

**Л. В. Яковлева, І. М. Грубник***Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна.***ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НОВИХ ПОХІДНИХ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ІЗ ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ АКТИВНІСТЮ НА ІМУННУ СИСТЕМУ***Анотація*

*Вступ.* Враховуючи широке розповсюдження запальних захворювань, велике соціальне значення має адекватне лікування цього патологічного процесу. Друга половина минулого століття характеризувалася інтенсивним пошуком нових ефективних та безпечних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Ще й сьогодні пошук нових НПЗП, які здатні впливати на важкі хронічні запальні захворювання, є актуальним.

*Мета.* Експериментальне вивчення імунотропних властивостей нових похідних дикарбонових кислот, що мають такі назви: сукцизол, оксаглукамін, глюкамін та речовина 15б.

*Матеріали та методи.* Компараторами служили високоефективні неселективні НПЗП: індометацин та піроксикам. Вивчали вплив фармакологічних речовин на гуморальну та клітинну ланки імунітету та на фагоцитоз.

*Отримані результати.* Препарати дикарбонових кислот поступаються індометацину та піроксикаму за здатністю пригнічувати гуморальну ланку імунітету та більш виразно знижують клітинну імунну відповідь. Усі препарати, за виключенням глюкаміна, достовірно знижували індекс реакції гіперчутливості сповільненого типу та не викликали суттєвих змін в результатах реакції «трансплантат проти хазяїна». При цьому спостерігали виразне зниження активності фагоцитозу, за виключенням глюкаміна, який виявляв тенденцію до імуностимулюючої дії.

*Висновки.* Встановлена імуносупресорна дія досліджуваних препаратів передбачає можливість обмеження патогенезу аутоімунних захворювань і забезпечує перспективу їх подальших досліджень.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, похідні дикарбонових кислот, імуотропна дія, гуморальна імунна відповідь, клітинна імунна відповідь, фагоцитоз.

**L. Iakovlieva, I. Grubnik***Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine.*

UDC: 615.276-047.37

**EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF NEW DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY ON THE IMMUNE SYSTEM***Summary*

*Introduction.* Given the wide spread of inflammatory diseases, adequate treatment of this pathological process is of great social importance. The second half of the last century was characterised by an intensive search for new effective and safe Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs). Selective COX-2 inhibitors such as meloxicam and celecoxib were developed, but they have serious shortcomings. Therefore, even today, the search for new NSAIDs that can affect severe chronic inflammatory diseases is relevant.

*The purpose* was an experimental study of the immunotropic properties of new dicarboxylic acid derivatives with the following names: succizol, oxaglucomine, glucamine, and substance 15b.

*Materials and methods.* The comparators were highly effective non-selective NSAIDs: indomethacin and piroxicam. The effect of pharmacological substances on humoral and cellular immunity and phagocytosis was studied.

*Results.* Dicarboxylic acid preparations are inferior to indomethacin and piroxicam in their ability to suppress the humoral link of immunity and more clearly reduced the cellular immune response. All drugs, with the exception of glucamine, significantly reduced the GST Response Index and did not cause significant changes in the results of GVHD. At the same time, a clear decrease in phagocytosis activity was observed, with the exception of glucamine, which showed a tendency to an immunostimulating effect.

*Conclusions.* Despite the differences in the immunotropic effects of all the studied drugs, there is a possible direct or indirect stimulating effect on T-suppressors, which normally, with the cooperation of immunocompetent cells, suppress the activity of T-helpers, which is an important point for limiting the pathogenesis of autoimmune diseases and provides prospects for further studies of dicarboxylic acid derivatives.

**Keywords:** anti-inflammatory drugs, derivatives of dicarboxylic acids, immunotropic effect, humoral immune response, cellular immune response, phagocytosis.

