в дозе $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг (100 ТД) отмечалось достоверное повышение абсолютного и относительного содержания клеток лимфоузла по сравнению со значениями контрольной группы, при этом масса и общая клеточность лимфоузла была статистически значимо повышена и относительно фонового значения.

Таким образом, курсовое введение лекарственного препарата в дозе $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг (10 ТД) мышам-самцам гибридам F_1 (СВА×С57В1/6) не оказывало существенного влияния на массу и клеточность центральных и периферических органов иммунитета, за исключением относительного повышения числа спленоцитов и абсолютно-

го и относительного количества тимоцитов. При использовании лекарственного препарата в дозе $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг (100 ТД) наблюдалось повышение абсолютного и относительного числа клеток лимфоузла.

Оценка фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов

Курсовое введение лекарственного препарата в дозе $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг (10 ТД) самцам мышей-гибридов линии F_1 (СВА × С57В1/6) приводило к достоверному повышению числа фагоцитов в перитонеальной полости, их суммарной и индивидуальной фагоцитарной активности по сравнению с контрольной группой, а также и фоном по такому показателю, как фагоцитарный индекс (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Оценка влияния курсового введения лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов мышей-гибридов линии F_1 (СВА×С57В1/6), $M \pm m$

Показатель	Фон (<i>n</i> = 10)	Контроль (<i>n</i> = 10)	Доза, МЕ/кг	
			$1,8 \times 10^6$ (<i>n</i> = 10)	доза $1,8 \times 10^7$ (<i>n</i> = 10)
Количество ядродержащих клеток в перитонеальном экссудате, $\times 10^6$	1,35 ± 0,13	1,19 ± 0,08	1,49 ± 0,14	1,31 ± 0,11
Фагоцитирующие клетки, %	38,18 ± 0,80	38,27 ± 1,93	41,70 ± 2,20	42,74 ± 2,23
Количество фагоцитирующих клеток, $\times 10^6$	0,52 ± 0,06	0,46 ± 0,04	0,64 ± 0,07#	0,57 ± 0,08
Количество туши, поглощенное клетками перитонеального экссудата, ед. абсорбции	0,438 ± 0,051	0,370 ± 0,034	0,569 ± 0,070#	0,493 ± 0,066
Фагоцитарный индекс (количество туши, поглощенное одним фагоцитом), ед. абсорбции, $\times 10^6$	0,838 ± 0,018	0,803 ± 0,013	0,887 ± 0,011*#	0,859 ± 0,015#

В группе мышей, получивших лекарственный препарат курсом в дозе $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг (100 ТД), отмечалось достоверное повышение фагоцитарного индекса по сравнению со значением в контрольной группе. Таким образом, курсовое введение лекарственного препарата в дозе $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг самцам мышей-гибридов линии F_1 (СВА×С57В1/6) стимулировало фагоцитарную активность клеток перитонеального экссудата. При использовании лекарственного препарата в дозе $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг наблюдалось лишь повышение фагоцитарного индекса.

Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови

Применение лекарственного препарата курсом как в дозе $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг (10 ТД), так и в дозе на порядок ее выше $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг (100 ТД) приводило к достоверному повышению относительного количества фагоцитирующих нейтрофилов (фагоцитарный индекс) как по сравнению со значениями контрольной, так и фоновой группы (табл. 4). При этом среднее число частиц, поглощенное одной клеткой (фагоцитарное число) в группах животных, получивших лекарственный препарат

в обеих исследованных дозах, статистически значимо не изменялось по сравнению с показателями контрольной группы и фона. Таким образом, курсовое введение лекарственного препарата в

дозах $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг и $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг самцам мышей-гибридов линии F₁(СВА × С57В1/6) повышало относительное число активных фагоцитов среди нейтрофилов периферической крови.

Т а б л и ц а 4

Оценка влияния курсового введения лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b на фагоцитарную активность нейтрофилов мышей-гибридов линии F ₁ (СВА×С57В1/6), $M \pm m$				
Показатель	Фон (n = 10)	Контроль (n = 10)	Доза, МЕ/кг	
			$1,8 \times 10^6$ (n = 10)	$1,8 \times 10^7$ (n = 10)
Фагоцитарный индекс, %	25,20 ± 1,62	25,60 ± 1,25	34,90 ± 2,32*#	33,80 ± 2,21*#
Фагоцитарное число	2,18 ± 0,19	2,03 ± 0,13	2,46 ± 0,16	2,32 ± 0,14

Оценка уровня гемагглютининов в сыворотке крови к эритроцитам барана

Курсовое введение лекарственного препарата в дозе $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг достоверно повышало титр гемагглютининов в периферической крови экспериментальных животных по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

Применение лекарственного препарата в дозе $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг не оказывало существенного влияния на уровень гемагглютининов в сыворотке

крови иммунизированных ЭБ мышей.

