

© Куценко Н.Л.

УДК [612.017 : 615.37] – 092.9

## ВПЛИВ МОНТЕЛУКАСТУ НА АНТИГЕНСПЕЦИФІЧНУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Куценко Н.Л.

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

*Предположено, что препараты группы антилейкотриенов имеют более широкий спектр влияния на процессы аллергического воспаления и иммунный ответ. Целью исследования было влияние монтелукаста на первичный и вторичный иммунный ответ на алло- и гетероантигены. Иммунизация животных аллоспленоцитами и одновременный прием монтелукаста приводит к усилению аллогенной реакции (увеличение массы региональных лимфатических узлов), что свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата в реализации иммунного ответа, который обусловлен аллоантигенами. Введение монтелукаста на фоне иммунизации животных эритроцитами барана усиливает синтез гемолизина и гемагглютининов преимущественно при вторичном ответе, что обусловлено индукцией иммунного ответа на гетероантигены в эксперименте. В результате полученных данных предположено участие лейкотриенов и цистлейкотриеновых рецепторов в регуляции иммунного ответа на алло- и гетероантигены.*

Ключевые слова: лейкотриены, монтелукаст, иммунный ответ, аллоантигены, гетероантигены.

Метаболіти арахідонової кислоти лейкотрієни (ЛТ) окрім фізіологічних ефектів, які реалізуються на рівні органу, прямо або опосередковано впливають на функціональний стан клітин імунної відповіді, що обумовлює більш широку та важливу роль цих медіаторів в імуномодуляції [22].

Незважаючи на значну кількість досліджених біологічних ефектів ендогенних медіаторів, залишаються недостатньо вивченими ефекти ЛТ в патогенезі бронхіальної астми. Є дані про їх роль в підвищенні секреції слизу, скороченні гладеньких м'язів бронхів, стимуляції фібробластів, адгезії та хемотаксису імуноцитів [18]. При цьому прозапальні та імуномодулюючі ефекти ЛТ обумовлені не тільки здатністю зв'язуватись зі специфічними рецепторами на поверхні імунокомпетентних клітин, але й з механізмами опосередкованого впливу на функціональну активність цих клітин, наприклад, за допомогою зміни експресії та секреції цитокінів імуноцитами [5,17]. Отже, враховуючи імуномодулюючі властивості ЛТ та поодинокі дані про модуляцію імунокомпетентних клітин під впливом їх антагоністів, виникає припущення, що препарати групи антилейкотрієнів мають більш широкий вплив на процеси алергічного запалення та функціональний стан клітин імунної відповіді.

У дослідженнях антилейкотрієнових препаратів традиційно увага дослідників спрямована на вивчення їх основної дії, що визначається здатністю зв'язуватись з лейкотрієновими рецепторами і тим самим попереджувати фармакологічні ефекти ЛТ.

Відмічено, що антагоністи цистЛТ рецепторів (цистЛТР) володіють протизапальною дією при гострому пошкодженні аспірином слизової оболонки шлунка (зменшення судинної проникливості та гранулоцитарної інфільтрації зони запалення) [10].

Метою роботи було дослідження впливу антагоніста цистЛТР монтелукасту на первинну та вторинну відповідь на ало- та гетероантигени в експерименті.

### Матеріали та методи дослідження

Вплив монтелукасту на антигенспецифічну імунну відповідь вивчали в експерименті за результатами розвитку первинної та вторинної імунної відповіді на ало- і гетероантигени.

Імунну відповідь на алоантигени досліджували в реакції трансплантат проти хазяїна (РТПХ) в локальному варіанті у щурів лінії Вістар масою 180-200 г., віком 5 міс. під час імунізації алоантигенами, в якості яких використовували живі спленоцити неінbredних щурів лінії Вістар, виділених в асептичних умовах загальновідомим методом [7]. При цьому первинну та вторинну імунну відповідь досліджували в локальній реакції лімфатичних вузлів, яка дозволяла за розмірами останніх судити про активність реакції [23]. Суть методу полягала у введенні в пучку задньої кінцівки тварини зависі алоспленоцитів в дозі  $5 \times 10^6$  клітин в 0,1 мл стерильного забуференого фізіологічного розчину, визначенні ваги на 7 добу після первинної та на 5 добу після вторинної імунізації (з інтервалом в 30 днів) підколінного лімфатичного вузла, який дренує ділянку введення клітин та симетрично йому розташованого інтактного лімфовузла (з точністю до 0,05 мг). Для контролю використовували стерильний забуферений фізіологічний розчин та попередньо прогріті при 56°C протягом 30 хвилин алогенні спленоцити. Рівень життєздатності клітин після прогрівання за методикою з трипановим синім не перевищував 3%.

