

стояние проблемы / Л.Н. Самсонова, Э.П. Касаткина // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т.53, №6. – С.40-43.

Samsonova LN, Kasatkina EP. Standards of blood thyroid-stimulating levels: state-of-the-art. *Problems of Endocrinology*. 2007;53(6):40-43. DOI:10.14341/probl200753640-43.

9. Сапожникова И.Е. Йододефицитные заболевания: причины и следствия / И.Е. Сапожникова, Б.Ф. Немцов // Вятский медицинский вестник. – 2007. – №2-3. – С.27-32.

Sapozhnikova I.E, Nemtsov B.F. Iodine deficiency diseases: causes and effects. *Vyatka Medical Bulletin*. 2007;2-3:27-32.

10. Селина Е.В. Тиреоидный статус у детей с различной степенью увеличения щитовидной железы, проживающих в неблагополучном районе Забайкалья / Е.В. Селина, Г.И. Бишарова, Т.А. Чупрова // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – Т.2, №84. – С.59-61.

Selina EV, Bisharova GI, Chuprova TA. Thyroid status in children with various degree of increase of thyroid gland who live in ecologically unfavorable area of Transbaikalia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;2(84):59-61.

11. Селятицкая В.Г. Йододефицит и тиреоидная патология у пришлых жителей Мирнинского района Республики Саха (Якутия): итоги 15-летнего наблюдения / В.Г. Селятицкая // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2010. – Т.30, №3. – С.99-104.

Selyatitskaya VG. Iodine deficiency and thyroid pathology in non-aborigines of the Mirny region of Republic Sakha (Yakutiya): 15-year monitoring results. *The Siberian scientific medical journal*. 2010;30(3):99-104.

12. Туровина Е.Ф. Динамика зубной эдемии коренного и пришлого населения Крайнего Севера / Е.Ф. Туровина, Л.А. Суплотова, Н.А. Новаковская // *Сибирский меди-*

цинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т.64, №6. – С.32-35.

Turovinina EF, Suplotova LA, Novakovskaya NA. Dynamics of endemic goiter children of natives and arrived the population Far North. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2006;64(6):32-35.

13. Francis Lam Y.W. *SLCO1B1* [Электронный ресурс]. ScienceDirect/ <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/slco1b1> (Дата обращения 29.09.2021).

14. Gene [Электронный ресурс]. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=OAT-P1B1%20%28rs2306283%29> (Дата обращения 29.09.2021).

15. *SLCO1B1* gene: [Электронный ресурс] // MedlinePlus Trusted Health Information for You. –URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/slco1b1/#resources>. (Дата обращения: 27.08.2021).

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.05

УДК 616.155.394.5:616.9

Л.К. Добродеева, С.Н. Балашова

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА ФОНЕ НЕЙТРОПЕНИИ

Течение инфекции вирусной этиологии на фоне нейтропении сопровождается более значительными снижением процента активных фагоцитов и повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Это происходит на фоне низкого содержания пропердина, что является риском хронического течения болезни. Дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов при нейтропении обусловлен недостаточностью основного фактора хемотаксиса C5a, являющегося продуктом энзиматического расщепления C5. Повышение содержания аутоантител, что характерно для вирусной патологии, говорит в пользу более значимого уровня цитолитической и секреторной функции нейтрофилов при нейтропении.

Ключевые слова: нейтропения, вирусная инфекция, фагоцитоз, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела.

The course of infection of viral etiology against the background of neutropenia is accompanied by a more significant decrease in the percentage of active phagocytes and an increase in the concentration of circulating immune complexes, which occurs against the background of a low content of properdin, which is a risk of a chronic course of the disease. The deficiency of the phagocytic activity of neutrophils in neutropenia is due to the insufficiency of the main chemotaxis factor C5a, which is a product of the enzymatic cleavage of C5. An increase in the content of autoantibodies, which is characteristic of viral pathology, speaks in favor of a more significant level of cytolytic and secretory function of neutrophils in neutropenia.

Keywords: neutropenia, viral infection, phagocytosis, circulating immune complexes, autoantibodies.

