

УДК: 615.1:615.07:615.322

Н. І. Шарикіна, О. Ю. Коновалова, О. О. Цуркан,
Т. В. Дмитроца, Т. В. Ковальчук, О. В. Гергель,
Є. М. Гергель, О. В. Міщенко, О. П. Колядич

ФЛАВОНОЇДИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ЛІКИ СУПРОВОДУ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЇ (Огляд літератури)

Ключові слова: флавоноїди, антиоксидантна дія, гепатотоксичність, цитостатична терапія, коректори хіміотерапії.

В огляді висвітлені питання можливості використання флавоноїдів як потенційних лікарських засобів при проведенні цитостатичної терапії. Проведено аналіз впливу окремих структурних фрагментів флавоноїдів на прояв цитотоксичної, гепатопротекторної, антиоксидантної та протизапальної активності. Проаналізовані первинні експериментальні дослідження флавоноїдів вказують на перспективність їх застосування в оптимізації цитостатичної терапії в онкології.

Н. И. Шарыкина, Е. Ю. Коновалова, А. А. Цуркан,
Т. В. Дмитроца, Т. В. Ковальчук, А. В. Гергель,
Е. Н. Гергель, О. В. Мищенко, Е. П. Колядич

ФЛАВОНОИДЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА СОПРОВОЖДЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (Обзор литературы)

Ключевые слова: флавоноиды, антиоксидантное действие, гепатотоксичность, цитостатическая терапия, корректоры химиотерапии.

В обзоре освещены вопросы возможности использования флавоноидов как потенциальных лекарственных средств при проведении цитостатической терапии. Проведен анализ влияния отдельных структурных фрагментов флавоноидов на проявление цитотоксической, гепатопротекторной, антиоксидантной и противовоспалительной активности. Проанализированные первичные экспериментальные исследования флавоноидов указывают на перспективность их применения в оптимизации цитостатической терапии в онкологии.

N. I. Sharykina, E. Y. Konovalova, O. O. Tcurkan,
T. V. Dmitrotsa, T. V. Kovalchuk, O. V. Gergel,
E. M. Gergel, O. V. Mishchenko, E. P. Kolyadych

FLAVONOIDS A POTENTIAL MEDICAMENTS ACCOMPANIMENT CYTOSTATIC THERAPY IN ONCOLOGY (REVIEW)

Keywords: flavonoids, antioxidant effects, hepatotoxicity, cytostatic therapy, chemotherapy correctors.

The review illuminated the possibility to use flavonoids as potential drugs in cytostatic therapy conducted. The analysis of the impact of individual structural fragments of flavonoids on expression of cytotoxic, hepatoprotective, antioxidant and anti-inflammatory activity. Analyzed initial experimental studies of flavonoids indicate promising applications in optimization cytostatic therapy in oncology.



УДК 615.32: 615.281.8:615.616-097.001.8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА BNO 10.30 НА МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА IN VITRO

■ ¹ О. Ф. Мельников, д. мед. н., проф., зав. лаб. патофизиол. и иммунол.

¹ Н. А. Пелешенко, к. мед. н., науч. сотр. отд. воспалит. заболеваний. ЛОР-органов

² А. Д. Прилуцкая, студ.

¹ О. Г. Рильская, к. мед. н., с. н. с. отд. воспалит. заболеваний. ЛОР-органов

³ А. Ю. Бредун, к. мед. н., доц. каф. детской отоларинг.

¹ Л. Д. Кривохатская, к. биол. н., с. н. с. группы микробиол. и вирусол. отд. воспалит. заболеваний. ЛОР-органов

■ ¹ *ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев*

² *Киевский медицинский университет УАНМ*

³ *Национальная медицинская академия последилового образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев*

В связи с увеличением в структуре инфекционно-воспалительной патологии удельного веса заболеваний вирусной этиологии все чаще при иммунофармакологическом тестировании препаратов оценивается их действие на механизмы противовирусного иммунитета. Факторы врожденного иммунитета с выраженной противовирусной направленностью действия, такие как естественные цитотоксические клетки (ЕЦК), фагоцитирующие клетки в значительной степени связаны с системами интерферона и других цитокинов, что определяет назначение препаратов с подобным влиянием при вирусных инфекциях [2, 3, 5, 10]. В связи с широким применением фитопрепаратов в клинической практике, представлялось целесообразным исследовать действие некоторых из них на

