

УДК 615.5.615.324.615.26:615.276

# ВПЛИВ СУБСТРАТУ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ШКІРИ СВИНІ НА ІМУННУ ВІДПОВІДЬ ЩУРІВ З НОРМАЛЬНИМ ГОМЕОСТАЗОМ

Ю.С.П'ятницький, Л.В.Яковлева\*, О.Ю.Кошова\*

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця  
Національний фармацевтичний університет\*

THE EFFECT OF THE CRYOPRESERVED SWINE SKIN SUBSTRATE ON THE IMMUNE RESPONSE OF RATS WITH NORMAL HOMEOSTASIS

Yu.S.Pyatnytsky, L.V.Iakovleva\*, O.Yu.Koshova\*

National Medical University named after O.O. Bogomolets, National University of Pharmacy\*

Key words: cryopreserved swine skin substrate; antibody-mediated immunity; cell-mediated immunity; anti-allergic properties

*The aim of this work was to determine the immunotropic properties of the cryopreserved swine skin substrate (CSSS) in animals with normal homeostasis. The study was conducted in male mice weighing 18.0-20.0 g and male rats weighing 180.0-200.0 g. The effect of prophylactic oral CSSS doses of 200 and 500 mg/kg on the phagocytic activity of neutrophils, the state of oxygen-dependent antimicrobial neutrophil systems was evaluated in the test of nitroblue tetrazolium reduction (NBT-test), the antibody response (the number of antibody-forming cells and the level of hemagglutinin and hemolysin in the serum) and development of the reaction of the delayed type hypersensitivity have been studied. A significant immune-modulating activity of CSSS has been found, the oppositely directed character of this activity when the drug is used in two doses of 200 mg/kg and 500 mg/kg has been determined. In low doses CSSS induces activation of the nonspecific link of the immunity and suppressive processes of the cell-mediated immune response. When it is used in high doses, the stimulation of serogenesis processes is observed. The results obtained justify feasibility and prospects of further study of the mechanisms of the CSSS action in order to create a highly effective anti-allergic drug.*

Наблизився час, про який вивидатний український вчений, академік О.О.Богомольця сказав: «Прийде час, і алергія буде на устах і в думках кожного клініциста». У зв'язку з ростом урбанізації, поширенням використання побутової хімії, забрудненням навколишнього середовища за останні десятиріччя спостерігається неухильний ріст алергічних захворювань, значне місце серед яких посідає atopічний дерматит (АД). За сучасними даними розповсюдженість АД серед дітей складає 5-20%, а серед дорослих – 2-10% [5]. У 40-50% дітей, які страждають на АД, з віком розвиваються тяжкі алергійні захворювання: бронхіальна астма, поліноз і алергічний риніт, які зумовлюють формування психосоматичних порушень, значно погіршують якість життя хворого та членів його родини [10].

Відповідно до сучасної концепції основними ланками па-

тогенезу АД вважаються генетична схильність, порушення цілісності шкірного покриву, розлади нейровегетативної регуляції, порушення обміну речовин. Проте ключова роль належить імунологічному запаленню з залученням у процес різних імунокомпетентних клітин і ряду біологічно активних речовин [20]. Імуногенез алергічного дерматиту визначається особливостями генетично запрограмованої імунної відповіді на антиген під дією різних провокуючих факторів. У хворих на АД спостерігається різко підвищений вміст загального імуноглобуліну Е, який включає як антигенспецифічні IgE-антитіла до різних алергенів, так і молекули власне IgE, та порушення клітинно-опосередкованого імунітету. Показано, що у хворих на АД спостерігається дисбаланс Th1/Th2-лімфоцитів, порушення фагоцитозу, інших неспецифічних факторів імуні-

тету, бар'єрних властивостей шкіри [3]. Тривала експозиція антигену запускає посилення утворення Th2-клітин, гіперпродукцію алергенспецифічних IgE антитіл, дегрануляцію мастоцитів, еозинофільну та нейтрофільну інфільтрацію. У подальшому хронічне запалення характеризується посиленням утворення Th1 з вивільненням INF- $\gamma$ , IL-2, IL-12, синтезом простаноїдів, тромбоксанів, лейкотрієнів, фактором активації тромбоцитів та підсилюється пошкодженням кератиноцитів внаслідок розчисування, що призводить до більшого розвитку запалення у шкірі [15, 21].