Оценка влияния препарата на гиперчувствительность замедленного типа

Курсовое введение лекарственного препарата в дозах $1,8 \times 10^6$ МЕ/кг (10 ТД) и $1,8 \times 10^7$ МЕ/кг (100 ТД) самцам мышей-гибридов линии F₁(СВА×С57В1/6) не приводило к статистически значимым различиям в выраженности реакции ГЗТ по сравнению с соответствующими показателями контрольной и фоновой группы (табл. 6).

Т а б л и ц а 5

Оценка влияния курсового введения лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b на уровень гемагглютининов ($\log_2 T$) к эритроцитам барана в крови мышей-гибридов линии F ₁ (СВА×С57В1/6) на 7-е сут после иммунизации, $M \pm m$				
Показатель	Фон (n = 10)	Контроль (n = 10)	Доза, МЕ/кг	
			$1,8 \times 10^6$ (n = 10)	$1,8 \times 10^7$ (n = 10)
Уровень гемагглютининов ($\log_2 T$)	8,90 ± 0,31	8,50 ± 0,40	10,10 ± 0,53#	9,30 ± 0,47

Т а б л и ц а 6

Оценка влияния курсового введения лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b на интенсивность реакции ГЗТ мышей-гибридов линии F ₁ (СВА×С57В1/6), индуцированную введением тринитробензолсульфоновой кислоты, $M \pm m$				
Показатель	Фон (n = 10)	Контроль (n = 10)	Доза МЕ/кг	
			$1,8 \times 10^6$ (n = 10)	$1,8 \times 10^7$ (n = 10)
Интенсивность реакции ГЗТ	14,28 ± 1,20	13,63 ± 1,14	16,91 ± 1,30	16,14 ± 1,39

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкое применение в медицине препараты на основе ИФН α -2b нашли в лечении вирусных заболеваний, большого круга онкологических болезней, а также для профилактики гриппа и ОРЗ [5–7]. Но, к сожалению, белковая природа ИФН α -2b накладывает ряд существенных ограничений

в клиническом применении. Эти препараты легко разрушаются ферментами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и протеазами крови, что снижает их биодоступность и вынуждает клиницистов увеличивать дозу и частоту введения препарата [8–10]. Парентеральное назначение высоких доз ИФН влечет за собой развитие побочных реакций [11–14]. У больных, принимающих большие

дозы рекомбинантных ИФН, также наблюдается образования антител, нейтрализующих препарат, что сопровождается развитием резистентности к интерферонотерапии [10, 15].

Совершенствование препаратов на основе ИФН предполагает получение более безопасного и эффективного лекарственного средства с улучшенными физико-химическими и биологическими свойствами. Современная технология иммобилизации активного белка с полиэтиленгликолем с помощью электронно-лучевого синтеза модифицирует фармакокинетические характеристики соединения, позволяя создавать лекарственные препараты с высокой терапевтической активностью и низкой токсичностью [16–18]. Результатом такой модификации является возрастание биодоступности ИФН, снижение колебаний уровня активного вещества в крови, более длительное сохранение эффективной концентрации в органах-мишенях, что и увеличивает эффективность интерферонотерапии [8, 10, 19–22]. Уникальность препарата ИФН α -2b, иммобилизованного на полиэтиленгликоле с помощью электронно-лучевого синтеза, заключается в защите белковой молекулы от действия протеолитических ферментов ЖКТ, благодаря чему появляется возможность перорального применения лекарственного препарата на основе иммобилизованного ИФН α -2b. Немаловажен и тот факт, что около 60–70% клеток иммунной системы находится именно в желудочно-кишечном тракте, а учитывая склонность иммуноцитов к рециркуляции, эта цифра существенно возрастает, поэтому пероральный прием препарата будет оказывать более выраженный иммуномодулирующий эффект и почти не сопровождаться системными побочными эффектами [23–25]. Одна из задач доклинического изучения любого нового лекарственного препарата – в эксперименте на животных доказать или исключить возможность развития иммунотоксического действия, вызванного введением препарата. Поэтому было изучено влияние лекарственного средства на основе иммобилизованного ИФН α -2b на основные звенья иммунного ответа в эксперименте при однократном и курсовом применении.