Введение. Нейтропения не является обязательным гематологическим проявлением большинства болезней. При инфекционных болезнях, непосредственно не поражающих органы кроветворения, нейтропении не связаны с нарушением процессов созревания и дифференцировки нейтрофилов. При инфекциях нейтропения носит временный характер и в основном исчезает при выздоровлении. Но наличие нейтропении не оказывает положительного влияния на течение любого воспалительного процесса, в

том числе и вирусной этиологии. Вопросы нейтропении мало привлекают внимание исследователей, но от этого они не становятся малоактуальными. На Севере, где нейтропении довольно широко распространены и зависимы от климато-географических условий жизни, вопросы, связанные с ними, становятся очень злободневными. Нейтропения часто сочетается с дефицитом активных фагоцитов. В сочетании с дефицитом фагоцитарной защиты она создает серьезные дефекты естественной и приобретенной резистентности к различным неблагоприятно влияющим на человека факторам. Частота регистрации дефицита фагоцитарной защиты у практически здоровых детей в возрасте 1-1,5 года в среднем составляет 5,56±0,24%, у детей 10-12 лет уровень регистрации данного иммунодефицита увеличивается до 8,39±0,31%, и в возрасте 16-19

лет частота дефицита фагоцитарной активности нейтрофилов составляет уже 29,76±0,84% [6]. Исходя из данных В.А. Алмазова (1981), D.C. Dale (1995) и M.A. Lichtman (1995), частота регистрации так называемых «спонтанных» нейтропений довольно значительна [1, 14, 21]. Нейтропения регистрируется в первые часы после введения вакцин, при инфицировании респираторными вирусами, при некоторых бактериальных инфекциях [2, 5, 7, 10].

Цель исследования – установить особенности течения инфекции вирусной этиологии на фоне нейтропении.

Материалы и методы исследования. Проанализированы иммунологические результаты преаналитического и аналитического этапов обследования 628 чел. с вирусной инфекцией в возрасте 31-51 года, проживающих в г. Архангельск, обратившихся в Центр профессиональной диагностики «Био-

ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, Институт физиологии природных адаптаций, г. Архангельск: **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, dobrodeevalk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5080-6502, **БАЛАШОВА Светлана Николаевна** – к.б.н., с.н.с., ifpa-svetlana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4828-6485.

лам» после перенесенного заболевания с установленным ранее диагнозом, из них 126 чел. с энтеровирусной инфекцией, 164 – герпетической инфекцией, 223 – ОРВИ, 115 – гриппом. В качестве группы сравнения было обследовано 359 практически здоровых человек указанного возраста, проживающих в г. Архангельске.

Все исследования проводились с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями документа «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 г. с изменением и дополнением от 2013 г.).

Для исследования брали периферическую венозную кровь из локтевой вены утром натощак. Количество клеток лейкограммы и фагоцитоз нейтрофилов подсчитывали в мазках крови, окрашенных методом по Романовскому-Гимзе; подсчет производили из расчета на 100 клеток. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с соответствующими реактивами определяли содержание фактора

Р системы комплемента (пропердин) («Cloud-Clone Corp.», CCC, Wuhan), C4, C3, C5-компонентов системы комплемента («AssayPro», США). Определяли аутоантитела к двуспиральной ДНК (ds-DNA), рибонуклеопротеидам (RNP), аутолейкоагглютинины. Аутоантитела выявляли с помощью ИФА с использованием наборов ENA Profile фирмы «Bio-Rad» (США) и ORGenTec Diagnostika (Германия). Учет результатов проводили на спектрофотометре серии Multiskan (Финляндия) и на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия). Сывороточные аутоантитела к лейкоцитам определяли в реакциях лейкоагглютинации, результаты которых учитывали в препарате типа «толстая капля». Лейкоагглютинины определяли в разведениях 1/5, 1/20, 1/40, 1/80, 1/60 и т.д., титры которых регистрировали в $\log_2$. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК IgG) определяли стандартным методом преципитации с использованием 7,5 % ПЭГ-6000 в сыворотке крови. Реакцию оценивали на автоматическом иммуноферментном ана-

лизаторе «Evolis» фирмы «Bio-RAD» (Германия). Дефицит содержания нейтрофильных гранулоцитов (нейтропения) устанавливали при содержании $< 2,0 \times 10^9$ клеток/л.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoft, США). Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Частота регистрации нейтропении при вирусных инфекциях колеблется в пределах 12,56-26,96% ($19,46 \pm 1,23\%$), наиболее часто выявляется при гриппе и энтеровирусной инфекции. Дефицит активных фагоцитов и нейтропения совпадают в 78-93% при вирусных инфекциях (табл. 1).