Незважаючи на достатньо широкий арсенал протиалергічних фармакологічних засобів (глюкокортикостероїдних, антигістамінних, мембраностабілізуючих, імунотропних), проблема розробки раціональних та безпечних заходів для терапії АД залишається невирішеною.

Серед існуючих сучасних лікувальних заходів привертає увагу алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ), різновидом якої є пероральна імунотерапія (ПІТ)

Ю.С.П'ятницький – канд. мед. наук, доцент кафедри педіатрії №1 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця

Л.В.Яковлева – доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакоелектрофізіології Національного фармацевтичного університету

[6, 16]. В основі ПІТ лежать механізми оральної імунологічної толерантності (ОІТ), тобто стан активної імунологічної ареаактивності до антигену, з яким організм контактував раніше при пероральному шляху введення. Формування ОІТ, феномен якої описаний Wells в 1911 р., пояснюється сумісною супресією як клітинного, так і гуморально-го імунітету, яка відбувається при контакті певного АГ, або гомологічного йому за структурою, з імунною системою, асоційованою зі шлунком та кишечником (GALT) [11, 12]. З огляду на вищенаведене, можна вважати, що метод ПІТ є патогенетично обґрунтованим для лікування алергічних дерматитів.

З цієї точки зору для терапії АД перспективним є застосування субстрату з кріоконсервованої шкіри свині (СКШС). У даному випадку СКШС є постачальником антигенів, гомологічних до власних антигенів (аутоантигенів шкіри) хворого на АД – клітинних елементів шкіри свині (еластинових, ретикулярних, колагенових волокон сполучної тканини дерми).

Раніше нами були встановлені виразні протиалергічні властивості СКШС. Профілактичне пероральне введення СКШС попереджало розвиток реакції гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) у мишей, викликаной яєчним білком, та алергічного контактного дерматиту у морських свинок, модельованого 2,4-динітрохлоробензолом. Виразна ефективність СКШС на тлі алергодерматиту була обумовлена нормалізацією імунoglobulinового профілю з виразним підвищенням рівня IgA, зниженням рівня циркулюючих імунних комплексів та стабілізацією біологічних мембран [13].

З метою з'ясування імунологічних механізмів дії СКШС було проведено вивчення імунотропних властивостей засобу на мишах та щурах з нормальним гомеостазом.

## Матеріали та методи

Дослідження проведено на нелінійних тваринах: мишах самцях масою 18,0-20,0 г та щурах самцях масою 180,0-200,0 г.

Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при Т 18-24°C, вологості 50-60%, природному світловому режимі «день-ніч» у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. Дослідження проведені з дотриманням правил «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [8].

Вплив СКШС на стан неспецифічного імунітету оцінювали за динамікою процесу фагоцитозу нейтрофілами часточок латексу після їх сумісної інкубації протягом 5, 30 та 60 хв при Т 37°C. Визначали показники: фагоцитарний індекс (FI) – на 100 клітин підраховували відсоток фагоцитуючих клітин; фагоцитарне число (FU) – середня кількість часточок латексу, поглинута одним нейтрофілом. Стан киснезалежних бактерицидних систем нейтрофілів визначали у тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) (Віксман М.Е., 1979). Облік результатів НСТ-тесту (спонтанного та стимульованого пірогеналом) проводили під світловим мікроскопом (об'єктив ×90), підраховували кількість формазан-позитивних клітин на 100 нейтрофілів.

Для визначення характеру імунотропної дії СКШС вивчали вплив засобу на гуморальну, клітинну та неспецифічну ланки імунітету мишей.