**Вступ.** Розповсюдження у світі системних запальних захворювань суглобів та інших тканин і органів із аутоімунним механізмом розвитку та гострих запальних захворювань без аутоімунного компоненту сприяло поширенню використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як рецептурного, так і безрецептурного відпуску. Пошук нових НПЗП в Україні та вивчення їх фармакологічних властивостей у порівнянні з відомими препаратами даної групи проводився з 70 років минулого століття. Перша в нашій країні монографія по НПЗП вийшла у 1975 році, і написана вона українськими професорами Трінусом Ф. П., Мохортом М. А. та Клебановим Б. М. [1].

**Мета дослідження.** Експериментальне вивчення імунотропних властивостей нових похідних дикарбонових кислот, що мають такі назви: сукцизол, оксаглукамін, глюкамін та речовина 15б.

**Матеріали та методи.** Дане дослідження присвячене пошуку та вивченню нових хімічних речовин із протизапальними та анагетичними властивостями серед похідних дикарбонових кислот, синтезованих професорами НФаУ: Кабачним В. І. та Павлійом О. І. Після фармакологічного скринінгу великого масиву нових хімічних речовин було виділено три похідних дикарбонових кислот із оптимальними фармакологічними властивостями, характерними для НПЗП та технологічними для промислового виробництва методами синтезу, під умовними назвами «сукцизол», «оксаглукамін» та хімічна речовина 15б. Вказані об'єкти дослідження за структурою представляли собою наступні хімічні речовини: сукцизол: N-

5-(1,3,4-тіадіазоліл)-амід бурштинової кислоти; оксаглукамін: глюкозиламонійна сіль етилового етеру 4-карбетоксифенілоксанілоїлгідрозиду щавелевої кислоти; речовина 15б: калійна сіль 2-тіазоліламід цитраконової кислоти.

Поряд з вказаними похідними дикарбонових кислот досліджували хлористоводневу сіль Д-глюкозаміну під умовною назвою «глюкамін», який структурно не є похідним дикарбонової кислоти, але був включений з тих міркувань, що для Д-глюкозаміна описана висока метаболічна активність так як він є ендogenous структурним компонентом сполучної тканини та мембран різних клітин організму, а також є солеутворюючим (структурним) компонентом оксаглукаміна. Для порівняльного вивчення як компаратори були використані такі широко вживані НПЗП як індометацин та піроксикам, для яких характерна виразна імуносупресорна дія [2], що забезпечує їх ефективність при системних аутоімунних захворюваннях.

Виходячи з цього, представлялось доцільним вивчити вплив похідних дикарбонових кислот на імунну відповідь. Досліджували дію препаратів на основні імунологічні реакції: первинну та вторинну гуморальну імунну відповідь, відповідь на активність фагоцитоза та клітинну імунну відповідь. В дослідженні були використані стандартні методи дослідження, рекомендовані Державним Експертним центром МОЗ України для проведення доклінічних досліджень [3].

Для визначення імунотропної активності досліджуваних об'єктів використовували мишей-самців інбредних ліній СВА і С57В1/6 і гібридів першого покоління (СВА х С57В1/6), отриманих із віварію Інституту фармакології і токсикології Академії

медичних наук України, м. Київ.

Експериментальні дослідження на тваринах проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету відповідно до вимог GLP і згідно з методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [3], національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» та ухвалою Першого національного конгресу з біоетики [4], що узгоджується з положеннями «Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.).

Миші, згідно з діючими нормами, перебували на карантині протягом 14 діб і відповідно проходили акліматизацію [5].

Утримання тварин відповідало діючим правилам по пристроях, обладнанню та утриманню віваріїв.

Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм [4, 6, 7]. Температура в приміщенні, де перебували експериментальні тварини, підтримувалась на рівні 21–24°C, вологість – не більше 60–65 %.

Вивчення впливу препаратів на гуморальну імунну відповідь включало визначення кількості антитілоутворюючих клітин селезінки методом локального гемолізу в гелі (метод Єрне і Нордін) при первинній і вторинній імунній відповіді та титрів циркулюючих антитіл гемаглютининів.