В другій серії експериментів імунну відповідь на гетероантигени досліджували за стандартною методикою визначення титру гемагглютининів та гемолізінів у мишей лінії СВА масою 20 г., віком 20 тиж. [13]. Відповідно, первинну імунну відповідь вивчали за 6 діб після первинної та вторинну імунну відповідь на 5 добу після реімунізації з інтервалом в 30 днів еритроцитами барана ( $2 \times 10^8$  еритроцитів в 0,5 мл стерильного фізіологічного розчину) (виробництво «Гранум», Харків).

Лабораторних тварин утримували в умовах віварію Української медичної стоматологічної академії на стаціонарному раціоні харчування. Всі маніпуляції з

тваринами проводились за дозволом біоетичної комісії УМСА.

В дослідних групах вивчали вплив блокатора цистЛТР – монтелукаста натрію («Сингуляр», MSD, США) в дозі 0,015мг, 0,15мг та 1,5мг на кг маси тварини. Дози препаратів підбирались на основі середньотерапевтичних доз у перерахунку на 1 кг маси [2; 14]. Препарат вводили перорально з інтервалом 24 години протягом всього періоду імунізації.

Статистичну обробку математичних результатів експерименту проводили використовуючи стандартну програму STATISTICA з обчисленням середньої арифметичної (M), середньоквадратичного відхилення (m), вірогідності отриманих результатів Т-тестом для попарно зв'язаних та для незалежних величин (t).

## Результати та їх обговорення

Першим етапом досліджень було визначення впливу монтелукасту на імунну відповідь на алоантигени в експерименті для отримання уявлень про його дію на клітинну імунну відповідь (табл.1). Показано, що введення стерильного ФСБ не призводило до зміни різниці мас підколінних лімфатичних вузлів обох лап експериментальних тварин, що обумовлено відсутністю локальної реакції в контрольній групі. Введення прогрітих алоспленоцитів в пучку дослідної лапи експериментальних тварин викликало вірогідне збільшення різниці маси регіональних лімфатичних вузлів ( $p < 0,05$ ). Під час імунізації живими алоспленоцитами при первинній імунній відповіді маса підколінних лімфатичних вузлів збільшувалась не суттєво.

Таблиця 1

*Вплив монтелукасту на місцеву реакцію регіональних лімфатичних вузлів при первинній імунній відповіді на алоспленоцити*

Група тварин	Маса регіональних лімфатичних вузлів інтактної лапи, мг (M±m)	Маса регіональних лімфатичних вузлів дослідної лапи, мг (M±m)	Різниця маси регіональних лімфатичних вузлів, мг (M±m)
Введення стерильного фізіологічного розчину, n=6	4,31±0,34	4,43±0,49	0,12±0,32
Введення прогрітих алоспленоцитів, n=6	4,38±0,42	6,33±0,89*#	1,95±0,72†
Імунізація живими алоспленоцитами, n=6	4,18±0,45	4,87±0,26	0,69±0,49
Імунізація + монтелукаст в дозі 0,015мг/кг, n=6	5,54±0,44	6,46±0,52*	0,92±0,13
Імунізація + монтелукаст в дозі 0,15мг/кг, n=6	3,88±0,52	6,78±1,47	2,09±1,34
Імунізація + монтелукаст в дозі 1,5мг/кг, n=6	3,9±0,41	6,07±0,42*	2,17±0,66‡

*Примітка:* \* - вірогідність змін показників маси лімфатичних вузлів тварин даної групи ( $p < 0,05$ ); # - вірогідність змін маси лімфатичних вузлів дослідних лап у порівнянні з введенням стерильного ФСБ ( $p < 0,05$ ); † - вірогідність змін різниці маси регіональних лімфатичних вузлів у порівнянні з введенням стерильного ФСБ ( $p < 0,05$ ); ‡ - вірогідність змін різниці маси регіональних лімфатичних вузлів у порівнянні з імунізацією живими алоспленоцитами ( $p < 0,05$ ).

