

УДК 547.792:612.017:599.323.4]-047.42

А. Г. КАПЛАУШЕНКО

Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПІРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4- ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА ІМУННИЙ СТАТУС І ІМУНОЛОГІЧНУ РЕАКТИВНІСТЬ МИШЕЙ І ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР

Досліджено вплив морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату («Тіометризолу») на імунний статус і імунологічну реактивність мишей СВА і щурів лінії Вістар.

Для характеристики впливу препарату на стан неспецифічної резистентності у неімунізованих тварин визначали:

- бактеріцидну активність сироватки крові
- фагоцитарну активність лейкоцитів периферичної крові.

Для характеристики впливу препарату на розвиток гуморальної імунної відповіді у тварин імунізованих еритроцитами барана (Т-залежний антиген) і ліпополісахаридом черевнотифозних сальмонел (Т-незалежний антиген) визначали титри антитіл в крові і кількість антитілоутворюючих клітин в селезінці. Для характеристики впливу препарату на розвиток імунної відповіді у щурів визначали вираженість гіперчутливості сповільненого типу, що індукується еритроцитами барана.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, морфоліній, імунний статус, імунологічна реактивність.

МАТЕРІАЛ, СХЕМА ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ, МЕТОДИ.

Дослідження проведені на мишах СВА масою 18-20 грам і щурах лінії Вістар масою 150-180 грамів. Використані тварини-самці, що утримувалися протягом експерименту на звичайному харчовому раціоні віварію. Препарат вводили внутрішньочеревно 10 мг/кг 5-кратно і 50 мг/кг 5-кратно або 5 мг/кг 20-кратно з інтервалом 24 г.

Тварин імунізували однократно внутрішньочеревно з першою ін'єкцією препарату. Доза еритроцитів барана (ЕБ) дорівнювала 10^7 на мишу і 10^8 на щура, доза ліпополісахариду (ЛПС) - 1 міліграм на мишу і 5 міліграм на щура.

Бактеріцидну активність сироватки крові визначали по методу О.В. Смірної і Т.А. Кузміної (1966). Фагоцитарну активність лейкоцитів периферичної крові визначали загальноприйнятим способом (С.П. Карпов, 1972). Встановлювали відсоток активних фагоцитів і число мікробів, поглинене одним фагоцитом. Вміст ан-

титіл до ЕБ встановлювали реакцією активної гемаглютинації, а до ЛПС - реакцією пасивної гемаглютинації (Е.Кабат, М.Мауер) на 5 дб після імунізації. Кількість клітин, утворюючих антитіла (АОК) до ЕБ встановлювали методом прямого локального гемолізу, а до ЛПС - непрямого локального гемолізу (К. Мальберг, Е. Зігль, 1987) на 5 і 8 доби після імунізації.

Для оцінки вираженості реакції ГЗТ щурів внутрішньочеревно сенсibiliзували 10^8 ЭБ, через 4 дб в подушечку правої задньої кінцівки вводили 10^6 ЭБ, а в ліву подушечку - ізотонічний розчин натрію хлориду. Через добу визначали різницю маси регіонарного (підколінного) і контрлатерального лімфатичних вузлів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Введення препарату в дозі 10 мг/кг або 50 мг/кг не впливає на бактеріцидну активність сироватки крові, фагоцитарну активність лейкоцитів периферичної крові і розвиток гуморальної імунної відповіді індукованого у мишей СВА і щурів Вістар ЕБ і ЛПС (таблиці 1, 2, 3, 4, 6, 7).

В дозі 50 мг/кг препарат пригнічує розвиток гіперчутливості сповільненого типу на ЕБ у мишей СВА і щурів Вістар (таблиця 5 і 8).

Таблиця 4

ВПЛИВ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА РОЗВИТОК ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ У МИШЕЙ СВА БАКТЕРІЙНИМ ЛІПОПОЛІСАХАРИДОМ

№ п/п	Умови досліджу	Титри антитіл log 2	Число АОК, тис/селезінка
4 день після імунізації			
1.	Контроль (без введення тіометризолу)	5,9±1,3	8,2±1,0
2.	Введення 10 мг/кг	6,2±1,3	8,0±1,0
3.	Введення 50 мг/кг	5,3±1,1	7,9±0,9
8- день після імунізації			
1.	Контроль (без введення тіометризолу)	9,4±1,4	5,1±0,4
2.	Введення 10 мг/кг	9,1±1,5	5,3±0,4
3.	Введення 50 мг/кг	9,0±1,3	4,9±0,5

Таблиця 1

ВПЛИВ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА ЦИТОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ СИРОВАТКИ КРОВІ МИШЕЙ СВА

№ п/п	Умови досліджу	Загибель клітин %
1	Контроль (без введення тіометризолу)	65,8 ± 7,3
2	Введення 10 мг/кг	62,1 ± 8,4
3	Введення 50 мг/кг	65,8 ± 8,7