Для вивчення впливу СКШС на гуморальний імунітет використовували групи тварин (по 8 у кожній): 1 група – тварини імунізованого контролю; 2-3 групи – тварини, яким попередньо протягом 2-х тижнів та увесь період імунізації вводили внутріш-

ньошлунково СКШС у дозах 200 і 500 мг/кг відповідно. Мишей імунізували однократним внутрішньоочеревинним введенням 3% суспензії еритроцитів барана (ЕБ) у дозі 0,2 мл/20 г маси тіла тварини. Визначення кількості антитілоутворюючих клітин (АУК) у селезінці методом локального гемолізу в гелі [1, 18] і титрів гемаглютининів (ГА) і гемолізінів (ГЛ) у сироватці крові мишей реакцією аглютинації [4] проводили на 5-у добу після імунізації ЕБ. Крім того, визначали клітинність селезінки: після дезінтеграції за допомогою гомогенізатора у гомогенаті органу підраховували кількість спленоцитів у камері Горяєва, визначали їх концентрацію у залежності загальноприйнятим методом [7].

Стан клітинного імунітету на тлі застосування препарату визначали за реакцією гіперчутливості сповільненого типу методом К.Р.Kitamura [1, 19]. Використовували групи тварин (по 8 у кожній): 1 група – неімунізовані, інтактні тварини; 2 група – тварини імунізованого контролю; 3 і 4 група – тварини, яким попередньо протягом 2-х тижнів та всього періоду імунізації вводили внутрішньошлунково СКШС у дозах 200 і 500 мг/кг. Мишей імунізували однократним внутрішньоочеревинним введенням суспензії ЕБ в дозі  $2 \times 10^5$  клітин в об'ємі 0,5 мл розчину Хенкса на 20 г маси тіла. Завершальну дозу ЕБ вводили під апоневротичну пластинку однієї з задніх кінцівок (дослідна лапа) мишей на 5-ту добу. У контралатеральну лапу (контрольна лапа) вводили фізіологічний розчин у тому ж об'ємі. Оцінку місцевої реакції проводили через 24 години за індексом реакції (ІР), який розраховували за формулою:

$$IP = \frac{(M_{д. лапи} - M_{к. лапи})}{M_{к. лапи}} \times 100\%$$

де:  $M_{д. лапи}$  – маса дослідної лапи;  
 $M_{к. лапи}$  – маса контрольної лапи.

Таблиця 1

**Визначення впливу субстрату з кріоконсервованої шкіри свині  
на фагоцитарну активність нейтрофілів щурів (n=6)**

Групи тварин	5 хв інкубації		30 хв інкубації		60 хв інкубації	
	FI	FU	FI	FU	FI	FU
Інтактний контроль	6 (5; 7)	3,5 (3,2; 4,1)	30,0 (28,0; 35,0)	4,5 (4,3; 4,9)	46,0 (38,0; 51,0)	6,04 (5,2; 6,6)
СКШС, 200 мг/кг	15,5 */** (9; 19)	3,8 (3,3; 4,1)	42,0 */** (38,5; 47,5)	5,8 p1 (4,7; 6,5)	59,0 (44,0; 66,5)	6,8 (5,5; 7,6)
СКШС, 500 мг/кг	25 p1 (20; 26)	4,3 p1(0,07) (3,6; 4,5)	55,0 * (49,0; 61,0)	5,96 * (5,5; 6,7)	55,5 *(0,07) (54,0; 57,0)	7,03 *(0,06) (6,9; 7,3)
Тималін, 3,6 мг/кг	6 ** (5; 12)	3,3 (2,8; 4,8)	38,0 */** (31,0; 45,0)	5,7 * (5,6; 6,7)	52,5 (45,0; 61,0)	5,6 ** (4,4; 6,4)

Примітки:

- 1) \* – відмінності достовірні щодо даних тварин інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;
- 2) \*\* – відмінності достовірні щодо даних тварин, яким вводили СКШС у дозі 500 мг/кг,  $p < 0,05$ ;
- 3) n – кількість тварин у кожній групі.