На сегодняшний день препараты ИФН- α все чаще рассматриваются, прежде всего, как иммуномодуляторы, влияющие на процессы дифференцировки и функциональной активности эффекторных клеток иммунной системы [12, 26, 27]. Ведь роль ИФН в естественном выздоровлении человека связана не только с торможением репродукции вирусов, бактериальных агентов и опухолевых клеток, но и с формированием адек-

ватного воспалительного процесса и иммунного ответа. Являясь частью общей цитокиновой сети организма, ИФН принимают участие во всех реакциях иммунитета и в первую очередь отвечают за включение механизмов врожденного иммунитета [28, 29]. Известно, что ИФН- α активно воздействуют на НК-клетки, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и нейтрофилы, способствуя активации механизмов захвата и переваривания чужеродных агентов, а также через усиление экспрессии мембранных антигенов I и II классов комплекса МНС на поверхности иммунокомпетентных клеток облегчают процесс узнавания антигена [5, 28, 30–33]. Проведенное нами исследование показало, что ЛП на основе иммобилизованного ИФН α -2b оказывает стимулирующее влияние на функциональную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов (см. табл. 3, 4).

Помимо активации неспецифических ресурсов иммунной системы, ИФН- α регулируют процессы созревания иммунокомпетентных клеток, межклеточных взаимодействий и участвуют в формировании специфического иммунного ответа [34–36]. Из данных литературы известно, что иммуномодулирующее действие рекомбинантного препарата ИФН α -2b реализуется преимущественно через воздействие на клеточное звено иммунной системы [37–39]. Продукция инфицированными клетками ИФН- α при участии других цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-12) определяет дифференцировку Тх0 лимфоцитов в Тх1 и развитие клеточного иммунного ответа, что в сочетании с активацией основных антигенпрезентирующих клеток способствует формированию антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺, направленных против инфицированных клеток [26, 40, 41]. С другой стороны, ИФН α -2b препятствует развитию воспаления и реакции ГЗТ [5]. Основная роль в развитии ГЗТ принадлежит Т-лимфоцитам.

Специфическое узнавание антигена активирует сенсibilизированные Т-лимфоциты, которые, в свою очередь, запускают синтез большого количества лимфокинов – медиаторов ГЗТ. Активированные Т-лимфоциты вместе с синтезируемыми цитокинами вовлекают в ответную реакцию на чужеродный антиген клетки других типов, таких как моноциты (макрофаги), нейтрофилы. Миграция и пролиферация иммунных клеток характеризуется воспалением с ярко выраженными признаками [42]. В представленном исследовании курсовое введение ЛП на основе иммобилизованного ИФН α -2b не способствовало развитию воспаления по типу ГЗТ (см. табл. 6).

Существуют данные о способности ИФН- α в физиологических концентрациях активировать эффекторные механизмы гуморального иммунитета, повышая тем самым эффективность иммунного ответа. Иммуномодулирующее влияние ИФН I типа на гуморальный иммунный ответ показано для разных типов антигенов [5, 43]. Нами было обнаружено, что однократное введение ЛП на основе иммобилизованного ИФН α -2b в различных дозах, начиная от десятикратной терапевтической дозы и заканчивая дозой, в 125 раз ее превышающей, увеличивало показатели гуморального иммунного ответа на 4-е сут после иммунизации эритроцитами барана (см. табл. 1).