Призначення монтелукасту в дослідних групах призвело до підсилення реакції регіональних лімфатичних вузлів дослідних лап за умов розвитку первинної імунної відповіді на алоантигени, що супроводжувалось збільшенням маси підколінних лімфатичних вузлів (табл. 1). Під час аналізу різниці мас регіональних лімфатичних вузлів тварин, що отримували монтелукаст та тварин імунізованих лише алоспленоцитами, показано, що максимальні зміни (збільшення різниці в 3 рази) спостерігались у тварин на фоні прийому препарату в дозі 1,5 мг/кг.

Враховуючи, що вторинна імунна відповідь є невід'ємною частиною імунної відповіді живих організмів при повторному контакті з антигенами, які в безмежній кількості оточують нас і спонукають до стимуляції захисних механізмів, перш за все, клітинних, наступним етапом досліджень додаткових властивостей монтелукасту стало вивчення його впливу на розвиток вторинної імунної відповіді на алоантигени.

За результатами вторинної імунної відповіді, як і при первинній імунній відповіді, відмічено збільшення маси підколінних лімфатичних вузлів імунізованих лап алоантигенами у щурів (табл. 2). Показано, що повторне введення стерильного ФСБ практично не викликало локальної реакції регіональних лімфатичних вузлів, що підтверджувалось відсутністю змін їх маси у експериментальних тварин. Під час досліджень вторинної імунної відповіді на алоантигени імунізація суспензією прогрітих при 56°C протягом 20 хвилин алоспленоцитів приводила до вірогідного збільшення маси регіональних лімфатичних вузлів дослідних лап у порівнянні з інтактною даної групи та з дослідною після введення стерильного ФСБ, що супроводжувалось зростанням різниці мас підколінних лімфатичних вузлів обох лап. Як показано, реімунізація живими алоспленоцитами призводила до вірогідного збільшення маси підколінних лімфатичних вузлів дослідних лап і різниці маси регіональних лімфатичних вузлів під час вторинної імунної відповіді.

Таблиця 2

Вплив монтелукасту на місцеву реакцію регіональних лімфатичних вузлів при вторинній імунній відповіді на алоспленоцити

Група тварин	Маса підколінних лімфатичних вузлів інтактної лапи, мг (M±m)	Маса підколінних лімфатичних вузлів дослідної лапи, мг (M±m)	Різниця маси підколінних лімфатичних вузлів, мг (M±m)
Введення стерильного фізіологічного розчину, n=6	4,78±0,92	4,83±0,7	0,42±0,26
Введення прогрітих алоспленоцитів, n=6	5,4±0,72	8,58±1,09*#	3,18±0,71†
Імунізація живими алоспленоцитами, n=6	5,46±0,4	7,29±0,38*#	1,83±0,74†
Імунізація + монтелукаст в дозі 0,015мг/кг, n=6	5,49±0,63	7,01±0,61*	1,52±0,79
Імунізація + монтелукаст в дозі 0,15мг/кг, n=6	5,31±0,47	8,03±0,68*#	2,72±0,84‡
Імунізація + монтелукаст в дозі 1,5мг/кг, n=6	5,05±0,47	7,41±0,71*	2,36±0,48‡

Примітка: \* - вірогідність змін показників маси лімфатичних вузлів тварин даної групи ( $p < 0,05$ ); # - вірогідність змін показників маси лімфатичних вузлів дослідних лап у порівнянні з введенням стерильного ФСБ ( $p < 0,05$ ); † - вірогідність змін різниці маси регіональних лімфатичних вузлів у порівнянні з введенням стерильного ФСБ ( $p < 0,05$ ); ‡ - вірогідність змін різниці маси регіональних лімфатичних вузлів у порівнянні з імунізацією живими алоспленоцитами ( $p < 0,05$ ).

