

Таблица 2

Максимальные концентрации наличия роста микроорганизмов под действием нативного и модифицированного цефотаксима ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )

| Микроорганизмы                                              | Staphylococcus aureus | Escherichia coli | Streptococcus pyogenes |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------------|
| Цефотаксим, мкг/мл                                          | $32,0 \pm 0$          | $32,0 \pm 0$     | $2,0 \pm 0$            |
| Декстран 10,000 кД нативный, мкг/мл                         | $128,0 \pm 0$         | $128,0 \pm 0$    | $128,0 \pm 0$          |
| Декстран 40,000 кД нативный, мкг/мл                         | $128,0 \pm 0$         | $128,0 \pm 0$    | $128,0 \pm 0$          |
| Декстран 70,000 кД нативный, мкг/мл                         | $128,0 \pm 0$         | $128,0 \pm 0$    | $128,0 \pm 0$          |
| Декстран 10,000 кД модифицированный, мкг/мл                 | $128,0 \pm 0$         | $128,0 \pm 0$    | $128,0 \pm 0$          |
| Декстран 40,000 кД модифицированный, мкг/мл                 | $128,0 \pm 0$         | $128,0 \pm 0$    | $128,0 \pm 0$          |
| Декстран 70,000 кД модифицированный, мкг/мл                 | $128,0 \pm 0$         | $128,0 \pm 0$    | $128,0 \pm 0$          |
| Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 10,000 кД, мкг/мл | $16,0 \pm 0^*$        | $8,0 \pm 0^{**}$ | $4,0 \pm 0^*$          |
| Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 40,000 кД, мкг/мл | $8,0 \pm 0^{**}$      | $8,0 \pm 0^{**}$ | $2,0 \pm 0$            |
| Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 70,000 кД, мкг/мл | $4,0 \pm 0^{**}$      | $8,0 \pm 0^{**}$ | $2,0 \pm 0$            |

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой (U – критерий Манна – Уитни): \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ .

coli и Streptococcus pyogenes – высокой чувствительностью к нативному цефотаксиму, что свидетельствует о целесообразности выбора данных микроорганизмов для проведения исследования.

Результаты экспериментов по изучению антибактериальной активности цефотаксима, иммобилизованного на декстране с различной молекулярной массой, по сравнению с нативным, представлены в табл.2.

Было обнаружено, что цефотаксим,

иммобилизованный в результате механического измельчения на декстране 10,000 кД, увеличивает свою антибактериальную активность в отношении Staphylococcus aureus и Escherichia coli, но снижает её в отношении Streptococcus pyogenes, по сравнению с нативным.

Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 40,000 кД, не изменяет антибактериальной активности, по сравнению с нативным, в отношении Streptococcus pyogenes и значительно увели-

чивает её в отношении Staphylococcus aureus и Escherichia coli.

Цефотаксим, иммобилизованный на декстране 70,000 кД, по сравнению с нативным, значительно увеличивает свою антибактериальную активность в отношении Staphylococcus aureus, Escherichia coli и не изменяет её в отношении Streptococcus pyogenes.

Нативный и механически модифицированный декстран различной молекулярной массы не обладает антибактериальной активностью.

#### Заключение

Механохимическая модификация цефотаксима с декстраном приводит к увеличению антибактериальных свойств данного антибиотика в отношении Staphylococcus aureus и Escherichia coli и является перспективным подходом к созданию нового лекарственного препарата на основе модифицированного цефотаксима.

#### Литература

1. Антибактериальные лекарственные средства. М., 2004.
2. Болдырев В.В. // Успехи химии. – 2006. – Т.75. – № 203 – 216.
3. Душкин А.В. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – Т.12. – №3. – С.251 – 274.
4. Ломовский О.И. Обработка дисперсных материалов и сред / О.И. Ломовский // Межд. период. сб. науч. трудов. Одесса. – 2001. – Вып. 11. – С. 81 – 100.
5. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. // Иммунология. 2002. №3. с. 132-138.