Инфекция сопровождается повышением содержания в крови ЦИК; статистически значимые различия выявлены относительно ЦИК IgG, концентрации которых выше у больных с нейтропенией (табл. 2).

Снижение процента фагоцитирующих нейтрофилов при вирусных инфекциях вне зависимости от эти-

Таблица 1

Частота регистрации дефектов иммунной защиты при вирусных инфекциях у взрослых людей (количество / %)

Показатель	Энтеровирусная, n=126	Герпетическая, n=164	ОРВИ, n=223	Грипп, n=115
Нейтропения	26 / 20,63	29 / 17,68	28 / 12,56	31 / 26,96
Дефицит активных фагоцитов	23 / 18,25	25 / 15,24	24 / 10,76	26 / 22,61
Нейтропения и дефицит активных фагоцитов	21 / 80,76	24 / 82,76	22 / 78,57	29 / 93,55

Таблица 2

Иммунологические параметры периферической крови у больных и практически здоровых людей при нейтропении и нормальном содержании нейтрофильных гранулоцитов ($M \pm m$)

Изучаемые параметры	Вирусная инфекция		Практически здоровые	
	нейтропения n=114	нормальное содержание нейтрофилов n=125	нейтропения n=134	нормальное содержание нейтрофилов n=225
	1	2	3	4
Нейтрофилы, 10^9 кл/л	$1,62 \pm 0,25$	$2,29 \pm 0,19$	$1,83 \pm 0,17$	$2,68 \pm 0,22$
% активных фагоцитов	$35,32 \pm 1,32$ *** ¹⁻³	$49,28 \pm 1,05$ *** ²⁻⁴	$41,34 \pm 1,93$	$54,27 \pm 1,26$
Пропердин, г/л	$0,33 \pm 0,03$ *** ¹⁻³	$0,27 \pm 0,04$ *** ²⁻⁴	$0,67 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,07$
C4, г/л	$0,52 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,05$
C3, г/л	$1,61 \pm 0,08$ *** ¹⁻³	$1,54 \pm 0,07$ *** ²⁻⁴	$0,62 \pm 0,09$	$0,53 \pm 0,09$
C5, г/л	$0,32 \pm 0,04$ *** ¹⁻²	$0,68 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,08$ *** ³⁻⁴	$0,49 \pm 0,06$
ЦИК IgG, г/л	$3,89 \pm 0,09$ *** ¹⁻³	$2,36 \pm 0,07$	$2,83 \pm 0,09$	$2,23 \pm 0,12$
Аутолейкоагглютинины, $\log_2$	$2,32 \pm 0,02$ *** ¹⁻³	$2,86 \pm 0,08$ *** ²⁻⁴	$1,49 \pm 0,07$	$1,36 \pm 0,09$
Анти dsDNA, МЕ/мл	$49,60 \pm 1,26$ *** ¹⁻²	$38,67 \pm 1,35$	$39,71 \pm 1,11$	$35,32 \pm 1,03$
Анти RNP, МЕ/мл	$0,79 \pm 0,04$	$0,69 \pm 0,06$	$0,57 \pm 0,08$	$0,89 \pm 0,13$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ологии инфекционного заболевания происходит на фоне низкого содержания пропердина – активатора альтернативного пути системы комплемента, а также нарастания концентраций C3. Не вдаваясь в детали функциональной активности системы комплемента, упомянем только основные понятия, имеющие отношение к анализируемым результатам. Классический путь активации комплемента начинается со связывания C1q с Fc-фрагментом комплементсвязывающих иммуноглобулинов (IgM, IgG1-3) и образования или их агрегатов, или комплексов с антигеном. Вслед за C1 вступают в активацию C4 и C2, и только после этого образуется C3-конвертаза. Альтернативный или пропердиновый путь активации сразу начинается с образования активных C3a и C3b без участия C1, C4 и C2 [18, 29]. Низкие концентрации C4 и незначительные колебания его концентраций свидетельствуют о преобладании активации системы комплемента альтернативным путем. Пропердин (от латинского *perdition* – разрушение, фактор P) открыл L. Pillemer в 1954 г., электрофоретически – это γ -глобулин сыворотки крови. Длительное низкое содержание пропердина является плохим прогностическим признаком, а также риском затяжного или хронического течения болезни [4, 9]. Некомплементсвязывающие IgA и Fab-фрагменты всех классов иммуноглобулинов могут агрегировать не только антигены, также способны сразу активировать C3.