активность факторов врожденного противовирусного иммунитета, возможность усиления продукции различных интерферонов клетками лимфоидных органов in vitro. В настоящей работе было исследовано действие препарата BNO 10.30 (Имупрет) компании Бионорика АГ (Германия) на функциональные и фенотипические характеристики клеток небных миндалин больных хроническим тонзиллитом in vitro. Противовоспалительный фитопрепарат Имупрет компании Бионорика АГ представляет смесь стандартизированных по уровню кверцетина и других флавоноидов в экстрактах из 7 растений: корня алтея, цветков ромашки, травы полевого хвоща, листьев ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика. При этом иммуномодулирующие свойства приписыва-

лись первым трем компонентам на основе исследований активности фагоцитоза макрофагами и гранулоцитами крови [12].

Материал и методы исследования

Исследования *in vitro* проведены на клетках небных миндалин 15 детей в возрасте от 7 до 14 лет, которым по показаниям была проведена тонзиллэктомия. Получение клеточного материала из ткани миндалин проведено в соответствии с рекомендациями О. Ф. Мельникова [7] и И. П. Кайдашева [4]. Культивирование клеток проводили в питательной среде RPMI-1640 с добавками (L-глутамин, эмбриональная телячья сыворотка 5 % (Serva), гентамицин 40 мкг/мл) в течение 24 часов с различными концентрациями препарата: 1, 2, 3. Контролем служили образцы культивируемых клеток миндалин без препарата, где определяли исходный уровень активности через 24 часа культивирования. Разведение препарата «1» соответствовало добавлению к клеткам 0,1 мл водно-солевого экстракта, содержащего 1 измельченную таблетку препарата BNO 10.30 в 5 мл раствора Хэнкса и стерилизованного пропусканием через фильтр типа Millipore (Чехия). Разведение «2» соответствовало 0,2 мл, а «3» – 0,3 мл указанного раствора. Через 18 часов культивирования определяли клеточную цитолитическую активность клеток в отношении эритроцитов цыплят [8] по спектрофотометрическому методу (анализатор Stat-Fax 2100, США) и активность фагоцитоза в отношении частиц латекса [8] по относительному содержанию клеток, участвующих в фагоцитозе (фагоцитарный показатель, ФП).

Методом розеткообразования с использованием моноклональных антител [9] и реактивов Витебского университета (Беларусь) микроскопически определяли число клеток с фенотипом CD 56 (естественные цитолитические клетки) и CD 25 (активированные клетки).

В надосадочной жидкости после культивирования клеток определяли содержание α и γ интерферона иммуноферментным методом с помощью набора реактивов ООО «Протеиновый контур» (Спб, РФ) и указанного выше иммуноферментного анализатора. Материалы статистически обработаны с применением непараметрического критерия «U» [1].

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании влияния препарата BNO 10.30 на экспрессию клеток с антигеном CD 56 в культуре клеток небных миндалин отмечено, что фитопрепарат BNO 10.30 в разведении «2» увеличивал (табл. 1) число CD 56+ клеток, относящихся к естественным цитотоксическим клеткам (Л. В. Ковальчук, 2003), увеличение числа клеток с фенотипом CD 25+ наблюдалось в виде тенденции при разведении фитопрепарата «2» и «3».

При исследовании цитолитической активности клеток миндалин было установлено, что фитопрепарат при 24-часовой инкубации достоверно увеличивал деструктивную активность ЕЦК миндалин по сравнению с конт-

Таблица 1

Влияние препарата BNO 10.30 в различных разведениях на экспрессию CD 25, CD 56 на клетках небных миндалин *in vitro*

Маркеры	Относительное содержание клеток, % (M ± m)			
	Исходный	Разведение «1»	Разведение «2»	Разведение «3»
CD 25	12,5 ± 2,5	13,3 ± 3,5	17,0 ± 5,2	17,6 ± 4,5
CD 56	20,2 ± 3,3	25,5 ± 5,2	36,6 ± 4,5*	30,2 ± 4,5

Примеч.: * – достоверно к исходному уровню ($p < 0,05$)