В зависимости от условий протекания иммунного воспаления ИФН I типа способны влиять на функциональную активность В-лимфоцитов, усиливая или тормозя процесс антителообразования, а также переключая синтез иммуноглобулинов. По имеющимся данным, ИФН стимулируют в В-клетках в зависимости от их локализации продукцию специфических иммуноглобулинов G, M, A и снижают синтез иммуноглобулина E [28, 36]. Функциональная активность антителопродукторов в селезенке мышей, принимавших 7-дневным курсом ЛП на основе иммобилизованного ИФН α -2b в десятикратной терапевтической дозе ($1,8 \times 10^6$ МЕ/кг) повышалась, судя по титрам специфических гемагглютининов в сыворотке крови (см. табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовое применение лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона α -2b в десятикратной и стократной терапевтических дозах не оказывает иммунотоксического действия в эксперименте. Однократное введение лекарственного препарата в различных дозах и курсовое применение десятикратной терапевтической дозы приводит к стимуляции гуморальных иммунных реакций. Использование лекарственного препарата на основе иммобилизованного ИФН α -2b курсом в десятикратной и стократной терапевтических дозах повышает фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов периферической крови экспериментальных животных, не влияя при этом на протекание клеточного иммунного ответа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных

с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Киншт Д.Н. – разработка методики электронно-лучевого синтеза препарата, анализ данных. Мадонов П.Г. – разработка методики электронно-лучевого синтеза препарата, анализ и интерпретация данных. Шерстобоев Е.Ю. – разработка дизайна исследования, написание текста статьи. Данилец М.Г. – проведение экспериментов, интерпретация данных. Трофимова Е.С. – проведение экспериментов, интерпретация данных. Лигачева А.А. – проведение экспериментов, статистическая обработка результатов. Дыгай А.М. – общее руководство исследованием, окончательное утверждение рукописи для публикации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» «Доклинические исследования лекарственного средства на основе иммобилизованного интерферона для лечения энтеровирусной инфекции» (государственный контракт от 14 мая 2012 г. № 16.N08.12.1017).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено решением комитета по этике НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН (протокол № 15012014 от 15.01.2014 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Балданов Н.В., Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Мирошников П.Н., Дыгай А.М., Данилец М.Г., Лигачева А.А., Масная Н.В., Трофимова Е.С., Шерстобоев Е.Ю., Шитикова О.Г. Противоэнтеровирусное и иммуностимулирующее средство. Патент РФ № 2554761, 2015.
Artamonov A.V., Bekarev A.A., Baldanov N.V., Kinsht D.N., Madonov P.G., Miroshnikov P.N., Dygay A.M., Danilets M.G., Ligacheva A.A., Masnaya N.V., Trofimova E.S., Sherstoboev E.Yu., Shitikova O.G. Protivoenterovirusnoe i immunostimuliruyushchee sredstvo [Anti-enteroviral and immunostimulating agent]. Russian Federation Patent 2554761, 2015 (in Russian).
2. Wang Y.S., Youngster S., Grace M., Bausch J., Borden R., Wyss D.F. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2b and its therapeutic implications // *Adv. Drug Deliv.* 2002; 54 (4): 547–570. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00027-3.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013: 944.

- Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. Ed. A.N. Mironov. [Guidelines for preclinical drug research. Part one / pod red. A.N. Mironova] M.: Grif i K Publ., 2013: 944 (in Russian).
4. Бекарев А.А., Артамонов А.В., Верещагин Е.И. Способ иммобилизации биологически активного вещества (БАВ) на носитель (варианты) и конъюгат БАВ-носитель, полученный данными способами. Патент РФ № 2409669, 2011.
 - Bekarev A.A., Artamonov A.V., Vereshchagin E.I. Sposob immobilizatsii biologicheskii aktivnogo veshchestva (BAV) na nositel' (varianty) i konyugat BAV-nositel', poluchennuyu dannymi sposobami [Method for immobilising biologically active substance (BAS) on carrier (versions) and BAS-carrier conjugate produced by such methods], Russian Federation Patent 2409669, 2011 (in Russian).
 5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005: 368.
 - Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv) [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)], M.: GEOTAR-MED Publ., 2005: 368 (in Russian).
 6. Goodbourn S., Didcock L., Randall R.E. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures // *J. Gen. Virol.* 2000; 81: 2341–2364. DOI: 10.1099/0022-1317-81-10-2341.
 7. Caraglia M., Marra M., Pelaia G., Maselli R., Caputi M., Marsico S.A. Alpha-interferon and its effects on signal transduction pathways // *Cell Physiol.* 2005; 202 (2): 223–235.
 8. Ahad M.A., Alim M.A., Saifuddin Ekram A.R.M. Interferon to PEG-Interferon: a review // *TAJ: Journal of Teachers Association.* 2004; 7 (2): 113–116. DOI: 10.3329/taj.v17i2.3460.
 9. Lai L., Hui Ch. K., Leung N., Lau G. K. Pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) in the treatment of chronic hepatitis B // *Int. J. Nanomedicine.* 2006; 1 (3): 255–262.
 10. Thomas T., Foster G. Nanomedicines in the treatment of chronic hepatitis C-focus on pegylated interferon alpha-2a // *Int. J. Nanomedicine.* 2007; 2 (1): 19–24. DOI: 10.2147/nano.2007.2.1.19.
 11. Борзанова М.В., Алпенидзе Д.Н., Горельшева Н.Е. Обзор эффективности препаратов интерферона альфа-2b при интраназальном применении // *Русский медицинский журнал.* 2012; 20 (24): 1208–1210.
 - Borzanova M.V., Alpenidze D.N., Gorelysheva N.E. Obzor effektivnosti preparatov interferona al'fa-2b pri intranasal'nom primenenii [Review of the effectiveness of interferon alfa-2b preparations for intranasal application] // *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal.* 2012; 20 (24): 1208–1210 (in Russian).
 12. Лусс Л.В., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. 12. Интерфероны в комплексной терапии и профилактике гриппа и респираторных инфекций // *Эффективная фармакотерапия.* 2014; 5: 14–19.
 - Luss L.V., Malinovskaya V.V., Vyzhlova E.N. Interferony v kompleksnoy terapii i profilaktike gripa i respiratornykh infektsiy [Interferons in complex therapy and prevention of influenza and respiratory infections] // *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy.* 2014; 5: 14–19 (in Russian).
 13. Patten S.B. What is the best approach to treating interferon-induced depression in people with multiple sclerosis? // *J. Psychiatry. Neurosc.* 2001; 26 (1): 66.
 14. Papafragkakis H., Rao M.S., Moehlen M., Dhillon S., Martin P. Depression and pegylated interferon-based hepatitis C treatment // *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* 2012; 4 (1): 25–35. DOI: 10.2147/IJICMR.S28901.
 15. Симбирцев А.С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике // *Медицинский академический журнал.* 2013; 13 (1): 7–22.
 - Simbirtsev A.S. Dostizheniya i perspektivy ispol'zovaniya rekombinantnykh tsito-kinov v klinicheskoy praktike [Achievements and prospects of usage of recombinant cytokines in clinical practice] // *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal – Medical Academic Journal.* 2013; 13 (1): 7–22 (in Russian).
 16. Дыгай А.М., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Мадонов П.Г., Удут В.В. Нанотехнологии в фармакологии. М.: Издательство РАМН, 2011: 136 с.
 - Dygay A.M., Artamonov A.V., Bekarev A.A., Zhdanov V.V., Zyuz'kov G.N., Madonov P.G., Udut V.V. Nanotekhnologii v farmakologii [Nanotechnology in Pharmacology]. M.: Publishing house RAMS, 2011: 136 (in Russian).
 17. Ершов К.И., Серяпина А.А., Спиридонов В.В., Парыгина Е.М., Редозубов Э.В. Исследование эффективности перорального нанокompозитного препарата инсулина // *Сибирский медицинский вестник.* 2013; 4: 30.
 - Ershov K.I., Seryapina A.A., Spiridonov V.V., Parygina E.M., Redozubov E.V. Issledovanie effektivnosti peroral'nogo nanokompозitnogo preparata insulin [The study of the effectiveness of the peroral nanocomposite preparation of insulin] // *Sibirskiy meditsinskiy vestnik – Siberian Medical Bulletin.* 2013; 4: 30 (in Russian).
 18. Мадонов П.Г., Ершов К.И., Дубровин А.В., Заполоцкий Е.Н., Мирошников П.Н., Шилова М.А., Киншт Д.Н. Электронно-лучевая модификация препаратов белковой природы для улучшения их фармакологических свойств // *Сибирский медицинский вестник.* 2013; 4: 83.
 - Madonov P.G., Ershov K.I., Dubrovin A.V., Zapolotskiy E.N., Miroshnikov P.N., Shilova M.A., Kinsht D.N. Elektronno-luchevaya modifikatsiya preparatov belkovoy prirody dlya uluchsheniya ikh farmakologicheskikh svoystv [Electron-beam modification of protein preparations aimed at improving their pharmacological properties] // *Sibirskiy meditsinskiy vestnik – Siberian Medical Bulletin.* 2013; 4: 83 (in Russian).

19. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М. Пегилированные лекарственные препараты: современное состояние, проблемы и перспективы // *Лечебное дело*. 2005; 4: 18–24.
- Nikitin I.G., Baykova I.E., Gogova L.M. Pegilirovannye lekarstvennyye preparaty: sovremennoye sostoyaniye, problemy i perspektivy [Pegylated medicines: current state, problems and prospects] // *Lechebnoye delo – Therapeutics*. 2005; 4: 18–24 (in Russian).
20. Карабельский А.В., Падкина М.В. Рекомбинантные интерфероны-альфа пролонгированного действия // *Вестник СПбГУ*. 2007; 3 (4): 45–53.
- Karabel'skiy A.V., Padkina M.V. Rekombinantnyye interferony-al'fa prolongirovannogo deystviya [Recombinant interferons-alpha with prolonged action] // *Vestnik SPbGU – SPbSU Bulletin*. 2007; 3 (4): 45–53 (in Russian).
21. Grace M.J., Cutler D. Pegylating IFNs at his-34 improves the in vitro antiviral activity through the JAK/STAT pathway // *Antivir. Chem. Chemother*. 2004; 15 (6): 287–297. DOI: 10.1177/095632020401500601.
22. Ferreira P.R.A., Tenore S.B. Response predictors to treatment with pegylated interferon in chronic hepatitis B // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010; 14 (5): 519–525. DOI: 10.1590/S1413-86702010000500017.
23. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Особенности организации и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта и заболевания, связанные с нарушениями ее функционирования // *Анналы хирургической гепатологии*. 1998; 3 (1): 112–116.
- Khaitov R.M., Pinegin B.V. Osobennosti organizatsii i funktsionirovaniya immunnoy sistemy zheludочно-kishechnogo trakta i zabolevaniya, svyazannye s narusheniyami ee funktsionirovaniya [Features of organization and functioning of a gastrointestinal tract immune system and diseases associated with disruption of its functioning] // *Analy khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*. 1998; 3 (1): 112–116 (in Russian).
24. Eberl G. Inducible lymphoid tissues in the adult gut: recapitulation of a fetal developmental pathway? // *Nat. Rev. Immunol*. 2005; 5(5): 413–420. DOI: 10.1038/nri1600.
25. Dzialo J., Niedzwiedzka-Rystwel P., Mekał A., Depuła W. Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego [Characteristics of mucosal lymphatic tissue associated with gastrointestinal tract and respiratory system] // *Alergia Astma Immunologia. – Allergy Asthma Immunology*. 2010; 15 (4): 197–202.
26. González-Navajas J.M., Lee J., David M., Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons // *Nat. Rev. Immunol*. 2012; 12 (2): 125–135. DOI: 10.1038/nri3133.
27. Boasso A. Type I Interferon at the Interface of Antiviral Immunity and Immune Regulation: The Curious Case of HIV-1 // *Scientifica*. 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/580968.
28. Brassard D.L., Grace M.J., Bordens R.W. Interferon-alpha as an immunotherapeutic protein // *Journal of Leukocyte Biology*. 2002; 71 (4): 565–581.
29. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // *J. Gen. Virol*. 2008; 89 (1): 1–47. DOI: 10.1099/vir.0.83391-0.
30. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // *Антибиотики и химиотерапия*. 1998; 43 (5): 28–39.
- Kuznetsov V.P. Interferony v kaskade tsitokinov: istoricheskii i sovremennyy aspekt [Interferons in a cytokines cascade: historical and modern aspects] // *Antibiotiki i khimioterapiya – Antibiotics and Chemotherapy*. 1998; 43 (5): 28–39 (in Russian).
31. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон, принцип его создания и применения в педиатрической и акушерской инфекционной практике / Ребенок и лекарство. Справочное пособие для лечащих врачей. Т. 2. Фармакотерапия в педиатрии. М.: Оверлей, 2000: 56–77.
- Malinovskaya V.V. Novyy otechestvennyy kompleksnyy preparat Viferon, printsip ego sozdaniya i primeneniya v pediatricheskoy i akusherskoy infektsionnoy praktike / Rebenok i lekarstvo. Spravochnoe posobie dlya lechashchikh vrachey. T. 2. Farmakoterapiya v pediatrii. [The new domestic complex preparation Viferon, the principle of its creation and application in pediatric and obstetrical infection practice / A child and a medicine. Handbook for physicians. V. 2. Pharmacotherapy in pediatrics]. M.: Overlay Publ., 2000: 56–77 (in Russian).
32. Романцов М.Г. Интерфероны и их индукторы. В кн.: Горячева Л.Г., Романцов М.Г., Ботвиньева В.В. Циклоферон. Эффективное средство для педиатрии. СПб., 2002: 9–15.
- Romantsov M.G. Interferony i ikh induktory [Interferons and their inductors]. V kn.: Goryacheva L.G., Romantsov M.G., Botvin'eva V.V. Tsikloferon. Effektivnoye sredstvo dlya pediatrii. [In: Cycloferon. An effective remedy for pediatrics]. SPb., 2002: 9–15 (in Russian).
33. Takaoka A., Yanai H. Interferon signalling network in innate defence // *Cellular Microbiology*. 2006; 8 (6): 907–922. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00716.x.
34. Серебряная Н.Б., Кетлинский С.А. Использование препаратов интерферона альфа в медицине: настоящее и будущее // *Медицинский академический журнал*. 2002; 2 (4): 101–102.
- Serebryanaya N.B., Ketlinskiy S.A. Ispol'zovanie preparatov interferona al'fa v meditsine: nastoyashchee i budushchee [Use of interferon alpha preparations in medicine: the present and the future] // *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal – Medical Academic Journal*. 2002; 2 (4): 101–102.
35. Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И., Гинцбург А.А. Интерфероны: перспективные направления исследований // *Иммунология*. 2013; 3: 168–172.