Отримані експериментальні дані обробляли параметричними (критерій Ньюмана-Кейлса) і непараметричними (критерій Вілкоксона-Мана-Уїтні) методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних програм «Statistica, v. 6,0». Відмінності між контрольними та дослідними групами вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Враховуючи те, що у розвитку ОІТ значну роль відіграють фагоцити, які здійснюють презентацію антигену імункомпетентним клітинам та елімінацію антигенних фрагментів з організму, на першому етапі вивчали вплив нового засобу на фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН), яка є важливою клітинною ланкою неспецифічного імунітету ссавців.

Встановлено, що введення СКШС протягом 2 тижнів суттєво підвищувало ФАН, а саме поглинаючи функцію нейтрофілів. Під впливом СКШС у дозах 200 і 500 мг/кг достовірно підвищувалися фагоцитарний індекс (FI) та фагоцитарне число (FU) – тобто збільшувалася як кількість фагоцитуючих клітин, так і кількість поглинутих

ними часточок латексу (табл. 1). Причому, якщо у групі тварин інтактного контролю максимальна активність спостерігалася на 60-у хвилину інкубації, двотижневє введення СКШС сприяло активації процесів фагоцитозу вже на 5-ій хвилині інкубації: FI перевищував такий у групі негативного контролю у 2,6 рази у дозі 200 мг/кг і у 4,2 рази – у дозі 500 мг/кг. Тобто під дією досліджуваного засобу відбувалося підвищення швидкості фагоцитозу. Причому за виразністю фагоцитарної активності СКШС у дозі 500 мг/кг у цілому достовірно перевищував ФАН тварин, яким вводили СКШС у дозі 200 мг/кг і препарат порівняння Тималін (табл. 1).

Одночасно з активацією фагоцитозу спостерігалася збільшення активності киснезалежних бактерицидних систем фагоцитів. Як у спонтанному, так і в стимульованому НСТ-тесті під впливом СКШС у дозі 200 мг/кг достовірно у порівнянні з інтактним контролем підвищувалася кількість формазан-позитивних клітин. Активність засобу у цій дозі була на рівні активності препарату порівняння (табл. 2). Збільшення дози СКШС до 500 мг/кг викликало ще більшу активацію киснезалежних систем: кількість фор-

мазан-позитивних клітин під впливом досліджуваного засобу у стимульованому НСТ-тесті достовірно перевищувала таку у групі препарату порівняння та у групі тварин, яким вводили СКШС у дозі 200 мг/кг. Слід зазначити, що під впливом досліджуваних засобів підвищувався фізіологічний резерв організму, причому найбільш виразно – у групі тварин, яким вводили СКШС у дозі 500 мг/кг (табл. 2). Отримані дані корелюють з результатами визначення ФАН і свідчать про підвищення неспецифічної резистентності у тварин при профілактичному введенні СКШС.

При вивченні впливу засобу на антитілогенез встановлено, що СКШС у дозі 200 мг/кг не викликає його активації або пригнічення, оскільки кількість АУК у селезінці та титри ГА і ГЛ у сироватці крові попередньо імунованих мишей не змінювалися. При збільшенні дози СКШС до 500 мг/кг спостерігали підвищення як кількості АУК, так і титрів гемаглютининів і гемолізінів (рис.), що свідчить про активацію процесів антитілотворення.

Визначення відносної маси та клітинності селезінки тварин показало, що двотижневє введення СКШС у дозі 200 мг/кг

приводило до збільшення відносної маси селезінки мишей у 2,6 рази. Проте, клітинна насиченість органу залишалася незмінною та дорівнювала значенням тварин імунізованого контролю (рис.). Під дією СКШС у дозі 500 мг/кг також відбувалося підвищення відносної маси органу, але у менш вираженому ступені – лише в 1,5 рази. Одночасно зі збільшенням відносної маси відбувалося достовірне підвищення кількості спленоцитів, що вказує на активацію рециркуляції ІМК та імуногенезу під впливом СКШС (рис.). Отримані дані узгоджуються з результатами визначення кількості АУК у селезінці та підтверджують вищенаведений висновок про активацію антитілогенезу під дією СКШС у дозі 500 мг/кг.