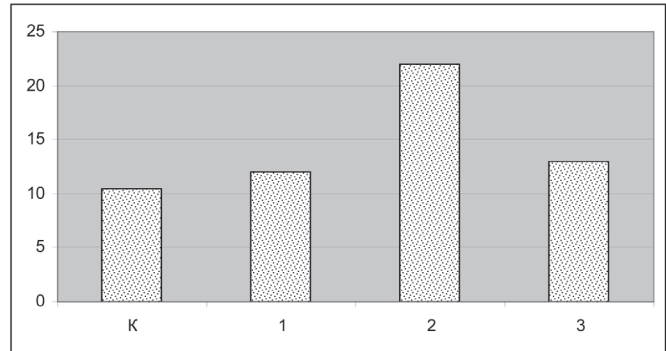


Рис. 1. Влияние фитопрепарата на уровень активности ЕЦК миндалин *in vitro* (% деструкции мишеней) Обозначения: 1, 2, 3 разведения фитопрепаратов; К – контроль (исходный уровень без препарата). Достоверные различия: $P_{2-K} < 0,05$

ролем (рис. 1) в разведении «2» ($p < 0,05$), при этом же разведении фитопрепарата отмечено и достоверное усиление фагоцитарной активности с 50,2 до 70,6 % (рис. 2).

Определение уровня продукции интерферонов в культуре клеток миндалин позволило выявить достоверное повышение продукции α -интерферона в культурах с BNO 10.30 в разведениях «2» и «3» (табл. 2), а повышение уровня γ -интерферона наблюдалось при всех разведениях фитопрепарата.

Кроме того, в отношении продукции γ -интерферона было выявлено, что в культурах с низким исходным уровнем γ -интерферона практически всегда наблюдалась

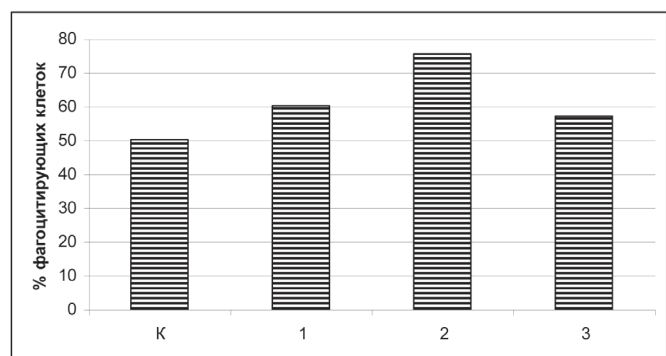


Рис. 2. Влияние препарата BNO 10.30 на фагоцитарную активность клеток миндалин в культуре. $P_{к-2} < 0,05$

Таблица 2

Влияние различных концентраций препаратов на спонтанную продукцию α - и γ -интерферонов клетками миндалин *in vitro* (пг/мл)

Группы	Число проб	Разведения препаратов		
		1	2	3
Имупрет (α)	45	10,6 (5-16)	13,8* (13-20)	6,6 (0-12)
Без препарата (α)	15	5,5 (1-9)		
Имупрет (γ)	45	16,6 (7-29)*	17,8* (13-22)	17,9 (7-16)*
Без препарата (γ)	15	9,5 (5-12)		

Примеч.: * $p < 0,05$ по отношению к группе «без препарата»

стимуляция продукции этого цитокина, тогда как в культурах с высоким уровнем исходной спонтанной продукции стимуляции не наблюдалось (рис. 3).

Полученные результаты позволяют говорить об активирующем влиянии фитопрепаратов на тканевые ЕЦК, функциональная активность которых, как известно, в отношении многих типов клеток-мишеней при хроническом тонзиллите снижена [7, 10]. При этом активирующим началом деструктивной активности ЕЦК могут быть интерфероны, как ранние, так и поздние [3]. Проведенные исследования свидетельствуют о широком спектре активирующих влияний препарата ВНО 10.30 на механизмы врожденного противовирусного иммунитета, прежде всего, за счет усиления продукции интерферонов и стимуляции деструктивной активности ЕЦК.