Дефицит содержания фагоцитирующих гранулоцитов сочетается с нейтропенией не только при вирусных инфекциях, но и у практически здоровых лиц; у больных с нейтропенией содержание фагоцитирующих нейтрофилов заметно ниже ($p < 0,01$). Причиной снижения фагоцитарной активности при нейтропении, на наш взгляд, является преимущественная экзоцитарная активность нейтрофилов. Сразу после контакта с объектом сначала часть гранул сливается с наружной поверхностью клеточной мембраны, затем разрывается или выбрасывается за пределы клетки, а фагоцитоз происходит значительно позже. Выделение пирогена является наиболее ранней реакцией активированных нейтрофилов в тканях и влечет за собой агрегацию гранул, выход катионных белков из лизосом, краевое стояние катионных белков под клеточной мембраной и секрецию их в межклеточную среду [11]. Снижение уровня содержания активных фагоцитов при активизации секреторной функции нейтрофилов

подтверждено достаточно большим количеством убедительных фактов [3, 8, 12, 19, 20, 22, 24, 35].

И у больных, и у практически здоровых лиц нейтропения сочетается с низким содержанием C5 ($p < 0,001$), что вполне объяснимо, поскольку фактор хемотаксиса C5a формируется преимущественно ферментом в лизосомных гранулах полиморфноядерных лейкоцитов. Активация сывороточного комплемента приводит к энзиматическому расщеплению C3 и C5 на фрагменты C3a и C5a, которые способствуют выделению гистамина, но только C5a является истинным хемотаксическим фактором для гранулоцитов [16, 23].

При наличии достаточного градиента концентрации хемоаттрактанта расположение рецепторов на поверхности мембраны клетки становится асимметричным, концентрируется на одном из полюсов в виде шапочки (кеппинг) и определяет направление её движения [15]. Хорошо изученные хемотаксические агенты являются компонентами активированного комплемента или короткими пептидами с N-концевыми формил-метиловыми остатками. Активизация системы комплемента может быть индуцирована бактериальными эндотоксинами, бактериальными клеточными стенками (зимозан), различными протеазами. Продукты бактериального роста стимулируют хемотаксис потому, что в отличие от эукариотических клеток, бактерии инициируют синтез продуктов с N-концевой формил-метионильной группой [28]. Количество таких вновь открываемых хемотаксических пептидов за последние годы насчитывает несколько сотен и число их продолжает нарастать, но, вероятнее всего, все эти вещества реагируют с одним и тем же общим мембранным рецептором нейтрофила. При повышенных концентрациях хемоаттрактанта активность хемотаксиса может даже снижаться. При больших концентрациях самых различных факторов хемотаксиса происходит снижение активности передачи сигнала и механизма концентрации рецепторов на псевдоподиях с параллельным увеличением секреции гидролаз, металлопротеаз и продукции свободных радикалов. При этом не снижается активность хемокинеза, что проявляется отсутствием или снижением выраженности заостренного фронта движения клеток в агарозе [26, 36]. Скорость и количество движущихся нейтрофилов заметно (в 10 и даже в 100 раз) снижается при низ-

ких концентрациях гранулоцитов [13].

Итак, при нейтропении ниже содержание в крови C5, который формируется преимущественно ферментом лизосомных гранул полиморфноядерных лейкоцитов, что приводит к низкому образованию продукта его энзиматического расщепления C5a – основного фактора хемотаксиса гранулоцитов. Содержание C5 у практически здоровых и больных лиц с нейтропенией заметно ниже в этих случаях, различия их концентраций в крови у больных и здоровых людей фактически не существенны. Кроме снижения содержания основного фактора хемотаксиса, при нейтропении ниже и их хемокинез.

Прилипание объекта к стенке фагоцита (опсонизация) обеспечивается обработкой объекта ферментом системы комплемента C3b и иммуноглобулинами. Опсоины известны с 1903 г. [34]. Они действуют как лиганды между объектом и фагоцитом [32]. Прилипание объекта к стенке фагоцита обуславливает изменения в клеточной мембране, приводящие к организации сократительных белков и движениям мембраны вокруг объекта фагоцитоза [30, 31].