При оцінці клітинної ланки імунітету встановлено різнонаправлений характер впливу СКШС на розвиток реакції ГСТ. Двотижневе введення СКШС мишам у дозі 200 мг/кг викликало пригнічення імунної реакції, індукованої введенням тимусзалежного антигену (ЕБ): ІР у цій групі був достовірно нижчим за значення імунізованого контролю і не відрізнявся від ІР, зафіксованого у групі інтактних тварин. Проте введення СКШС у дозі 500 мг/кг не впливало на імунну відповідь тварин на введення ЕБ: індекс реакції не відрізнявся від імунізованого контролю (рис.).

Відомо, що в основі реакції ГСТ лежить сенсibilізація Т-лімфоцитів хелперів першого типу (Th1 або Т-лімфоцити запалення) антигеном. Після першого контакту з антигеном зростає кількість сенсibilізованих CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, частина з яких є Т-лімфоцитами пам'яті. При повторному потраплянні антигену в організм його розпізнають Th1 у комплексі з антигеном гістосумісності другого класу на поверхні макрофагу, що стимулює їх бласттранс-

### Визначення впливу субстрату з кріоконсервованої шкіри свині на активність киснезалежних бактерицидних систем нейтрофілів щурів у НСТ-тесті (n=6)

Таблиця 2

Групи тварин	НСТ-тест		
	спонтанний, кількість формазан-позитивних клітин	стимульований, кількість формазан-позитивних клітин	індекс фізіологічного резерву
Інтактний контроль	7,5 (6; 9)	16,5 (15; 18)	9,5 (8; 11)
СКШС, 200 мг/кг	14 (10; 23)*	31,5 (29; 35)*	16 (13; 20)*
СКШС, 500 мг/кг	21,5 (16; 26)*	50,5 (48; 55)*/**	28,5 */** (22; 30)
Тималін, 3,6 мг/кг	13,2 (5,0; 18)	27,5 (19; 33)*/**	14,5 <sup>p=0,06</sup> /** (12; 20)

Примітки:

- 1) \* – відмінності достовірні щодо даних тварин інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;
- 2) <sup>p=0,06</sup> – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю при  $p = 0,06$ ;
- 3) \*\* – відмінності достовірні щодо даних тварин, яким водили СКШС у дозі 500 мг/кг,  $p < 0,05$ ;
- 4) n – кількість тварин у кожній групі.

формацію і проліферацію. Активовані Th1 виділяють значну кількість цитокінів клітинного імунітету – лімфокінів (INF- $\gamma$ , IL-2, IL-12). При гістологічному дослідженні інфільтрату у місці повторного введення антигену встановлено, що він складається переважно з клітин моноцитарно-макрофагального ряду і лімфоцитів [14].

На підставі отриманих даних можна припустити, що пероральне введення СКШС тваринам у дозі 200 мг/кг одночасно з імунізацією еритроцитами барана стимулює утворення специфічних по відношенню до антигенних детермінант ЕБ Т-клітин пам'яті, а також зрілих ефекторних Th1 і Th2 лімфоцитів [17]. Після повторного контакту організму з ЕБ зрілі Th1, що є лімфоцитами запалення, активують макрофаги, які фагоцитували антиген, до внутрішньоклітинного перетравлювання та утворюють хемоатрактанти, що стимулюють потрапляння у вогнище запалення макрофагів, нейтрофілів та інших клітин запалення з кровотоку, що вивільняють неспецифічні ме-

діатори запалення. Результатом означених процесів є зниження проявів запалення у місці повторного введення ЕБ та забезпечення ефективного захисту від антигенного впливу.