Таблиця 2

ВПЛИВ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА ФАГОЦИТАРНУ АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ

№ п/п	Умови досліджу	Фагоцитуючі клітки, %	Інтенсивність фагоцитозу, число мікробів
1	Контроль (без введення тіометризолу)	28,4±1,6	2,8±0,4
2	Введення 10 мг/кг	33,2±1,6	2,9±0,3
3	Введення 50 мг/кг	26,6±1,8	2,4±0,3

Таблиця 3

ВПЛИВ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА УТВОРЕННЯ ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ У МИШЕЙ СВА ЕРИТРОЦИТАМИ БАРАНА

№ п/п	Умови досліджу	Титри антитіл log 2	Число АОК, тис/селезінка
4 день після імунізації			
1	Контроль (без введення тіометризолу)	5,1±1,1	12,3±1,5
2	Введення 10 мг/кг	4,8±1,2	13,2±1,6
3	Введення 50 мг/кг	4,9±1,1	11,0±1,3
8 день після імунізації			
1	Контроль (без введення тіометризолу)	8,5±1,4	8,5±1,1
2	Введення 10 мг/кг	9,0±1,7	9,1±1,2
3	Введення 50 мг/кг	8,1±1,5	8,1±1,1

Таблиця 5

ВПЛИВ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА РОЗВИТОК ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ УПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ У МИШЕЙ СВА ЕРИТРОЦИТАМИ БАРАНА

№ п/п	Умови досліджу	Різниця маси, міліграм	Різниця кількості каріоцитів, тис
1.	Контроль (без введення тіометризолу)	1,5±0,2	2,3±0,4
2.	Введення 10 мг/кг	1,4±0,2	2,1±0,4
3.	Введення 50 мг/кг	0,6±0,2	0,9±0,1

Таблиця 6

ВПЛИВ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА РОЗВИТОК ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР ЕРИТРОЦИТАМИ БАРАНА

№ п/п	Умови досліджу	Титри антитіл log 2	Число АОК, тис/селезінка
4- день після імунізації			
1.	Контроль (без введення тіометризолу)	6,1±1,2	16,6±2,3
2.	Введення 10 мг/кг	6,7±1,3	17,4±2,0
3.	Введення 50 мг/кг	5,4±1,3	16,6±2,2

8- день після імунізації			
1.	Контроль (без введення тіометризолу)	8,4±1,7	10,0±1,2
2.	Введення 10 мг/кг	9,0±1,5	9,4±1,1
3.	Введення 50 мг/кг	8,2±1,2	9,2±1,1

Таблиця 7

ВПЛИВ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПІРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА РОЗВИТОК ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР ЛІПОПОЛІСАХАРИДОМ

№ з/п	Умови досліджу	Титри антитіл log 2	Число АОК, тис/селезінка
4- день після імунізації			
1.	Контроль (без введення тіометризолу)	7,2±1,3	10,9±1,4
2.	Введення 10 мг/кг	6,7±1,2	12,0±1,5
3.	Введення 50 мг/кг	6,3±1,1	11,5±1,3
8- день після імунізації			
1.	Контроль (без введення тіометризолу)	9,2±1,7	7,1±0,8
2.	Введення 10 мг/кг	9,0±1,6	7,9±0,8
3.	Введення 50 мг/кг	8,3±1,6	7,3±0,8

Таблиця 8

ВПЛИВ МОРФОЛІНІЙ 2-(5-(4-ПІРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ («ТІОМЕТРИЗОЛУ») НА РОЗВИТОК ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ УПОВІЛЬНЕНОГО ТИПУ, ЩО ІНДУКУЄТЬСЯ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР НА ЕРИТРОЦИТИ БАРАНА

№ п/п	Умови досліджу	Різниця маси, міліграм	Різниця кількості кариоцитів, тис
1.	Контроль (без введення тіометризолу)	3,4±0,5	4,5±0,7
2.	Введення 10 мг/кг	3,2±0,3	4,1±0,5
3.	Введення 50 мг/кг	1,2±0,2	2,3±0,5

ВИСНОВКИ

Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат («Тіометризол») при п'ятикратному введенні в разовій дозі 10 мг/кг не впливає на показники неспецифічної резистентності розвиток Т - залежного і Т - незалежної гуморальної імунної відповіді.