Возможность недостаточного влияния опсоинов на дефицит фагоцитарной защиты при нейтропении вряд ли реальна. Опсоины действуют на объект фагоцитоза как лиганды. Наиболее важными опсоинами являются C3 (C3b), активируемый как классическим, так и альтернативным путем, и иммуноглобулины [17, 25, 27, 31-33]. Комплементсвязывающие иммуноглобулины, а также некомплементсвязывающие IgA, IgE и Fab-фрагменты иммуноглобулинов любых классов, способные агрегировать антигены, играют всего лишь преимущественно инициирующую роль. Опсонизация, по всей вероятности, не страдает при нейтропении, поскольку содержание в сыворотке крови C3, источника C3b, при нейтропении фактически не меняется ($1,61 \pm 0,08$ и $1,54 \pm 0,07$ г/л). Необходимо отметить, что активность аутоантителообразования у северян значительно выше, чем у лиц, проживающих в благоприятных климатических условиях, и чрезмерное повышение аутоантител может обусловить низкие концентрации нейтрофилов. Так, при нейтропении у лиц с вирусной инфекцией содержание аутолейкоагглютининов выше, чем у практически здоровых людей ($2,32 \pm 0,02$ и $1,49 \pm 0,07 \log_2$). Концентрации антител к двухцепочечной ДНК (dsDNA) при вирусных инфекциях на фоне нейтропении за-

метно выше, чем уровень их у больных с нормальным содержанием нейтрофилов в периферической венозной крови. Сам по себе факт повышения содержания аутоантител к dsDNA при вирусной инфекции не удивляет и, скорее всего, является результатом цитопатического эффекта вирусного инфицирования клетки. Повышение содержания аутоантител к dsDNA на фоне нейтропении может быть результатом преобладания цитолитической и секреторной активности нейтрофилов в условиях нейтропении. Цитолиз и фагоцитоз являются механизмом защиты органов и тканей от повреждающего влияния факторов и действий, активирующих систему комплемента.

Заключение. Течение инфекции вирусной этиологии на фоне нейтропении сопровождается более значительными снижением процента активных фагоцитов и повышением концентрации ЦИК. Дефицит фагоцитарной активности нейтрофилов при нейтропении обусловлен недостаточностью основного фактора хемотаксиса C5a, являющегося продуктом энзиматического расщепления C5, формирующегося ферментами лизосомальных гранул нейтрофилов, а также снижением активности их хемотаксиса. Повышение содержания аутоантител, что характерно для вирусной патологии, говорит в пользу более значимого уровня цитолитической и секреторной функции нейтрофилов при нейтропении.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований, номер гос. регистрации темы 122011800217-9.