Відмічено, що після реімунізації експериментальних тварин живими алоспленоцитами, прийом монтелукасту в мінімальній дозі не впливав на реакцію регіональних лімфатичних вузлів, їх маса та різниця залишались, практично, на одному рівні з контролем (імунізація живими алоспленоцитами). В інших дослідних групах монтелукаст сприяв збільшенню маси підколінних лімфатичних вузлів дослідних лап. Максимальні вірогідні зміни різниці спостерігались після прийому препарату в дозі 0,15мг/кг, що відповідає середньотерапевтичній.

Таким чином під час проведених експериментальних досліджень впливу монтелукасту на імунну відповідь, індуковану алоспленоцитами, отримано результати, які свідчать про стимулюючий вплив препарату на імунну відповідь на алоантигени в експерименті. Ці дані обумовлені індукцією реакції відторгнення аlogenного трансплантату та РТПХ в локальному варіанті при первинній та вторинній імунній відповіді після імунізації алоспленоцитами, що супроводжувалось збільшенням різниці мас регіональних лімфатичних вузлів на фоні прийому монтелукасту.

Відомо, що за умов проникнення в організм антигенів імунна система починає інтенсивно реагувати, формуючи імунну відповідь, яка проявляється синтезом великої кількості антитіл або проліферацією Т-клітин-ефекторів. Отже, робота імунної системи полягає у формуванні імунних реакцій двох типів: гуморальної імунної відповіді та клітинної імунної відповіді. В обох випадках залучаються різні імуноком-

петентні клітини з постійною взаємодією або кооперацією обох типів імунних реакцій. Тому під час проведення досліджень з виявлення додаткових характеристик монтелукасту поруч з вивченням його впливу на клітинну імунну відповідь, необхідним, на наш погляд, стало визначення змін за умов розвитку гуморальної імунної відповіді. Тому наступним етапом досліджень стало вивчення впливу монтелукасту на імунну відповідь на гетероантигени, визначаючи гуморальну ланку імунної відповіді.

Відмічено, що за умов розвитку первинної імунної відповіді рівень антиеритроцитарних антитіл – гемолізінів та гемаглютининів знаходився на одному рівні і складав відповідно ( $\log_2$ )  $3,8 \pm 1,4$  та  $3,2 \pm 1,97$ . Під час розвитку вторинної імунної відповіді титр антитіл збільшився і на 5 добу сягнув максимальних рівнів (титр гемолізінів –  $8,5 \pm 1,38$ , титр гемаглютининів –  $10,5 \pm 1,05$ ).

Проведені дослідження щодо впливу монтелукасту на імунну відповідь на гетероантигени продемонстрували, що розвиток первинної імунної відповіді у тварин, імунізованих еритроцитами барана, на фоні прийому препарату супроводжувався незначним збільшенням титру антитіл (гемолізінів та гемаглютининів), при цьому максимальні зміни синтезу спостерігались у тварин під впливом монтелукасту в дозі 0,15 мг/кг, що відповідає середній терапевтичній (рис1.).