- Narovlyanskiy A.N., Ershov F.I., Gintsburg A.L. Interferony: perspektivnyye napravleniya issledovaniy [Interferons: perspective research directions] // *Immunologiya – Immunology*. 2013; 3: 168–172 (in Russian).
36. Stark G.R., Kerr I.M., Williams B.R., Silverman R.H., Schreiber R.D. How cells respond to interferons // *Annu. Rev. Biochem.* 1998; 67: 227–264. DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.227.
37. Абатуров А.Э., Юлиш Е.И. Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Ч. 1. Каскад возбуждения системы интерферонов // *Здоровье ребенка*. 2007; 5: 136–144.
- Abaturov A.E., Yulish E.I. Rol' interferonov v zashchite respiratornogo trakta. Chast' 1. Kaskad vzbuzhdeniya sistema interferonov [The role of interferons in the protection of the respiratory tract. Part 1. Excitation cascade of the interferons system] // *Zdorov'e rebenka – Child Health*. 2007; 5: 136–144 (in Russian).
38. Бекетова Г.В. Интерфероны в лечении острых респираторных инфекций у детей // *Ліки України*. 2011; 3: 106–109.
- Beketova G.V. Interferony v lechenii ostrykh respiratornykh infektsiy u detey [Interferons in the treatment of acute respiratory infections in children] // *Liki Ukraini – Liki of Ukraine*. 2011; 3: 106–109 (in Russian).
39. Панкратов О.В. Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса // *Медицинские новости*. 2011; 4: 18–24.
- Pankratov O.V. Immunomodulatory v lechenii herpeticheskoy infektsii, vyzvannoy virusom prostogo gerpesa [Immunomodulators in the treatment of herpetic infection caused by the herpes simplex virus] // *Medsinskie novosti – Medical News*. 2011; 4: 18–24 (in Russian).
40. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // *Цитокины и воспаление*. 2004; 3 (1): 3–6.
- Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N., Mezentseva M.V. Rannie tsitokinovye reaktsii pri virusnykh infektsiyakh [Early cytokine reactions at viral infections] // *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*. 2004; 3 (1): 3–6 (in Russian).
41. Wagner T.L., Ahonen C.L., Couture A.M., Gibson S.J., Miller R.L., Smith R.M., Reiter M.J., Vasilakos J.P., To-mai M.A. Modulation of TH1 and TH2 Cytokine Production with the Immune Response Modifiers, R-848 and imiquimod // *Cell Immunol.* 1999; 191(1): 10–19. DOI: 10.1006/cimm.1998.1406.
42. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: норма и патология: учебник для студентов медицинских вузов и университетов. М: Медицина, 2010: 752.
- Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunologiya: norma i patologiya. Ucheb-nik dlya studentov meditsinskikh vuzov i universitetov [Immunology: norm and pathology. Textbook for students of medical universities and universities]. M: Medicine Publ., 2010: 752 (in Russian).
43. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы // *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (1): 59–61.
- Litvitskiy P.F., Sinel'nikova T.G. Vrozhdennyy immunitet: mekhanizmy realizatsii i patologicheskie sindromy [Innate immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes] // *Voprosy sovremennoy pediatrii – Problems of Modern Pediatrics*. 2009; 8 (1): 59–61 (in Russian).