### И.В. Сафронова, И.А. Гольдина, К.В. Гайдуль, В.А. Козлов ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛИЛ-ТИОАЛКАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

УДК 615.03

Изучено влияние соединения BM-7-02 (производного индолил-тиоалканкарбонической кислоты) на жизнеспособность и пролиферативную активность мононуклеарных клеток периферической крови доноров. Выявлено, что данное соединение проявляет антипролиферативные свойства в отношении мононуклеарных клеток периферической крови человека, стимулированных как T-, так и B-клеточными митогенами. Антипролиферативный эффект соединения BM-7-02 не связан с его цитотоксическим действием.

**Ключевые слова:** индолил-тиоалканкарбоническая кислота, мононуклеарные клетки периферической крови человека, спонтанная пролиферация, митоген-индуцированная пролиферация.

Influence of linkage BM-7-02 (derivative of indole-thioalkanecarbon acid) on viability and proliferative activity of mononuclear cells of peripheral blood of donors is studied. It is revealed, that the given linkage shows antiproliferative properties concerning mononuclear cells of person peripheral blood, stimulated as T-, and B-cellular mitogens. Antiproliferative effect of linkage BM-7-02 is not connected with its cytotoxic action.

**Keywords:** indole-thioalkanecarbon acid, mononuclear cells of person peripheral blood, spontaneous proliferation, mitogen-induced proliferation.

#### Введение

В настоящее время одним из приоритетных направлений современной

иммунофармакологии является создание новых иммуномодулирующих препаратов с целью разработки методов направленной иммунокоррекции [5]. В этом отношении большой интерес представляет оригинальное соединение (трис - (2-гидроксиэтил) аммониевая соль 1-бензил-индолил-3-тиоуксусной кислоты), производное индолил-тиоалканкарбонической кислоты, синтезированное в ГУ НИИ органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск,

условно названное BM-7-02. Данное соединение обладает способностью подавлять миелопоз, реакцию гиперчувствительности замедленного типа у мышей, IgM - антителообразование in vivo, проявляет антипролиферативный эффект в отношении клеток селезенки интактных мышей [1,2]. При этом BM-7-02 обладает менее выраженной токсичностью по сравнению с цитостатиками, в частности циклофосфаном, что позволяет его рассматривать как

ГУ НИИКИ СО РАН, г. Новосибирск: **САФРОНОВА Ирина Васильевна** - к.м.н., н.с., E-mail.: safiv@freemail.ru; **ГОЛЬДИНА Ирина Александровна** - н.с., E-mail.: igoldina@mail.ru; **ГАЙДУЛЬ Константин Валентинович** – проф., в.н.с., E-mail.: gaidul@isp.ru; **КОЗЛОВ Владимир Александрович** – акад. РАН, директор.

потенциальный препарат иммуно-депрессивного действия [1].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение характера влияния соединения BM-7-02 на спонтанную и индуцированную пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови человека.

#### Материалы и методы исследования

Исследования проведены в соответствии с методическими рекомендациями по изучению иммуотропной активности фармакологических препаратов, утверждёнными и одобренными Фармакологическим комитетом при Минздраве РФ от 10.12.98 г. [6].

**Выделение мононуклеарных клеток.** Использована периферическая венозная кровь здоровых лиц из числа штатных доноров Новосибирского Центра крови. МНК ПК выделяли при помощи центрифугирования гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности фиколла 1,078г/см<sup>3</sup> (Lymphocyte separation medium, MP Biomedicals, LLC, Eschwege, Germany) при 1500 оборотов/мин в течение 40 мин [3]. Клетки, собранные из интерфазы, трехкратно отмывали средой RPMI-1640 (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская область, п. Кольцово) и осаждали центрифугированием. Осадок МНК ресуспендировали в полной культуральной среде RPMI-1640 (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская область, п. Кольцово), содержащей 10% сыворотки крови человека АВ (IV) (Новосибирский центр крови), 10 мМ Hepes (ICN Biomedicals Inc, Aurora, Ohio), 4x10<sup>-5</sup> М 2-меркаптоэтанол (L.Oba Feinchemie, Fischamene), 2 Мм L-глутамин (ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор»), 40 мкг/мл гентамицина (ФГУП НПО «Вирион») и подсчитывали их общее количество.