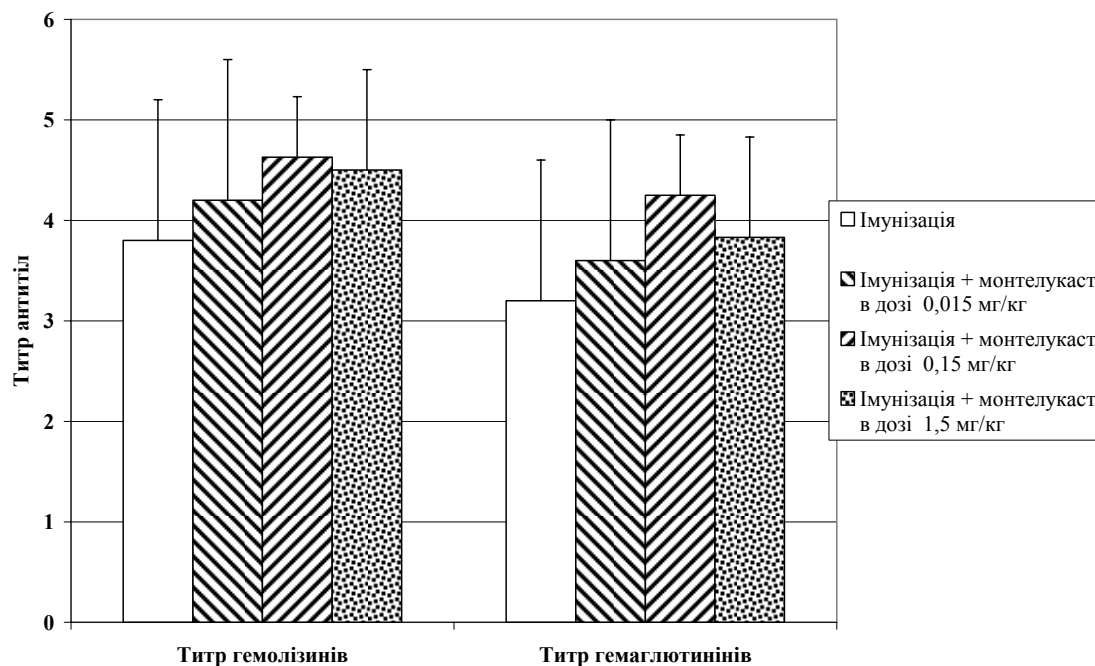


Рис.1 Зміна титру антитіл за умов розвитку первинної імунної відповіді у тварин, імунізованих еритроцитами барана під впливом різних доз монтелукасту.

Примітка: \* - вірогідність відмін показників від тварин, лише імунізованих еритроцитами барана ( $p < 0,05$ ).

На фоні збільшеного синтезу антиеритроцитарних антитіл за умов розвитку вторинної імунної відповіді, прийом монтелукасту призводив до посиленого синтезу гемолізінів та гемаглютининів у мишей (рис.2). Отже, отримані результати свідчать, що реімунізація тварин еритроцитами барана та одночасний прийом

препарату супроводжувались вірогідним максимальним зростанням титру гемолізінів в мінімальній та максимальній дозі. При цьому титр гемаглютининів у тварин даної групи вірогідно збільшувався при прийомі усіх експериментальних доз монтелукасту і мав дозозалежний характер.

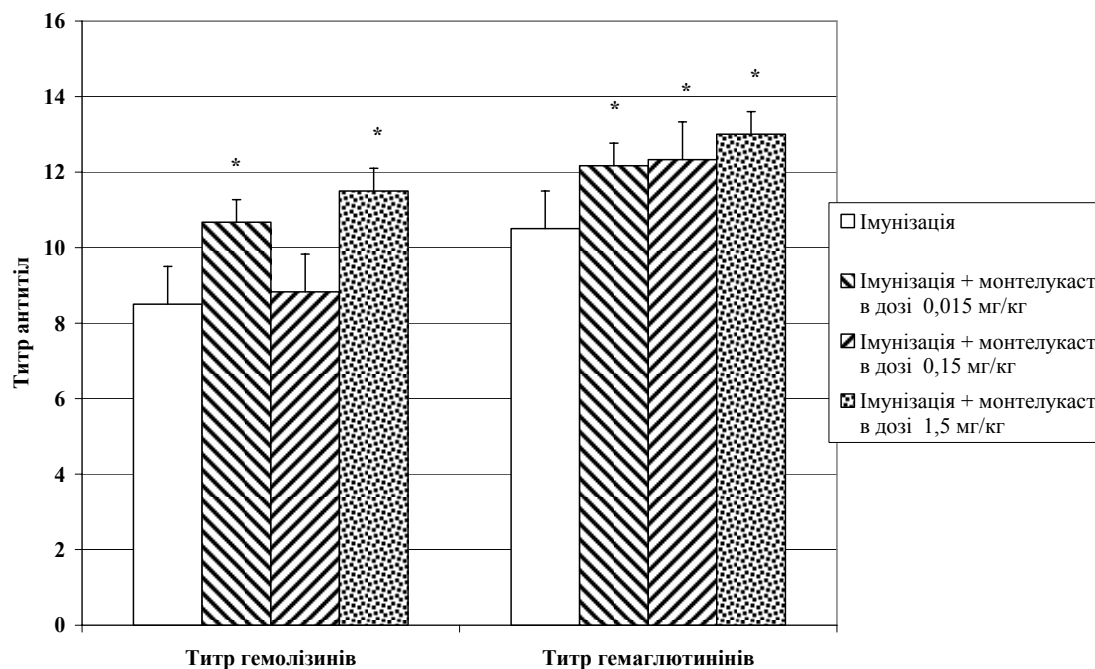


Рис.2 Зміна титру антитіл за умов розвитку вторинної імунної відповіді у тварин, імунізованих еритроцитами барана під впливом різних доз монтелукасту.