Для вивчення впливу досліджуваних препаратів на вторинну імунну відповідь використовували непрямий метод локального гемолізу, при якому використовували повторну імунізацію. А саме, через 21 день після першої імунізації еритроцитами барана внутрішньочеревно в дозі  $10^8$  клітин на мишу проводили повторну імунізацію в дозі  $2 \times 10^7$ .

Досліджувані препарати у всіх серіях дослідів вводили внутрішньощлунково щоденно, однократно у вигляді тонкодиспергованих суспензій, стабілізованих твіном-80. Останній використовували в концентрації, що не впливає на імунну відповідь. В даній серії дослідів препарати вводили щоденно: з дня повторної імунізації та до постановки експерименту.

Вплив препаратів на клітинну імунну відповідь досліджували на модельних системах, що дають уяву про функціональну активність Т-лімфоцитів. З цією метою використовували реакцію гіперчутливості сповільненого типу та реакцію «Трансплантат проти хазяїна» (РТПХ).

Дію препаратів на інтенсивність фагоцитозу досліджували по швидкості очищення кровотоку від неорганічних речовин – кліренсу. Метод заснований на здатності фіксованих макрофагів (головним чином печінки та селезінки) до захвату внутрішньовенно введених неорганічних нерозчинних речовин і очищення кровотоку. Для постановки даного експерименту використовували мишей-самців, гібридів першого покоління  $F_1$  (CBA x C57B1/6), масою 25–30грамів. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методу параметричної статистики з використанням t-критерію Стюдента [8].

**Результати та обговорення.** Динаміка числа антитілоутворюючих клітин (АУК) у селезінці високо та низько реагуючих мишей відповідно ліній CBA і C57B1/6 при первинній імунній відповіді вказує на достовірну імуносупресорну дію піроксикама у високо реагуючих мишей, а сукцизолу – в низько реагуючих мишей.

Тенденцію до імуносупресорної дії проявили також індометацин, оксаглюкамін і похідне цитраконової кислоти 156 (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Кількість АУК при первинній імунній відповіді у мишей лінії СВА, що отримували НПЗП

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | Кількість АУК на селезінку | Р      |
|----------------|-------------|------------------|----------------------------|--------|
| Контроль       | —           | 37               | 22157 ± 1074               | ≥ 0,05 |
| Сукцизол       | 8           | 22               | 20938 ± 1105               | ≥ 0,05 |
| Піроксикам     | 2           | 19               | 18198 ± 1531               | ≤ 0,05 |
| Контроль       | —           | 12               | 27380 ± 2573               | ≥ 0,05 |
| Глюкамін       | 50          | 10               | 35120 ± 3547               | ≥ 0,05 |
| Індометацин    | 2           | 15               | 22891 ± 3081               | ≥ 0,05 |
| Оксаглюкамін   | 16          | 11               | 22749 ± 2796               | ≥ 0,05 |
| Речовина 156   | 1           | 12               | 23267 ± 1457               | ≥ 0,05 |

Таблиця 2. Кількість АУК при первинній імунній відповіді у мишей лінії С57В1/6, що отримували НПЗП

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | Кількість АУК на селезінку | Р      |
|----------------|-------------|------------------|----------------------------|--------|
| Контроль       | —           | 37               | 7363 ± 585                 | ≤ 0,05 |
| Сукцизол       | 8           | 29               | 3626 ± 200                 | ≤ 0,05 |
| Піроксикам     | 2           | 23               | 3183 ± 335                 | ≤ 0,05 |
| Контроль       | —           | 7                | 7417 ± 1355                | ≤ 0,05 |
| Глюкамін       | 50          | 7                | 8131 ± 576                 | ≥ 0,05 |
| Індометацин    | 2           | 6                | 5040 ± 1512                | ≥ 0,05 |
| Оксаглюкамін   | 16          | 7                | 5674 ± 412                 | ≥ 0,05 |
| Речовина 156   | 1           | 8                | 6620 ± 1283                | ≥ 0,05 |

При цьому, рівень антитіл достовірно знижувався тільки в мишей лінії С57В1/6 під впливом стандартних препаратів

піроксикама, індометацина та похідного щавелевої кислоти –оксаглюкаміна (табл. 3, 4).