Таким чином, встановлено виразну імунотропну дію СКШС, визначено різнонаправлений характер цієї дії при застосуванні засобу у двох дозах 200 мг/кг та 500 мг/кг. У низькій дозі СКШС викликає активацію неспецифічної ланки імунітету та супресивних процесів клітинної імунної відповіді. При застосуванні СКШС у високій дозі спостерігається стимуляція процесів антитілогенезу.

Відповідно до сучасних уявлень за умов алерген-специфічної імунної терапії пероральне введення антигену запускає формування імунної толерантності двома, можливо, послідовними шляхами: активної супресії або клональної анергії [16]. Враховуючи те, що СКШС – це практично джерело антигенів (клітинні елементи епідермісу та дерми, еластинові, ретикулярні, колагенові волокна дерми), пероральне введення за-

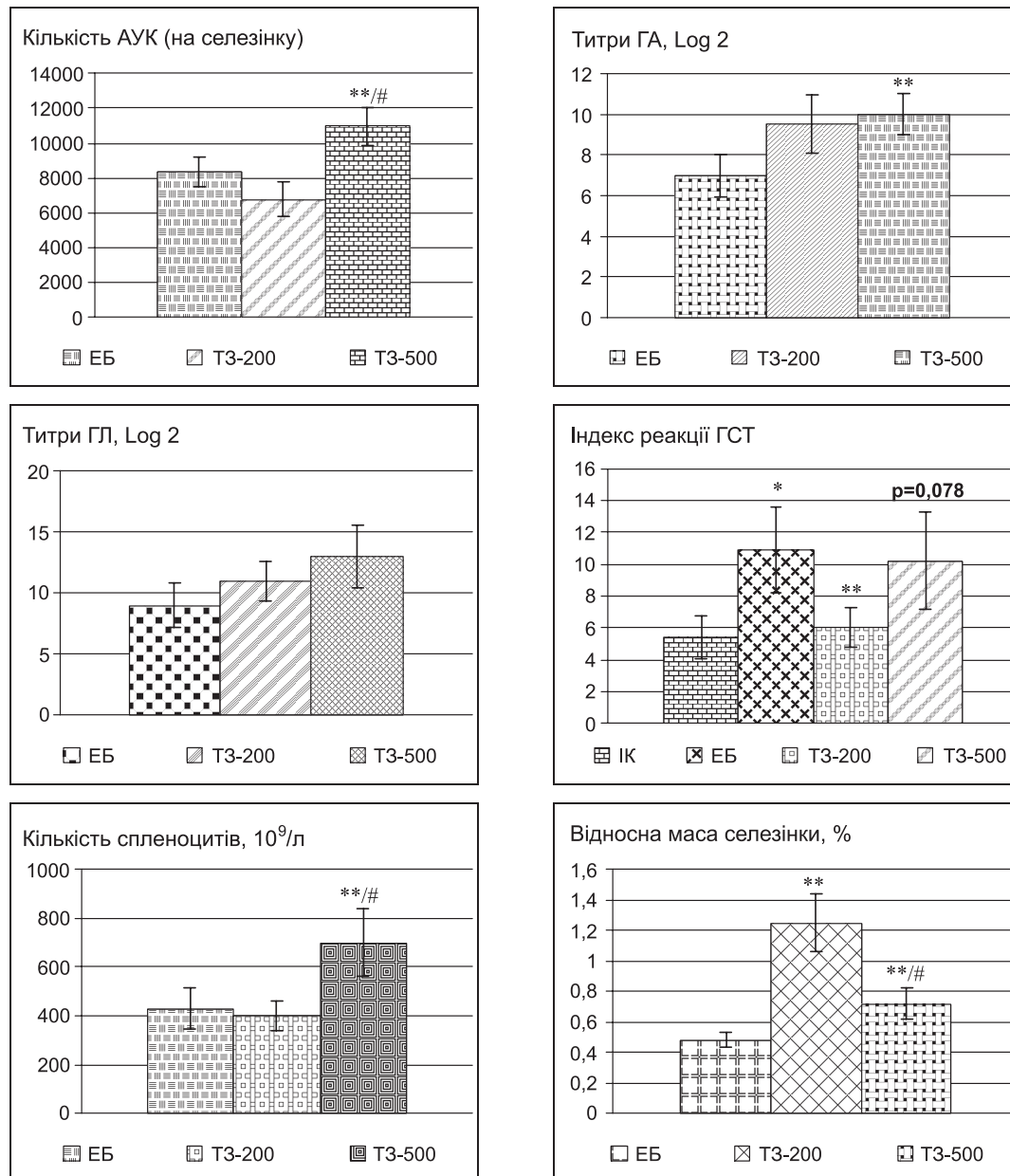


Рис. Вплив СКШС на антитілоутворення та розвиток реакції ГСТ у мишей з нормальним імунним статусом (n=6)  
Примітки:

- 1) ІК – інтактний контроль; ЕБ – імунізований контроль (ЕБ); Т3-200 – група тварин, яким вводили СКШС у дозі 200 мг/кг; Т3-500 – група тварин, яким вводили СКШС у дозі 500 мг/кг;
- 2) \* – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;
- 3)  $p = 0,078$  – відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю,  $p = 0,078$ ;
- 4) \*\* – відмінності достовірні щодо значень імунізованого контролю,  $p < 0,05$ ;
- 5) # – відмінності достовірні щодо значень СКШС у дозі 200 мг/кг,  $p < 0,05$ ;
- 6) n – кількість тварин у кожній групі.

собу хворим на atopічний дерматит буде формувати імунологічну толерантність до специфічних алергенів за рахунок механізмів, які видозмінюють алергеноспецифічну пам'ять. Результатом цих реакцій є переключення синтезу цитокінів Th2 типу на синтез цитокінів Th1 типу (головними з яких є IL-2, INF- $\gamma$ ) та стимуляція генерації