Литература

- Алмазов В.А. Лейкопении / В.А. Алмазов, Б.В. Афанасьев, А.Ю. Зарицкий, А.Л. Шишков. – Л.: Медицина, 1981. – 240 с.
- Almazov V.A. Leukopenia / V.A. Almazov, B.V. Afanasyev, A.Y. Zaritsky, A.L. Shishkov. – L.: Medicine, 1981. – 240 p.
- Вещезерова Т.Н. Влияние АТФ на формирование иммунологического ответа при однократном введении чужеродных эритроцитов / Т.Н. Вещезерова // Научная сессия АГМИ, XXX: материалы научной сессии. – Архангельск, 1971. – С. 37-38.
- Veshchezerova T.N. The effect of ATP on the formation of an immunological response after a single injection of foreign erythrocytes / T.N. Veshchezerova // Scientific session of ASMI, XXX: materials of the scientific session. – Arkhangelsk, 1971. – P. 37-38.
- Влияние эстриола на функциональную активность моноцитов в системе in vitro / И.И. Долгушин, Т.Г. Смирнова, А.Ю. Савочкина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4-5. – С. 429-432.
- The effect of estril on the functional activity of monocytes in in vitro system / I.I. Dolgushin, T.G. Smirnova, A.Yu. Savochkina [et al.] // Medical Immunology. – 2012. – Vol. 14, No. 4-5. – P. 429-432.
- Дементьева М.П. О роли комплемента и пропердина в иммунологических реакциях при инфаркте миокарда / М.П. Дементьева // Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. – Челябинск, 1974. – С. 253-254.
- Dementieva M.P. On the role of complement and properdin in immunological reactions in myocardial infarction / M.P. Dementieva // Factors of natural immunity in various physiological and pathological conditions. – Chelyabinsk, 1974. – P. 253-254.
- Добродеева Л.К. Влияние адаптационного процесса на иммунобиологические сдвиги у человека в ответ на антигенное раздражение / Л.К. Добродеева, В.А. Коннов, Г.А. Суслонова // Биологические проблемы Севера. – Петрозаводск, 1976. – С. 43-45.
- Dobrodeeva L.K. Influence of the adaptation process on immunobiological shifts in humans in response to antigenic irritation / L.K. Dobrodeeva, V.A. Konnov, G.A. Suslonova // Biological problems of the North. – Petrozavodsk, 1976. – P. 43-45.
- Добродеева Л.К. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт / Л.К. Добродеева, В.П. Патракеева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2018. – 203 с.
- Dobrodeeva L.K. Influence of migration and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in high latitudes / L.K. Dobrodeeva, V.P. Patrakeeva. – Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. – 203 p.
- Добродеева Л.К. Иммунологические сдвиги и некоторые гематологические и биохимические показатели при вакцинации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.К. Добродеева. – Л., 1965. – 15 с.
- Dobrodeeva L.K. Immunological shifts and some hematological and biochemical parameters during vaccination: abstract. dis. ... candidate of Medical Sciences / L.K. Dobrodeeva. – L., 1965. – 15 p.
- Ильин М.В. Изменение показателей окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при диффузной и лимитированной формам системной склеродермии / М.В. Ильин, П.А. Мальцева, В.А. Романов, О.А. Хрусталева // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 79-81.
- Ilyin M.V. Changes in indicators of oxidative stress and neutrophil apoptosis in diffuse and limited forms of systemic scleroderma / M.V. Ilyin, P.A. Maltseva, V.A. Romanov, O.A. Khrustalev // Cytokines and inflammation. – 2011. – Vol. 10, No. 3. – P. 79-81.
- Оксенов В.С. Содержание пропердина у больных хроническими кожными формами красной волчанки / В.С. Оксенов // Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. – Челябинск, 1974. – С. 223-224.
- Oksenov V.S. Properdin content in patients with chronic cutaneous forms of lupus erythematosus / V.S. Oksenov // Factors of natural immunity in various physiological and pathological conditions. – Chelyabinsk, 1974. – P. 223-224.
- Петровская В.Г. Ранние этапы инфекционного процесса / В.Г. Петровская, Б.И. Маракуша // Ж. микробиол. – 1982. – № 8. – С. 24-31.
- Petrovskaya V.G. Early stages of the infectious process / V.G. Petrovskaya, B.I. Marakusha // J. microbiol. – 1982. – No. 8. – P. 24-31.
- Пигаревский В.А. Зернистые лейкоциты и их свойства / В.А. Пигаревский. – М.: Медицина, 1978. – 127 с.
- Pigarevsky V.A. Granular leukocytes and their properties / V.A. Pigarevsky. – M.: Medicine, 1978. – 127 p.
- CD16+ and CD16- human blood monocyte subsets differentiate in vitro to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4+ T cells / C. Sanchez-Torres, G.S. Garcia-Romo, M.A. Cornejo-Cortes [et al.] // Int. Immunol. – 2001. – V. 13(12). – P. 1571-1581. DOI:10.1093/intimm/13.12.1571
- Cytotaxin receptors of neutrophils: evidence that F-methionyl peptides and pepstatin share a common receptor / R.D. Nelson, S.K. Ackerman, V.D. Fiegel [et al.] // Infect. Immun. – 1979. – V. 26(3). – P. 996-999. DOI:10.1128/IAI.26.3.996-999.1979
- Dale D.C. Neutropenia / D.C. Dale // Williams Hematology, 5th. ed. – 1995. – P. 815-828.
- Expressing cloning of a receptor for C5a anaphylatoxin on differentiated HL-60 cells / F. Boulay, L. Mery, M. Tardif [et al.] // Biochemistry. – 1991. – V. 30(12). – P. 2993-2999. DOI: 10.1021/bi00226a002
- Fernandez H.N. Primary structural analysis of the polypeptide portion of human C5a anaphylatoxin. Polypeptide sequence determination and assignment of the oligosaccharide attachment site in C5a / H.N. Fernandez, T.E. Hugli // J. Biol. Chem. – 1978. – V. 253(19). – P. 6955-6964.
- Forsgren A. Influence of the alternate complement pathway on opsonization of several bacterial species / A. Forsgren, P.G. Quie // Infect. Immunol. – 1974. – V. 10. – P. 402-404.
- Gelfand J.A. Treatment of hereditary angioedema with danazol / J.A. Gelfand, R.J. Sherins, D.W. Alling, M.M. Frank // New Engl. J. Med. – 1976. – V. 295(26). – P. 1444-1448. DOI: 10.1056/NEJM197612232952602
- Human CD16+ and CD16- monocyte subsets display unique effector properties in inflammatory conditions in vivo / S.R. Aguilar-Ruiz, H. Torres-Aguilar, E. Gonzalez-Dominguez [et al.] // J. Leukocyte Biol. – 2011. – V. 90(6). – P. 1119-1131. DOI: 10.1189/jlb.0111022
- Human MO subsets as defined by expression of CD64 and CD16 differ in phagocytic activity and generation of oxygen intermediates / E. Grage-Griebenow, H.D. Flad, M. Bzowska [et al.] // Immunobiology. – 2000. – V. 202(1). – P. 42-50. DOI: 10.1016/S0171-2985(00)80051-0
- Lichtman M.A. Classification and clinical manifestations of neutrophil disorders / M.A. Lichtman // Williams Hematology, 5th. ed. – 1995. – P. 810-815.
- Lotner G.Z. Human neutrophil-derived platelet activating factor / G.Z. Lotner, J.M. Lynch, S.J. Betz, P.N. Henson // J. Immunol. – 1980. – V. 124(2). – P. 676-684.
- Miller M.E. A familial deficiency of the phagocytosis-enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C5) / M.E. Miller, U.R. Nilsson // New Engl. J. Med. – 1970. – V. 282(7). – P. 354-358. DOI: 10.1056/NEJM197002122820702
- Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities / C. Nathan // Nature Reviews Immunology. – 2006. – V. 6(3). – P. 173-182. DOI: 10.1038/nri1785
- Opsonic requirements for staphylococcal phagocytosis. Heterogeneity among strains / J. Verhoef, P.K. Peterson, Y. Kim [et al.] // Immunology. – 1977. – V. 33(2). – P. 191-197.
- Orr W. Quantitation of leukotaxis in agarose by three different methods / W. Orr, P.A. Ward // J. Immunol. Methods. – 1978. – V. 20. – P. 95-107. DOI: 10.1016/0022-1759(78)90248-x
- Role of antibody and complement in op-