Таблиця 3. Рівень сироваткових гемаглютинінів при первинній імунній відповіді у мишей лінії СВА, які отримували НПЗП

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | Титри антитіл | Р      |
|----------------|-------------|------------------|---------------|--------|
| Контроль       | —           | 37               | 7,60 ± 0,85   | ≥ 0,05 |
| Сукцизол       | 8           | 22               | 7,36 ± 0,98   | ≥ 0,05 |
| Піроксикам     | 2           | 18               | 6,60 ± 0,18   | ≥ 0,05 |
| Контроль       | —           | 12               | 7,60 ± 0,53   | ≥ 0,05 |
| Глюкамін       | 50          | 10               | 7,60 ± 0,51   | ≥ 0,05 |
| Індометацин    | 2           | 15               | 7,10 ± 0,45   | ≥ 0,05 |
| Оксаглюкамін   | 16          | 11               | 7,80 ± 0,57   | ≥ 0,05 |
| Речовина 156   | 1           | 12               | 7,75 ± 0,44   | ≥ 0,05 |

Таблиця 4. Рівень сироваткових гемаглютининів при первинній імунній відповіді у мишей лінії C57B1/6, які отримували НПЗП

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | Титри антитіл | Р      |
|----------------|-------------|------------------|---------------|--------|
| Контроль       | –           | 37               | 6,10 ± 0,17   | ≥ 0,05 |
| Сукцизол       | 8           | 29               | 6,45 ± 0,18   | ≥ 0,05 |
| Піроксикам     | 2           | 23               | 5,30 ± 0,17   | ≤ 0,05 |
| Контроль       | –           | 7                | 5,57 ± 0,20   | ≥ 0,05 |
| Глюкамін       | 50          | 7                | 6,29 ± 0,29   | ≥ 0,05 |
| Індометацин    | 2           | 6                | 4,83 ± 0,40   | ≤ 0,05 |
| Оксаглюкамін   | 16          | 7                | 4,29 ± 0,18   | ≤ 0,05 |
| Речовина 156   | 1           | 8                | 5,0 ± 0,27    | ≥ 0,05 |

Під дією глюкаміна спостерігали підсилення первинної імунної відповіді: збільшувалась як кількість АУК, так і рівень гемаглютининів.

Вторинну імунну відповідь вивчали у мишей-гібридів першого покоління F<sub>1</sub>(CBA x C57B1/6), які імунологічну

реактивність наслідують по домінантному типу від батьків лінії CBA і є високо реагуючими тваринами.

Показниками служили: число АУК на селезінку, що секретують IgM і рівень антитіл у крові (табл. 5).

Таблиця 5. Виразність вторинної імунної відповіді у мишей F<sub>1</sub>(CBA x C57B1/6), які отримували НПЗП

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | Кількість АУК на селезінку | Р      | Кількість АУК на селезінку | Р      |
|----------------|-------------|------------------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|
| Контроль       | –           | 16               | 8110 ± 1107                | ≥ 0,05 | 34555 ± 3119               | ≤ 0,05 |
| Сукцизол       | 8           | 17               | 6409 ± 824                 | ≥ 0,05 | 25906 ± 2118               | ≤ 0,05 |
| Піроксикам     | 2           | 13               | 4209 ± 810                 | ≤ 0,05 | 24554 ± 2813               | ≤ 0,05 |
| Контроль       | –           | 10               | 2920 ± 501                 | ≥ 0,05 | 18060 ± 2014               | ≤ 0,05 |
| Індометацин    | 2           | 10               | 2280 ± 675                 | ≥ 0,05 | 16536 ± 1203               | ≥ 0,05 |
| Оксаглюкамін   | 16          | 10               | 2740 ± 786                 | ≥ 0,05 | 13100 ± 796                | 0,05   |
| Глюкамін       | 50          | 12               | 3154 ± 698                 | ≥ 0,05 | 19255 ± 1815               | ≥ 0,05 |
| Речовина 156   | 1           | 8                | 1168 ± 116                 | ≤ 0,05 | 7852 ± 756                 | ≤ 0,01 |

Встановлено, що піроксикам і речовина 156 суттєво пригнічують вторинну імунну відповідь за всіма показниками.