#### Оценка жизнеспособности мононуклеарных клеток крови человека

Мононуклеарные клетки периферической крови человека (МНК ПК) здоровых доноров культивировали в концентрации 2 x 10<sup>6</sup>/мл, по 100x10<sup>3</sup> клеток на лунку, в полной культуральной среде RPMI-1640 в течение 72 ч. По окончании периода инкубации клетки окрашивали 0,5% раствором трипанового синего (LACHEMA), подсчитывали количество неокрашенных и окрашенных МНК по формуле:

$$\chi = \frac{A \times 100}{A + B}$$

где А-окрашенные, В-неокрашенные

#### Влияние соединения BM-7-02 на спонтанную и индуцированную пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови доноров (имп/мин), (M+m, n=6)

| Показатель                           | Контроль   | Концентрация BM-7-02, мкг/мл |             |             |             |             |          |
|--------------------------------------|------------|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|
|                                      |            | 0,01                         | 0,1         | 1           | 30          | 100         | 300      |
| Спонтанная пролиферация              | 373+76,6   | 362,3+90,7                   | 297+79,3    | 331+52,5    | 345,7+51,2  | 318,3+49,5  | 196+31,8 |
| Con A – стимулированная пролиферация | 44060+2485 | 46943+1967                   | 53908+6129  | 48089+3136  | 54854+4392  | 46685+1796  | 994+562* |
| PHA – стимулированная пролиферация   | 49766+7324 | 45536+12751                  | 49644+15663 | 43072+16944 | 44509+14029 | 21365+12494 | 312+129* |
| PWM – стимулированная пролиферация   | 21375+2910 | 24707+5318                   | 20595+3810  | 20091+5609  | 22610+4042  | 19326+3671  | 667+327* |

\* p<0,05 по сравнению с показателем в контроле.

клетки, рассчитывали процентное содержание нежизнеспособных клеток и определяли жизнеспособность (100% - % нежизнеспособных клеток).

#### Определение пролиферативной активности клеток

Пролиферативную активность МНК ПК человека определяли стандартным методом, по включению радиоактивной метки [4]. Полученную клеточную суспензию МНК культивировали в концентрации 2x10<sup>6</sup> клеток/мл, как описано выше. Для стимуляции МНК использовали Т-клеточные митогены - конканавалин А (Con A, Sigma) и фитогемагглютинин (PHA, Sigma), а также В-клеточный - митоген лаконоса (PWM, Sigma). Оптимальные дозы Con A, PHA и PWM, определённые в серии предварительных экспериментов, составили 2; 5 и 10 мкг/мл соответственно. Раствор BM-7-02 вносили в культуру клеток в концентрациях 0,01; 0,1; 1; 3; 30; 100 и 300 мкг/мл одновременно с митогенами. За 18 ч до окончания периода культивирования во все лунки добавляли по 1 мКи 3H-тимидина. Результаты оценивали в имп./мин на 100x10<sup>3</sup> клеток. В качестве контроля использовали клеточную культуру, инкубированную без соединения BM-7-02.

**Математическая обработка результатов** проводилась методами непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 5.0».

#### Результаты и обсуждение

При исследовании влияния соединения BM-7-02 на спонтанную пролиферацию МНК ПК доноров выявлено, что изучаемое соединение во всех исследованных концентрациях не оказывает влияния на спонтанную пролиферацию МНК ПК (табл.1).