Примітка: \* - вірогідність відмін показників від тварин, лише імунізованих еритроцитами барана ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані нами результати впливу антагоніста цистЛТТ – монтелукасту на розвиток імунної відповіді на гетероантигени свідчать про посилення імунної відповіді, що супроводжується стимуляцією синтезу антиеритроцитарних антитіл після імунізації мишей еритроцитами барана на фоні прийому препарату. З'ясовано, що підвищення синтезу специфічних антитіл (гемолізінів та гемаглютининів) відмічено під впливом монтелукасту, переважно, за умов розвитку вторинної імунної відповіді на гетероантигени.

Робота з літературними джерелами переконує, що протягом останніх років поповнюються дані про імунорегуляторну активність метаболітів арахідонової кислоти, а саме про їх здатність взаємодіяти та впливати на функціональну активність імунокомпетентних клітин. Є інформація про опосередкований вплив ЛТВ<sub>4</sub> на чисельність та розповсюдженість CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> Т клітин, регуляцію синтезу ІФН-гама [18]. Відомо, що цистЛТТ відіграють ключову роль в хемотаксисі еозинофілів та інших лейкоцитів до вогнища запалення, в стимуляції проліферації міоцитів дихальних шляхів та фібробластів легень до синтезу колагену [16, 21].

Зростає кількість результатів досліджень рецепторів на поверхні імунокомпетентних клітин. Значна увага приділяється вивченню ЛТР. Відомо, що ЛТ зв'язується з специфічними рецепторами, які належать до сімейства GPCR, трансформуючи сигнали різними шляхами всередину клітини в залежності від підтипу рецепторів (для ЛТ відомі - ЛТВР<sub>1</sub>, ЛТВР<sub>2</sub>, цистЛТР<sub>1</sub>, цистЛТР<sub>2</sub>), індукуючи відповідні гени. При цьому експресія ЛТР на поверхні більшості клітин, в тому числі і на імуноцитах, регулюється під час імунної відповіді. Крім того, різновид ефектів вищевказаних медіаторів в регуляції функції цих клітин обумовлений експресією підтипу специфічного рецептору та типом передачі внутрішньоклітинного сигналу [1, 3, 19, 20]. Блокада одного підтипу рецепторів може призводити до дії ЛТ через інші, експресія яких може різнитись в межах одного органу або навіть однієї клітини. Таким чином, ці дані поруч з літературними даними про наявність цистЛТР на поверхні імунокомпетентних клітин обумовлюють отриману нами імуномодулюючу дію антагоніста ЛТ рецепторів монтелукаста.

Доклінічні дослідження монтелукасту показали їх дію у пригніченні активності більшості медіаторів, які беруть участь у розвитку алергічного запалення, включаючи цитокіни і хемокіни, а також у зменшенні експресії молекул адгезії. Аналіз літературних даних дає можливість стверджувати про наявність додаткових характеристик монтелукасту.

За результатами отриманих даних, імунізація алоспленоцитами експериментальних тварин призводила до гіперплазії регіональних (підколінних) лімфатичних вузлів, що підтверджується літературними даними [11, 12]. Відомо, що трансплантовані імунокомпетентні клітини здатні активно діяти проти організму реципієнта, розвиваючи РТПХ [15]. Введені алогенні лімфоцити розпізнають чужорідні антигени реципієнта, а після імунізації алоспленоцитами імуноцити реципієнта розпізнають донорські клітини, формуючи антигенспецифічну реакцію із залученням CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> Т лімфоцитів. При цьому чисельність клітин у регіональ-

ному лімфатичному вузлі збільшується не тільки за рахунок проліферації введених лімфоцитів, але і в результаті залучення в зону реакції власних клітин реципієнта [11].