Також була помітна тенденція до зниження реакції спостерігається також при введенні індометацина, оксаглюкаміна та сукцизола.

Глюкамін не справляв на вторинну імунологічну реакцію виразної стимулюючої дії. Але, при його введенні у тварин спостерігається тенденція до збільшення як кількості АУК на селезінку, так і рівня антитіл, що спостерігалось і при вивченні первинної імунної відповіді (табл. 5, 6).

Таблиця 6. Виразність вторинної імунної відповіді у мишей F<sub>1</sub>(CBA x C57BL/6), які отримували НПЗП

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | Титри антитіл (log <sub>2</sub> ) | P      |
|----------------|-------------|------------------|-----------------------------------|--------|
| Контроль       | —           | 16               | 11,06 ± 0,20                      | ≥ 0,05 |
| Сукцизол       | 8           | 17               | 11,18 ± 0,18                      | ≥ 0,05 |
| Піроксикам     | 2           | 13               | 9,46 ± 0,50                       | ≤ 0,05 |
| Контроль       | —           | 10               | 9,75 ± 0,37                       | ≥ 0,05 |
| Індометацин    | 2           | 10               | 8,30 ± 0,42                       | ≤ 0,02 |
| Оксаглюкамін   | 16          | 10               | 9,00 ± 0,42                       | ≥ 0,05 |
| Речовина 15б   | 1           | 8                | 8,90 ± 0,44                       | ≥ 0,05 |
| Глюкамін       | 50          | 12               | 10,40 ± 0,27                      | 0,05   |

Дослідження впливу НПЗП на клітинну ланку імунної відповіді проводили на моделі гіперчутливості сповільненого типу (табл. 7).

Таблиця 7. Вплив НПЗП на клітинну імунну відповідь на моделі гіперчутливості сповільненого типу

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | Індекс реакції, % | P      |
|----------------|-------------|------------------|-------------------|--------|
| Контроль       | —           | 16               | 16,80 ± 1,30      | ≤ 0,05 |
| Сукцизол       | 8           | 17               | 11,90 ± 0,67      | ≤ 0,05 |
| Піроксикам     | 2           | 18               | 10,10 ± 0,80      | ≤ 0,05 |
| Контроль       | —           | 8                | 23,00 ± 3,00      | ≤ 0,05 |
| Глюкамін       | 50          | 9                | 9,00 ± 1,8        | ≤ 0,05 |
| Індометацин    | 2           | 11               | 7,90 ± 0,8        | ≤ 0,05 |
| Оксаглюкамін   | 16,4        | 10               | 6,90 ± 1,5        | ≤ 0,05 |
| Речовина 15б   | 1           | 11               | 7,90 ± 1,3        | ≤ 0,05 |

Індекс реакції достовірно знижували всі досліджувані препарати порівняно з контролем. Аналіз абсолютної величини цього показника свідчить про найбільш виразну здатність пригнічувати клітинну імунну відповідь у індометацина, оксаглюкаміна та речовини 15б.

Останні дві речовини є, відповідно, похідними щавелевої та цитраконової кислот.

Результати РТПХ (табл. 8) показали, що досліджувані НПЗП значимо не подавляють локальну реакцію лімфовузлів на введення батьківського антигена.