Поступила в редакцию 06.09.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

Киншт Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, НГМУ, г. Новосибирск.

Мадонов Павел Геннадьевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, г. Новосибирск.

Шерстобоев Евгений Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом иммунофармакологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Данилец Марина Григорьевна, д-р мед. наук, зав. отделом экспериментальных биологических моделей, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Трофимова Евгения Сергеевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Лигачева Анастасия Александровна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория иммунофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Дыгай Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Шерстобоев Евгений Юрьевич, e-mail: sherstoboev_eu@pharmso.ru.

УДК 578.245.4:616-097-099

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-144-154

For citation: Kinsht D.N., Madonov P.G., Sherstoboev E.Yu., Danilets M. G., Trofimova E. S., Ligacheva A.A., Dygai A.M. Immunotoxic effects of interferon alpha-2b, modified by immobilization by means of electron-beam synthesis technology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 144–154.

Immunotoxic effects of interferon alpha-2b, modified by immobilization by means of electron-beam synthesis technology

Kinsht D.N.¹, Madonov P.G.¹, Sherstoboev E.Yu.², Danilets M. G.², Trofimova E. S.², Ligacheva A.A.², Dygai A.M.²

¹ *Novosibirsk State Medical University (NSMU)*
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

² *Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (RIPRM) named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences (RAS)*
3, Lenin Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

ABSTRACT

The paper presents the results of investigation of immunotoxic action of interferon α -2b, immobilized in polyethylene glycol by means of electron-beam synthesis technology.

Materials and methods. In this study we used following methods: a preliminary assessment of immunotoxicity after single administration in wide range of doses, a study of the effect of the drug on the weight and cellularity of central and peripheral immune organs, an assessment of the phagocytic activity of peritoneal macrophages, a study of the effect of the drug on the phagocytic activity of neutrophils, an estimation of the level of serum hemagglutinins to sheep erythrocytes, an evaluation of the effect of the drug on the delayed-type hypersensitivity reaction induced by trinitrobenzenesulfonic acid.

Results. We have shown that the course application of the drug based on immobilized interferon α -2b in tenfold and hundredfold therapeutic doses has no immunotoxic action. At the same time, single administration of the drug at various doses and the therapeutic course application in tenfold dose leads to the stimulation of humoral immune responses. The course application of this drug in tenfold and hundredfold therapeutic dose enhances the phagocytic activity of peritoneal macrophages and peripheral blood neutrophils of experimental animals.

Key words: interferon alpha-2b, pegylation, immunotoxicity, humoral and cellular immune response, phagocytosis, mice F1 (CBA/C57Bl/6).

Received September 06.2017

Accepted November 08.2017

Kinsht Dmitriy N., PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidential Medicine, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

Madonov Pavel G., DM, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidential Medicine, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation.

Sherstoboev Evgeniy Yu., DM, Professor, Head of the Department of Immunopharmacology, RIPRM named after E.D. Goldberg, TNIMC of RAS, Tomsk, Russian Federation.

Danilets Marina G., DBSc, Head of the Department of Experimental Biological Models, RIPRM named after E.D. Goldberg, TNIMC of RAS, Tomsk, Russian Federation.

Trofimova Evgeniya S., PhD, Senior Researcher, Department of Immunopharmacology, RIPRM named after E.D. Goldberg, TNIMC of RAS, Tomsk, Russian Federation.

Ligacheva Anastasiya A., PhD, Researcher, Department of Immunopharmacology, RIPRM named after E.D. Goldberg, TNIMC of RAS, Tomsk, Russian Federation.

Dygai Aleksandr M., DM, Professor, Academician of the RAS, Scientific Supervisor of RIPRM named after E.D. Goldberg, TNIMC of RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Sherstoboev Evgeniy Yu., e-mail: sherstoboev_eu@pharmso.ru.