Відомо, що під час гуморальної імунної відповіді після імунізації тварин гетероантигенами (еритроцитами барана) синтезуються антиеритроцитарні антитіла (гемаглютиніни та гемолізини). Є дані, що IgM викликають аглютинацію більш ефективно, ніж IgG [6]. Також відмічено, що в реакції гемолізу еритроцитів специфічними антитілами в присутності комплементу важлива роль належить IgG. Під час проведених нами експериментальних досліджень виявлений значно вищий рівень специфічних антитіл при вторинній імунній відповіді на гетероантигени (еритроцити барана), що обумовлено антитілами, які належать до IgG [4].

Отримана нами дозозалежна стимуляція синтезу гемолізінів та гемаглютининів під впливом монтелукасту підтверджує, що гуморальна ланка імунної відповіді є залежним процесом від дії ЛТ, а блокада цистЛТР<sub>1</sub> призводить до посилення синтезу антитіл після імунізації еритроцитами барана. В роботі Мартинової Т.В. та співавт. (2003) показано, що блокатори як циклооксигенази, так і ліпоксигенази дозозалежно стимулюють гуморальну імунну відповідь, що позначається на одній з кінцевих ланок – формуванні антитілоутворюючих клітин у селезінці, але вплив блокатора ліпоксигеназ виражений значно більше [9]. Така ж закономірність була виявлена і в ефекті блокаторів утворення антигеніндукованих клітин – супресорів у селезінці та їх функціональної активності (пригнічення супресії або навіть відміна здатності досліджуваних клітин бути супресорами). Звичайно, взявши до уваги багатоланцюговість імунної відповіді, припущено аналогічний вплив блокаторів ЛТ і на інші ланки імунної відповіді [8, 9]. Оскільки супресорні клітини є суттєвим фактором регуляції імунної відповіді, зміни їх кількості і активності можуть відігравати вирішальну роль в клітинній імунній відповіді, що обґрунтовує отриману нами індукцію локальної реакції РТПХ під впливом монтелукасту.

Отже, наші дослідження свідчать, що потенційні фармакотерапевтичні ефекти антилейкотрієнів не обмежуються попередженням бронхообструктивного синдрому при бронхіальній астмі, а доповнюються імуностимулюючими властивостями, які виявляються за умов розвитку різних типів імунної відповіді. Отримані дані підтверджують участь ЛТ та цистЛТР<sub>1</sub> в регуляції імунної відповіді на ало- та гетероантигени, та вказують на можливість реалізації ефектів ЛТ через інші підтипи рецепторів, які широко представлені на поверхні імунокомпетентних клітин.

### Література

1. Авакян А.Э. Структурная и функциональная организация систем передачи сигнала через рецепторы сопряженные с G-белками / А.Э. Авакян А.Э., В.А. Ткачук // Рос. физиол. Журнал. – 2003. – Т.89, №2. – С.219 – 239.
2. Алиева Н.Г. Применение антагонистов лейкотриенов для лечения бронхиальной астмы / Н.Г. Алиева, В.В. Омеляновский, С.А. Пронина // Фарматека. – 2002. – №4. – С.26 – 32.
3. Балаболкин И.И. Антилейкотриеновая терапия бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, Д.Ш. Мачарадзе // Леч. врач. – 2003. – №2. – С.50 – 51.
4. Дранік Г.М. Клінічна імунологія та алергологія: Навчальний посібник. – Одеса: Астропринт, 1999. – С.416 – 433.