Таблиця 8. Вплив НПЗП на перебіг локальної РТПХ

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | Індекс збільшення лімфовузлів | P      |
|----------------|-------------|------------------|-------------------------------|--------|
| Контроль       | -           | 18               | 3,10±0,24                     | ≥ 0,05 |
| Сукцизол       | 8           | 19               | 3,67±0,34                     | ≥ 0,05 |
| Піроксикам     | 2           | 17               | 2,64±0,26                     | ≥ 0,05 |
| Контроль       | -           | 18               | 2,62±0,23                     | ≥ 0,05 |
| Оксаглюкамін   | 16,4        | 19               | 2,84 ± 0,66                   | ≥ 0,05 |
| Глюкамін       | 50          | 17               | 2,39 ± 0,81                   | ≥ 0,05 |
| Речовина 15б   | 1           | 18               | 2,16 ± 0,28                   | ≥ 0,05 |

В основі розвиваючогося рант-синдрому знаходиться імунологічна атака з боку клітин трансплантата (селезінки мишей-донорів лінії СВА проти чужерідних для них антигенів реципієнта, що належить другому з батьків). У розвитку даної реакції основну роль відіграють Т-кіллери. Таким чином, препарати НПЗП не справляють суттєвого впливу на активність Т-кіллерів у РТПХ.

Фагоцитоз є першою ланкою у розвитку імунологічної реакції. Функція макрофагів заключається в первинній обробці антигена з наступною регуляцією активності Т і В-імунокомпетентних клітин. Вивчення впливу НПЗП на фагоцитарні реакції показало їх значиму здатність подавляти активність макрофагів за виключенням глюкоаміна, який провокував активацію фагоцитозу (табл. 9).

Таблиця 9. Вплив НПЗП на перебіг локальної РТПХ

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | Кількість тварин | $\alpha$ індекс фагоцитозу, $x \pm Sx$ | P           |
|----------------|-------------|------------------|----------------------------------------|-------------|
| Контроль       | –           | 14               | $6,06 \pm 0,07$                        | $\leq 0,05$ |
| Сукцизол       | 8           | 8                | $5,41 \pm 0,17$                        | $\leq 0,05$ |
| Піроксикам     | 2           | 9                | $5,30 \pm 0,13$                        | $\leq 0,05$ |
| Контроль       | –           | 11               | $6,25 \pm 0,21$                        | $\leq 0,05$ |
| Оксаглюкамін   | 16,4        | 6                | $4,76 \pm 0,43$                        | $\leq 0,05$ |
| Глюкамін       | 50          | 6                | $6,56 \pm 0,42$                        | $\geq 0,05$ |
| Індометацин    | 2           | 6                | $5,08 \pm 0,41$                        | $\leq 0,05$ |
| Речовина 15б   | 1           | 6                | $4,73 \pm 0,10$                        | $\leq 0,05$ |

Результати вивчення впливу стандартних НПЗП, піроксикаму та індометацину на імунну відповідь підтвердили їх виразну імуносупресорну дію. Встановлено, що вказані препарати пригнічують активність макрофагів, що можна пояснити їх здатністю подавляти синтез простагландинів (ПГ) у цих клітинах. Зниження активності фагоцитозу, який є первинною імунологічною реакцією, призводить до порушення кооперації усіх видів імунокомпетентних клітин і до зниження проявлення як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді, що і знайшло підтвердження в наших дослідженнях. Гіперпродукція ПГ у гострій фазі запалення сприяє пригніченню активності Т-супресорів і створює умови для формування аутоімунної агресії. Таким чином розвивається порочний круг самопідтримання аутоімунного процесу:

фагоцитоз імунних комплексів – активація клітин моноцитарно-фагоцитуючої системи – гіперпродукція ПГЕ<sub>2</sub> – зниження активності Т-супресорів – активація В-клітин – активний синтез антитіл і ревматоїдного фактора – підвищення рівня імунних комплексів.

Стає зрозумілим, що пригнічуючи метаболізм арахідонової кислоти та знижуючи продукцію ПГ фагоцитами, індометацин і піроксикам тим самим розривають замкнене порочне коло, що призводить до відновлення Т-супресорної активності і пригнічення утворення заборонених клонів В-клітин і синтезу антитіл. Аутоімунний процес пригнічується.