При оценке влияния изучаемого соединения на митоген-индуцированную

Таблица 1

Таблица 2

#### Влияние соединения BM-7-02 на жизнеспособность мононуклеарных клеток крови (%), (M+m, n=6)

| Контроль (спонтанная жизнеспособность) | Концентрация BM-7-02, мкг/мл |          |          |
|----------------------------------------|------------------------------|----------|----------|
|                                        | 30                           | 100      | 300      |
| 94,8+1,7                               | 96,5+0,8                     | 98,4+0,2 | 98,0+0,3 |

\* p<0,05 по сравнению с показателем в контроле.

пролиферацию МНК ПК доноров было получено, что соединение BM-7-02 в концентрациях 0,01; 0,1; 1; 30 и 100 мкг/мл достоверно не изменяет Con A-стимулированную, PHA-стимулированную, PWM-стимулированную пролиферацию МНК ПК здоровых лиц. Данное соединение в исследуемой концентрации 300 мкг/мл достоверно подавляет Con A-стимулированную, PHA-стимулированную, PWM-стимулированную пролиферацию МНК ПК доноров.

Таким образом, соединение BM-7-02, в максимальной изучаемой дозе, обладает антипролиферативными свойствами в отношении мононуклеарных клеток периферической крови человека, стимулированных как Т-, так и В-клеточными митогенами.

Результаты исследования жизнеспособности МНК ПК при совместном 72-часовом культивировании с BM-7-02 в концентрациях 30, 100 и 300 мкг/мл представлены в табл.2. При совместном 72-часовом культивировании МНК ПК человека с BM-7-02 во всех изученных концентрациях не происходит снижения жизнеспособности клеток. Следовательно, подавление пролиферативной активности клеток крови не связано с цитотоксическим действием исследуемого соединения.

#### Выводы

1. Исследуемое соединение BM-7-

02 во всех изученных концентрациях не влияет на спонтанную пролиферацию МНК ПК доноров.

2. Соединение BM-7-02 в максимальной исследуемой концентрации 300 мкг/мл подавляет Con A-стимулированную, РНА-стимулированную и РWM-стимулированную пролиферацию МНК ПК доноров.

3. Антипролиферативный эффект

соединения BM-7-02 не связан с его цитотоксическим действием.

### Литература

1. Влияние производного индолилтиоалканкарбонной кислоты (соединение ВЛ-11-02) на пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток у интактных мышей / В.Л. Лимонов [и др.] // Бюллетень СО РАМН 2005. - № 1. - с. 70 - 73.
2. Изучение иммунотропной активности у новых производных арилгетероалканкарбонных кислот / О.П. Колесникова [и др.] // Эксперимен-

тальная и клиническая фармакология. - 2006. - Т.69. - № 3. - с. 47 - 49.

3. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. - М.: Медицина, 1987. - 472 с.

4. Клаус Дж. Лимфоциты. Методы / Дж. Клаус. - М., 1990. - 395 с.

5. Манько В.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы / В.М. Манько, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов // Иммунология. 2002. - № 3. - с. 132 - 138.

6. Методические указания по изучению иммунотропной активности фармакологических веществ / Р.М. Хаитов [и др.] // Ведомости фармакологического комитета. - 1999. - № 1. - с. 259.

А.М. Постникова, О.П. Баланова, Н.В. Аввакумова, К.М. Николаева, Н.Н. Васильев, С.В. Гаврильева, А.В. Константинов, Л.Г. Чибьева

## УРОВЕНЬ ИНТРАГАСТРАЛЬНОЙ КИСЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

УДК 616-036.22; 616/618; 61:575

Выявлено, что внутрижелудочная кислотность значительно выше у больных язвенной болезнью европейской этнической группы по сравнению с группой больных азиатской принадлежности, независимо от локализации. У больных ЯБ азиатской группы в отличие от европейской схемой первого выбора должна быть четырехкомпонентная эрадикационная терапия.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, язвенная болезнь желудка.