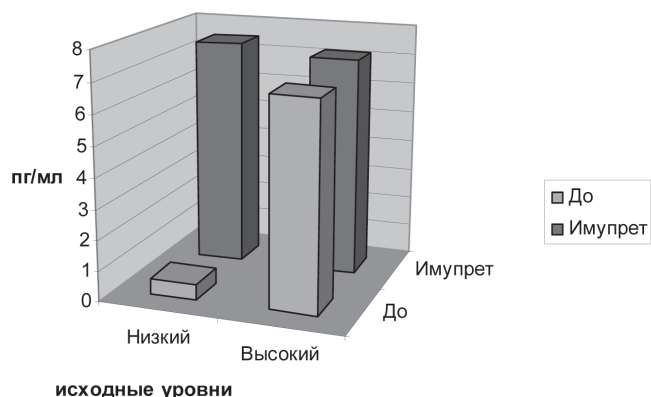


Рис. 3. Влияние имупрета на продукцию γ -интерферона клетками небных миндалин *in vitro* в зависимости от исходной продукции цитокина

Выводы

1. В культурах *in vitro* с клетками миндалин больных хроническим тонзиллитом показано, что контакт иммуноцитов с фитопрепаратом Имупрет приводит к повышению числа клеток с экспрессией антигена CD 56 и усилению активности фагоцитоза.

2. Фитопрепарат ВНО 10.30 оказывает стимулирующее влияние на активность тканевых естественных цитолитических клеток в условиях эксперимента *in vitro*.

3. Спонтанная продукция α - и γ -интерферонов клетками миндалин *in vitro* достоверно стимулируется препаратом ВНО 10.30.

Література

1. Гублер Е. В. Математические методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина. – 1978. – 294 с.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. / Г. Н. Дранник. – Киев: Полиграф Плюс. – 2006. – 510 с.
3. Ершов Ф. И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф. И. Ершов, А. Н. Норовлянский, М. В. Мезенцева // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 1. – т. 3. – С. 3-6.
4. Кайдашев І. П. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / І. П. Кайдашев. – Полтава: Полімет. – 2003. – 319 с.
5. Кривицкая В. З. Иммунопатологический аллергический Th-2 тип противовирусного гуморального иммунитета у детей с респираторно-синцициальной вирусной инфекцией / В. З. Кривицкая, А. А. Сомнина, В. Ф. Сухолвецкая // Цитокины и воспаление – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 34-37.
6. Ковальчук Л. В. Антигенные маркеры иммунной системы человека, CD система / Л. В. Ковальчук. – М.: 2003. – 75 с.
7. Мельников О. Ф. Иммунологические аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин / О. Ф. Мельников // Дисс. докт. мед. наук: 14.00.16. – Киев. Институт физиологии АН УССР. – 1981. – 294 с.
8. Мельников О. Ф. Сравнительная оценка радиоизотопного и спектрофотометрического методов регистрации цитолиза / О. Ф. Мельников, Т. А. Заяц // Лаб. диагностика. – 1999. – № 2. – С. 32-34.
9. Новиков Д. К. Метод определения Т и В лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 31-33.
10. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
11. Потапов Е. В. Клініко-експериментальне обґрунтування локального застосування тіотріазоліну у лікуванні дітей, хворих на хронічні аденоїди: Автореф. дисс. канд. мед. наук / 14.01.19. – Інститут отоларингології АМН України. – Київ. – 2003. – 29 с.
12. Geith S., Schmolz M., Harrus D. In vivo Studie zur Wirkung eines Pflanzlichen Polusacharideextraktes aus Kamille und Eibisch auf die Granulocyten // Poster from 40 annual Conference of the Sudddeutsche Gessellschaft fur Kinderheilkunde in Erlangen. – 1991. – P. 1-8.

Поступила в редакцию 26.12.2013

УДК 615.32: 615.281.8:615.616-097.001.8

О. Ф. Мельников, Н. О. Пелешенко, А. Д. Прилуцка,
О. Г. Рильська, О. Ю. Бредун, Л. Д. Кривохатська
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ
ФІТОПРЕПАРАТУ BNO 10.30 НА МЕХАНІЗМИ
ПРОТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ IN VITRO

Ключові слова: фітопрепарат, протівірусний імунітет, інтерферони, культура in vitro.