Похідні дикарбонових кислот: сукцизол, оксаглюкамін і речовина під шифром 15б, також виявили імуносупресорну дію, яка у порівнянні з дією стандартних препаратів НПЗП є більш м'якою. Так, досліджені нами,

нові НПЗП пригнічують первинну імунну відповідь тільки у низько реактивних ліній мишей. При вторинній імунній відповіді ці препарати достовірно зменшують тільки число АУК, що секретують не IgM, куди входять і IgG, які приймають участь в аутоімунних процесах і не впливають на титри антитіл. Тобто, препарати дикарбонових кислот поступаються індометацину і піроксикаму за здатністю пригнічувати гуморальну ланку імунітету.

Дія досліджуваних препаратів на клітинну ланку імунної відповіді була більш виразною. Усі препарати, крім глюкаміна, достовірно знижували індекс реакції гіперчутливості уповільненого типу та не викликали суттєвих зсувів в результатах РТПХ. При цьому спостерігали виразне зниження активності фагоцитозу, за виключенням впливу глюкаміна.

Дія глюкаміна має двоякий характер впливу на імунну систему. З одного боку, глюкамін на рівні зі стандартними препаратами НПЗП і похідними дикарбонових кислот пригнічує клітинну ланку імунної відповіді, а з іншого боку – має місце тенденція до підсилення фагоцитозу і активності  $\beta$ -лімфоцитів: тобто, гуморальної імунної відповіді. Мабуть, що маючи високу біодоступність та здатність легко вступати в метаболічні процеси, глюкамін виявляє прямий регулюючий вплив на функціональну активність усіх видів імунокомпетентних клітин. Так, глюкамін збільшує число антитілопродуцентів, що пояснюється його структурою. Глюкозамін, що є основою глюкаміна, входить до складу клітинних мембран мікроорганізмів і визначає рівень їх антигенності [9]. В основі його пригнічуючого впливу на клітинну імунну відповідь скоріше за все

лежить стимулююча дія на Т- супресори, що сприяє зниженню активності Т-хелперів і подальшому зниженню активності аутоімунного поцесу. Стимулюючу дію глюкаміну можна пояснити тим, що він є складовою частиною полісахаридів, які зазвичай є імуностимуляторами.

Імуностимулююча дія екзогенних і ендогенних речовин полісахаридної природи пов'язана з їх здатністю активувати комплемент, що утворюється активними фагоцитами. Підвищення реакційної здатності фрагмента C3 комплемента сприяє його зв'язуванню з поверхністю чужерідної клітини (антигена), що пришвидшує взаємодію між антигеном і макрофагом.

Результати вивчення фармакодинаміки нових похідних дикарбонових кислот, описаних в даній роботі, показали, що на відміну від стандартних НПЗП, які використані як препарати порівняння, похідні дикарбонових кислот мають виразну антиексудативну дію, яка не супроводжується виразною гастротоксичністю. Це опосередковано вказує на нижчий пригнічуючий вплив на синтез ПГ та на наявність додаткових механізмів протизапальної та імуотропної дії. Відомо, що активовані антигенами макрофаги поряд з інтенсивним синтезом ПГ виділяють такі універсальні активатори специфічних реакцій як комплемент, лізоцим та інтерферон. Крім того, активація макрофагів призводить до інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів у мембранах, а сам процес первинної обробки антигенів потребує великих енергетичних витрат. Вплив на вказані механізми розвитку запалення похідних дикарбонових кислот повинен стати предметом наших подальших досліджень.

**Висновки.** Таким чином, вивчення впливу нових НПЗП на імунну систему дозволило встановити деякі відмінності в їх дії. Для похідних дикарбонових кислот: сукцизола, оксаглукаміна і речовини 15б, як і для стандартних препаратів: індометацина і піроксикама характерна імуносупресивна дія, механізм якої пов'язаний не тільки з пригніченням синтезу простагландинів, а, можливо й визначається впливом на мембранний потенціал і транспорт кальцію, на інтенсивність процесу перекисного окиснення ліпідів, на активність універсальних активаторів специфічних реакцій: комплемента, лізоцима, інтерферона та на енергоутворення в мітохондріях, тобто, на процес спряження окиснення та фосфорилування. Препарат глюкамін справляє на імунну систему принципово відмінну дію, яка має характер імуностимулюючої. При цьому, мабуть, що

стимуляція Т-супресорів призводить до пригнічення активності Т-кіллерів, про що свідчать результати активності РСТ [10].