При 5 – кратному введенні в разовій дозі 50 мг/кг препарат не впливає на неспецифічну резистентність, розвиток гуморальної імунної відповіді, але пригнітає розвиток клітинної імунної відповіді.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гистология. Учебное пособие для вузов / Д. А. Игнатъев, Э. А. Карпов, А. Ф. Виноходова. Старый Оскол : ООО « тнт », 2004. 512 с 4.
2. Гостра токсичність, антигіпоксична з термопротекторними властивостями і проти ішемічна активність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'янчук, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, С. Я. Ренз'як, Л. В. Чадова // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 62–65.
3. Мальберг К. Метод локального гемолиза / К. Мальберг, Э. Зигль // Иммунологические методы. – М.: Медицина, 1987. – С. 262–267.
4. Пат. на корисну модель № 37922 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41 A61K 9/00. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що має антигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями, та його лікарські форми / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'янчук, С. Я. Ренз'як, Є. Г. Панасенко, О. І. Панасенко ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2008 09797 ; заявл. 28.07.08 ; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.
5. Пат. на винахід № 87184 Україна, МПК 2009 C07D 249/12 (2007.01) C07D 401/02 (2007.01) C07D 401/14 (2007.01) C07D 405/04 (2009.01) C07D 413/02 (2007.01) C07D 413/14 (2007.01) A61K 31/4196 A61P 1/16 (2007.01) A61P 17/18 A61P 37/04 (2007.01). Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, що проявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активності / Є. Г. Книш, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, А. Г. Каплаушенко, Ю. В. Маковик, С. М. Куліш, А. С. Гоцуля, В. Й. Ісдепський, Б. П. Киричко, О. Г. Мисик ; патентовласник О. І. Панасенко. – № а 2007 08918 ; заявл. 02.08.07 ; опубл. 10.02.09, Бюл. № 12.
6. Смирнова, О. В. Определение бактерицидной активности сыворотки крови методом фотонейлометрии Текст. / О. В. Смирнова, Т. А. Кузмина // Микробиология, эпидемиология и иммунология. — 1966. — № 4. — С. 17.
7. Хронічна токсичність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-

ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, О. І. Пана-
сенко, Є. Г. Книш, І. Ф. Беленічев, О. О. Свін-
тозельський // Фармац. журн. – 2010. –
№ 3. – С. 81–88.

8. E. Kabat and M. Mayer. Experimental Immu-
nochemistry, Thomas, Springfield, Illinois.
2nd edn, p. 176.

УДК 547.792:612.017:599.323.4]-047.42

А.Г. Каплаушенко

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ МОРФОЛИНИЙ 2-(5-(4-ПИРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТА («ТИОМЕТРИЗОЛА») НА ИМУННЫЙ СТАТУС И ИМУНОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКТИВНОСТЬ МИШЕЙ И КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

Проведено исследование воздействия морфолиний 2-(5-(4-пиридил)-4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата («Тиометризола») на иммунный статус и иммунологическую реактивность мышей СВА и крыс линии Вистар.

Для характеристики влияния препарата на состояние неспецифической резистентности у неиммунизированных животных определяли:

- бактерицидную активность сыворотки крови
- фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови.

Для характеристики влияния препарата на развитие гуморального иммунного ответа у животных иммунизованных эритроцитами барана (Т-зависимый антиген) и липополисахаридом брюшнотифозных сальмонелл (Т-независимый антиген) определяли титры антител в крови и количество антителообразующих клеток в селезенке. Для характеристики влияния препарата на развитие иммунного ответа у крыс определяли выраженность гиперчувствительности замедленного типа, которая индуцируется эритроцитами барана.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, морфолиний, иммунный статус, иммунологическая реактивность.

UDK 547.792:612.017:599.323.4]-047.42

A.G. Kaplaushenko

THE STUDY OF THE EFFECT OF MORPHOLINE 2-(5-(4-PYRIDYL)-4-(2-METHOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIO)ACETATE («TIOMETRIZOL») ON IMMUNE STATUS AND IMMUNE REACTIVITY ON CBA MICE AND WISTAR RATS

The effect of morpholine 2-(5-(4-pyridyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (“Tiometrizol”) on the immune status and immune reactivity on CBA mice and Wistar rats has been studied.

To characterize the effect of the drug on the state of nonspecific resistance of unimmunized animals the next options have been determined:

- bactericidal activity of serum
- phagocytic activity of peripheral blood leukocytes.

To characterize the effect of the drug on the development of humoral immune responses of animals immunized by sheep erythrocytes (T-dependent antigen) and by typhoid Salmonella lipopolysaccharide (T-independent antigen) the titers of antibody have been determined in the blood and the amount of antibody cells in the spleen. The expression of delayed-type hypersensitivity induced by sheep erythrocytes have been determined in rats to characterize the effect of the drug on the development of the immune response.

Key words: 1,2,4-triazoles, morpholine, immune status, immunological reactivity.

Адреса для листування:
69035 м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26,
Кафедра фізколоїдної хімії
E-mail: kaplaushenko@mail.ru,
Тел. (0612)33-61-97; моб. +38 095 350 67 04

Надійшла до редакції:
03.09.2013