It is revealed, that intragastral acidity level is prominently higher in patients with peptic ulcer of European ethnic group in comparison with group of Asian ethnicity, independently from localisation. In patients with peptic ulcer of Asian group, unlike European, scheme of first choice treatment must be 4-component eradication therapy.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, stomach ulcer.

В последние годы в клиническую практику широко внедряется новый метод изучения кислотообразующей функции желудка (компьютерная внутрижелудочная рН-метрия). Метод основан на определении концентрации свободных ионов водорода на уровне тела желудка (кислотообразующей зоны) и антрального отдела кислото-нейтрализующей зоны в межпищеварительный период (базальная секреция) и после воздействия стимулятора или ингибитора кислотообразования [4,5].

В настоящее время предпочтение отдается методу непрерывного мониторинга интрагастральной кислотности в течение суток. Известно, что интрагастральная кислотность является конечным интегральным результатом взаимодействия множества

факторов: кислого и щелочного компонентов желудочного сока, дуоденогастрального рефлюкса, приема пищи и жидкости, скорости опорожнения желудка и т.д. [3-5].

Основное преимущество внутрижелудочной рН-метрии – возможность точного исследования секреторной функции желудка в условиях, приближающих к физиологическим, а также индивидуальная оценка эффективности лекарственных препаратов в режиме реального времени [1].

**Цель исследования.** Оценить точный уровень интрагастральной кислотности у больных заболеваниями пищевода и желудка, а также медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

### Материал и методы

В исследование были включены 371 больной: ГЭРБ-108, ХГ с функциональной диспепсией – 105, ЯБЖ и ЯБДПК – 158 чел., которые находились на стационарном обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении Якутской городской клинической больницы за период 2002-2008 гг. В основную группу (1-я группа) включили 183 больных азиатской этнической принадлежности и 188 больных европейской принадлежности (2-я группа). Возраст обследованных – от 18 до 68 лет. Внутрижелудочная рН-метрия проводилась в течение 24 ч для регис-

трации кислотности в желудке и для оценки кислотодепрессивного эффекта различных групп антисекреторных препаратов [1,2,5]. Метод основан на измерении концентрации водородных ионов по величине электродвижущей силы регистрируемой специальными электродами, помещенными в раствор.

Исследование проводилось с помощью автономного ацидогастрометра «Гастроскан-24» (Исток-Система, Россия), который осуществляет запись рН автоматически в течение 24 ч. Частота регистрации рН в данном приборе составляет 1 раз в 20 с, что вполне достаточно для оценки эффективности антисекреторных препаратов [1,6,7]. При суточном мониторинге рН пищевода исследовали следующие показатели: общее время рН<4, время рН<4 в вертикальном положении больного, время рН<4 в горизонтальном положении больного, общее число рефлюксов, продолжительностью более 5 мин, длительность наиболее продолжительного рефлюкса (мин), «составной» показатель (DeMeester score). Патологическими рефлюксными мы считали: закисление пищевода, продолжающееся дольше 5 мин, снижение рН менее 4 ед. в течение времени, превышающем 4,2% всего времени записи, изменение составного показателя DeMeester. Также о патологическом гастроэзофагеальном рефлюксе

МУ Якутская городская клиническая больница: **ПОСТНИКОВА Анна Михайловна** - врач-гастроэнтеролог, аспирант МИ ЯГУ, email: posanna@mail.ru, **БАЛАНОВА Оксана Петровна** - врач-гастроэнтеролог, аспирант, **АВВАКУМОВА Надежда Владимировна** - врач-терапевт, аспирант, **НИКОЛАЕВА Капиталина Михайловна** - зав. отделением, аспирант, **ВАСИЛЬЕВ Николай Николаевич** - к.м.н., гл. врач, **ГАВРИЛЬЕВА Саргылана Васильевна** - зав. эндоскоп. отделением, **КОНСТАНТИНОВ Алексей Васильевич** - врач-эндоскопист, **ЧИБЫЕВА Людмила Григорьевна** - д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ ЯГУ.