Незалежно від відмінностей в імуотропній дії досліджувані НПЗП можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення їх впливу на перебіг системних аутоімунних захворювань в експерименті, так як подавляють імунну відповідь і мають перспективи для пригнічення аутоімунного процесу.

**Фінансування та конфлікт інтересів.** Автори заявляють про повну відсутність конфлікту інтересів.

Джерело фінансування: власні кошти авторів.

**Публікаційна етика.** Дослідження відповідало міжнародним етичним стандартам біометричних досліджень.

---

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Тринус Ф. П., Мохорт Н. А., Клебанов Б. М. Нестероидные противовоспалительные средства. Київ : Здоров'я, 1975. 240 с.
2. Свінціцький А. С. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів. Практикуючий лікар. 2012. № 4. С. 5–12.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. Київ, 2003. Т. 8, № 1. С. 142–145.
5. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова В. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.
6. Западнюк М. П., Западнюк В. І., Захарія Є. А. Лабораторні тварини: використання в експерименті. Київ : Вища школа, 1983. 382 с.
7. Мельник В. М. Етичні та правові аспекти наукових досліджень та випробувань лікарських засобів. Український хіміотерапевтичний журнал. 2002. № 1 (13). С. 11–15.
8. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ : Морион, 2001. 408 с.
9. Strange R. E., Kent L. H. The isolation, characterization and chemical synthesis of muramic acid. Biochemical Journal. 1959. Vol. 73 (2). P. 333–339. doi: <https://doi.org/10.1042/bj0730333>.

10. Поета О. М., Мамчур В. Й. Порівняльна характеристика імунотропної активності диклофенаку натрію, мелоксикаму та целекоксибу. Медичні перспективи. 2009. Т. 14, № 2. С. 4–8.

Надійшла до редакції 23.04.2024

Прийнята до опублікування 29.05.2024

### Інформація про авторів (Information about the authors)

**Яковлева Лариса Василівна**, докторка фармацевтичних наук, професорка, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», професорка кафедри загальної фармації; Харків, Україна.

**Iakovlieva Larysa**, Doctor of of Pharmaceutical Sciences, Professor, Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Professor of the Department of General pharmacy; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: [iakovlievalv@gmail.com](mailto:iakovlievalv@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664><sup>A, B, C, D, E, F</sup>

**Грубник Ігор Михайлович**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», завідувач кафедри загальної фармації; Харків, Україна.

**Hrubnyk Ihor**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Head of the Department of General pharmacy; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: [igor4761178@gmail.com](mailto:igor4761178@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-2665-9885><sup>D, E</sup>

- |          |                                                                                     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | – Концепція та дизайн роботи (Work concept and design)                              |
| <b>B</b> | – Збір та аналіз даних (Data collection and analysis)                               |
| <b>C</b> | – Відповідальність за статистичний аналіз (Responsibility for statistical analysis) |
| <b>D</b> | – Написання статті (Writing the article)                                            |
| <b>E</b> | – Критичний огляд статті (Critical review)                                          |
| <b>F</b> | – Остаточне затвердження статті (Final approval of the article)                     |

### Відповідальний автор:

Яковлева Лариса Василівна, докторка фармацевтичних наук, професорка, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», професорка кафедри загальної фармації.

✉ Україна, 61000, м. Харків, вул. Пушкінська, 79/1.

E-mail: [iakovlievalv@gmail.com](mailto:iakovlievalv@gmail.com)

Яковлева Л. В., Грубник І. М. Експериментальне вивчення впливу нових похідних дикарбонових кислот із протизапальною активністю на імунну систему *Вісник медицини, психології та фармації*. 2024. № 2. С. 30–39. doi: <https://doi.org/10.20998/BMPP.2024.02.04>