sonization of group B streptococci / A.O. Shigeoka, R.T. Hall, V.G. Hemming [et al.] // Infect. Immun. – 1978. – V. 21(1). – P. 34-40. DOI: 10.1128/IAI.21.1.34-40.1978

28. Schiffmann E. N-formylmethionyl peptides as chemoattractants for leukocytes / E. Schiffmann, B.A. Corcoran, S.M. Wahl // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1975. – V. 72(3). – P. 1059-1062. DOI:10.1073/pnas.72.3.1059

29. Soothill J.F. Defective opsonization. A common immunity deficiency / J.F. Soothill, B.A. Harvey // Arch. Dis. Child. – 1976. – V. 51(2). – P. 91-99. DOI: 10.1136/adc.51.2.91

30. Stossel T.P. Contractile proteins in phagocytosis: an example of cell surface-to-cytoplasm

communication / T.P. Stossel // Fed. Proc. – 1977. – V. 36(8). – P. 2181-2184.

31. Stossel T.P. Phagocytosis: recognition and ingestion / T.P. Stossel // Semin. Hematol. – 1975. – V. 12(1). – P. 83-116.

32. Verhoef J. Human polymorphonuclear leukocytes receptors for staphylococcal opsonins / J. Verhoef, P.K. Peterson, P.G. Quie // Immunology. – 1977. – V. 33(2). – P. 231-239.

33. Winkelstein J.A. The role of immunoglobulin in the interaction of pneumococci and the properdin pathway: evidence for its specificity and lack of requirement for the Fc portion of the molecule / J.A. Winkelstein, H.S. Shin // J. Immunol. – 1974. – V. 112(5). – P. 1635-1642.

34. Wright A.E. An experimental investigation of the role of the blood fluids in connection with phagocytosis / A.E. Wright, S.R. Douglas // Proceedings of the Royal Society of London. – 1903. – V. 72. – P. 357-370.