Досліджено in vitro вплив препарату BNO 10.30 (Имупрет) на експресію на клітинах мигдаликів антигенів CD 56, CD 25, активність ПЦК, фагоцитуючих клітин, а також спонтанну продукцію ними інтерферонів α і γ .

Під час культивування in vitro клітин мигдаликів з різними концентраціями препарату виявлявся стимулюючий ефект в відношенні до функціональної активності тканинних ПЦК і фагоцитуючих клітин. Досліджуваний препарат мав стимулюючий вплив на продукцію α - і γ -інтерферонів у культурі in vitro.

О. Ф. Мельников, Н. А. Пелешенко, А. Д. Прилуцкая,
О. Г. Рильская, А. Ю. Бредун, Л. Д. Кривохатская
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВЛИЯНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА BNO 10.30 НА МЕХАНИЗМЫ
ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА IN VITRO

Ключевые слова: фитопрепарат, противовирусный иммунитет, интерфероны, культура in vitro.

Исследовано in vitro влияние препарата BNO 10.30 (Имупрет) на экспрессию на клетках миндалин антигенов CD 56, CD 25, активность ЕЦК, фагоцитирующих клеток а также спонтанную продукцию ими интерферонов α и γ .

При культивировании in vitro клеток миндалин с различными концентрациями препарата выявлялся стимулирующий эффект в отношении функциональной активности тканевых ЕЦК и фагоцитирующих клеток. Исследованный препарат оказывал стимулирующее влияние на выработку α - и γ -интерферонов в культуре in vitro.

O. F. Melnikov, N. A. Peleshenko, A. D. Pryluzkaia,
O. G. Rylskaia, A. Y. Bredun, L. D. Kryvohatskaia
EXPERIMENTAL RESEARCH OF AN INFLUENCE OF
PHYTOPREPARETE BNO 10.30 ON ANTIVIRUS IMMUNITY
MECHANISMS IN VITRO

Keywords: phytopreparation, antiviral immunity, interferons, culture in vitro.

Researched influence of preparate BNO 10.30 (Imupret) in vitro on tonsils cells expression of antigens CD 56, CD 25, NCC activity, phagocytic cells as well as their spontaneous production of interferons α and γ .

While cultivating in vitro tonsils cells with different concentrations of preparate, detects stimulating effect regarding functional activity of tissue NCC and phagocytic cells. The researched preparate reached the α - and γ -interferons production in culture in vitro.



УДК 616.216-002:616-08-039.57

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РИНОСИНОСИТОМ

- ¹ Е. Г. Чащева, к. мед. н., врач оториноларингол. полик. отд.
- ² И. В. Лоскутова, д. мед. н., проф. каф. фтизиатр., клин. иммун., аллерг. и мед. генет.
- ¹ ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев
- ² ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

Вступление

Риносинусит (РС) является наиболее распространенным заболеванием в амбулаторной педиатрической практике и с одинаковой частотой встречается во всех возрастных группах детей [2, 6]. Известно, что частые респираторные заболевания приводят к повышению сенсibilизации организма и развитию хронической патологии: бронхиальной астмы, аденоидитов, тонзиллитов, синуситов, бронхитов [3, 4]. Причем, у детей с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями поражение околоносовых пазухи встречается почти в 90 % случаев.

У детей с РС при наличии вирусного генеза, часть клеток цилиндрического эпителия изменяется (дистрофия, метаплазия) и теряет реснички, а в его цитоплазме наблюдаются признаки накопления секрета. Эпителий слизис-

той оболочки носа выполняет защитную функцию при вирусной и другой внутриклеточной инфекции [7, 12]. Под воздействием вируса на мерцательный эпителий полости носа и околоносовых пазух клетки теряют реснички, эпителий становится рыхлым, развивается отек слизистой оболочки. Вследствие чего формируется нарушение аэрации, инактивация мукоцилиарного клиренса и скопление серозного экссудата в просвете синусов. Снижение скорости мукоцилиарного транспорта позволяет продлить время контакта патогенных бактерий с клетками и способствует бактериальному инфицированию околоносовых пазух [3, 9, 10]. У детей часто имеет место синдром постназального затекания, проявляющийся стеканием экссудата по задней стенке глотки.

В патогенезе заболеваний ЛОР-органов, кроме инфек-