5. Евсюкова Е.В. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в механизмах аллергических реакций / Е.В. Евсюкова, Г.Б. Федосеев // Аллергология. – 2000. – №4. – С.21 – 27.
6. Иммунология: В 3-х т. Т3. Пер. с англ. / Под ред. У. Пола.-М.: Мир, 1997 – 1998. – с.77 – 88.
7. Иммунология: Практикум / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е. Вихоть.-К.: Вища школа, 1989. – С. 202 – 206.
8. Калинин А.Г. Ингибиторный анализ участия продуктов окисления арахидоновой кислоты в феномене В-супрессии иммунного ответа / А.Г. Калинин, М.И. Карсонова // Иммунология. – 1989. – №3. – С.40 – 43.
9. Мартинова Т.В. Вплив блокаторів цикло- та ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти на розвиток і супресію імунної відповіді у мишей / Т.В. Мартинова, І.М. Алексеєва, Т.М. Бризіна [та ін.] // Жізіол. журн. – 2003. – Т.49, №1. – С.18 – 22.
10. Марусова И.Б. Потенциальное гастропротективное действие блокатора СуsLT<sub>1</sub> рецепторов монтелукаста натрия при остром аспириновом повреждении слизистой оболочки желудка у крыс / И.Б. Марусова, Т.Д. Власов, И.В. Марусов [et al.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т.65, №3. – С.16 – 18.
11. Поверенный А.М. Тимодепрессин, ингибирующий развитие реакции трансплантат против хозяина / А.М. Поверенный, О.В. Семина, Т.Н. Семенец // Иммунология. – 2002. – №2. – С.102 – 104.
12. Снелл Дж., Доссе Ж., Нэтенсон С. Совместимость тканей / Под ред. Н.П. Дубинина, Пер. с англ.-М.: Изд-во "Мир", 1979. – 501 с.
13. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования // Под ред. Е.А. Кост.-М.: Медицина, 1975. – С.125 – 134.
14. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Туманов В.А. Фармакологія: Підручник.-К.: Вища школа, 2001. – 598с.
15. Шевченко Ю.Л. Реакция "Трансплантат против хозяина" в военной трансфузиологии / Ю.Л. Шевченко, В.В. Данильченко, Е.Б. Жибурт [и др.] // Военно-медицинский журнал. -1997.-№2.-С.32-34.
16. Akdis C.A.Histamine in the immune regulation of allergic inflammation / C.A. Akdis, K. Blaser // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol.112, №7. –P.15 – 22.
17. Calabrese C. Arachidonic acid metabolism in inflammatory cells of patients with bronchial asthma / C. Calabrese, M. Triggiani, G. Marone [et al.] // Allergy. – 2000. – Vol.55, Suppl.61. – P.27-30.
18. Fabre J. Transcellular biosynthesis contributes to the production of leukotrienes during inflammatory responses in vivo / J. Fabre, J. Goulet, E. Riche // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol.109, №10. – P.1373 – 1380.
19. Figueroa D.J. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes / D.J. Figueroa, R.M. Breyer, S.K. Defoe [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol.163. –P.226 – 233.
20. Heise C.E. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor / C.E. Heise, B.F. O'Dowd, D.J. Figueroa [t al.] // J. Biol. Chem. – 2002. –Vol.275, №39. – P.531 – 536.
21. Henderson W.R. A role of cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model / W.R. Henderson, L.O. Tang, S.M. Tsao [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol.165. – P.108 – 116.
22. Kanaoka Y. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses / Y. Kanaoka, J.A. Boyce // J. Immunol. – 2004. – Vol.173, №8. – P.1503 – 1510.
23. Twist V. Popliteal lymph weight gain assay for graft versus host reactivity in mice / V. Twist, R. Barnes // Transplantation. – 1973. – Vol.15. – P. 182 –185.

### Summary

#### INFLUENCE OF MONTELUKAST ON THE ANTIGENSPECIFIC IMMUNE RESPONSE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Kutsenko N.

Key words: leukotrienes, montelukast, immune response, alloantigens, heteroantigens

It has been assumed that medications of antileukotriene group have a wider range of influence on the process of allergic inflammation and immune response.

The aim of the research was to evaluate the effects of montelukast on the immune response to alloantigens and heteroantigens. Immunization of animals with allosplenocytes and simultaneous administration of montelukast leads to the intensification of allogenic reaction (regional lymphatic nodes mass increase) which indicates the medication's stimulating influence in the immune response, caused by alloantigens. Administration of montelukast on the background of animals' immunization with ram erythrocytes enforces the synthesis of hemolysins and hemagglutinogens mainly under secondary immune response which is due to the induction of the immune response to heteroantigenes under experimental conditions. The obtained data suggest the participation of leukotrienes and cystein-leukotriene receptors in regulation of the immune response to alloantigens and heteroantigens.

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 05.12.2011