35. Yang D. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // J. Leukoc. Biol. – 2000. – V. 68(1). – P. 9-14.

36. Zigmond S.H. Ability of polymorphonuclear leukocytes to orient in gradients of chemotactic factors / S.H. Zigmond // J. Cell. Biol. – 1977. – V. 75(2). – P. 606-616. DOI: 10.1083/jcb.75.2.606

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.06

УДК 616.24-006.25:615.277.3:615.011.5

О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, Е.В. Вереникина,
А.Ю. Максимов, А.С. Морковник, О.Н. Жуковская,
А.С. Гончарова, Н.А. Шевченко, С.Н. Власов,
Е.В. Заикина, Л.З. Курбанова, Д.В. Ходакова,
О.В. Пандова

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА НА МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону: **КИТ Олег Иванович** – д.м.н., проф., член-кор. РАН, ген. директор, onko-sekretar@mail.ru, **ВЕРЕНИКИНА Екатерина Владимировна** – д.м.н., зав. отделением, ekat.veren@yandex.ru, **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., проф., зам. ген. директора по перспективным научным разработкам, onko-sekretar@mail.ru, **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. Испытательным лабораторным центром, fateyeva_a_s@list.ru, **КУРБАНОВА Луиза Зулкаидовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, luizacurbanova@mail.ru, **ХОДАКОВА Дарья Владиславовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, coctail.moxuto@yandex.ru, **ПАНДОВА Ольга Витальевна** – к.м.н., врач-невролог, onko-sekretar@mail.ru, **ЗАИКИНА Екатерина Владиславовна** – м.н.с. Испытательного лабораторного центра, katherine_bio@mail.ru.

КОМАРОВА Екатерина Федоровна – в.н.с., д.б.н., зав. кафедрой Ростовского ГМУ МЗ РФ, в.н.с. НМИЦ онкологии МЗ РФ, katitako@gmail.com; **МОРКОВНИК Анатолий Савельевич** – д.х.н., гл.н.с. НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, asmorkovnik@sfedu.ru; **ЖУКОВСКАЯ Ольга Николаевна** – к.х.н., с.н.с. НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, onzhukovskaya@sfedu.ru; **ШЕВЧЕНКО Наталья Алексеевна** – аспирант Ростовского ГМУ МЗ РФ, natastern@mail.ru; **ВЛАСОВ Сергей Николаевич** – студент Ростовского ГМУ МЗ РФ, ser.vl4s0v02@yandex.ru.

Исследовано влияние дигидробромид-2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-a] бензимидазола на рост и метастазирование перевиваемых аллогraftов меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легкого Льюиса при внутрибрюшинном введении. Установлен противоопухолевый эффект в отношении первичной эпидермоидной карциномы легкого Льюиса и ее метастазов в легкие, а также в отношении метастатического поражения легких для меланомы B16 мышей.

Ключевые слова: экспериментальная меланома B16, эпидермоидная карцинома легкого Льюиса, дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-a] бензимидазола, противоопухолевая активность, антиметастатическая активность, внутрибрюшинное введение.

The effect of dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo[1,2-a] benzimidazole on the growth and metastasis of transplanted allografts of melanoma B16 and epidermoid lung carcinoma Lewis with intraperitoneal administration was investigated. The antitumor effect was established in relation to primary epidermoid lung carcinoma by Lewis and its metastases to the lungs, as well as in relation to metastatic lung damage for melanoma B16 mice.

Keywords: experimental B16 melanoma, epidermoid Lewis lung carcinoma, dihydrobromide-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-9-diethylamino-ethylimidazo[1,2-a] benzimidazole, anticancer activity, antimetastatic activity, intraperitoneal administration.

Введение. Несмотря на широкий спектр современных препаратов для лекарственной терапии рака, до настоящего времени существует проблема их высокой токсичности, что обуславливает поиск противоопухолевых агентов, которые избирательно подавляют или ингибируют рост неопластических клеток [2, 7, 16].

В течение последних десятилетий сообщалось о многих дериватах бензимидазола с выраженной противоопухолевой активностью из-за его

структурного сходства с встречающимися в природе нуклеотидами [9]. Для химиотерапии злокачественных новообразований разработаны и введены в клиническую практику препараты на основе бензимидазола. Так, препарату на основе бензимидазола Veliparib (ABT-888) в 2016 г. FDA присвоило статус орфанного препарата для немелкоклеточного рака легкого. Механизм его действия заключается в ингибировании поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP) -1 и -2, что подавля-