T-регуляторних (Treg клітин, Th3 типу) клітин, що продукують трансформуючий ростовий фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) і IL-10, який, в свою чергу, сприяє індукції T-регуляторних лімфоцитів. Трансформуючий ростовий фактор (TGF- $\beta$ ) викликає супресію як Th2, так і Th1. Крім того, IL-10 Treg клітин індукуює секрецію В-клітинами алергеноспецифічних IgG1,

IgG4, IgA, які зв'язуються з рецепторами до Ig E, що розташовані на мастоцитах, базофілах та інших рецептор-IgE-експресуючих клітинах, блокують вивільнення медіаторів з цих клітин, у результаті чого пригнічується алерген-індуковане IgE-залежне запалення [9, 22].

Отже, отримані результати з вивчення імуноотропних вла-

стивостей СКШС і теоретичні передумови АСІТ обґрунтовують доцільність та перспективність подальшого вивчення механізмів дії СКШС з метою створення високоефективного протиалергічного засобу для патогенетичної терапії алергічних дерматитів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бутенко Г.М., Терешина О.П., Максимов Ю.М. та ін. Вивчення імуноотоксичної дії лікарських засобів // У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В.Стефанова – К.: Авіценна, 2001. – С. 102-114.
2. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод. рекоменд. – Казань: Казанский НИИЭМ, 1979. – 11 с.
3. Гонсорунова Д.С., Огородова Л.М., Фёдорова О.С. и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2011. – №4. – С. 82-88.
4. Иммунологические методы / Под ред. Х.Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
5. Качук Ю.В., Шмелькова Е.С., Калашникова В.С. // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2012. – №1. – С. 60-62.
6. Корицька І.В. // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2013. – №4 (63). – С. 73-74.
7. Лимфоциты: Методы / Под ред. Дж. Клауса; пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – 395 с.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств // Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. – К.: МОРИОН, 1999. – С. 508-545.
9. Недельская С.Н., Ярцева Д.А., Солодова И.В. // Астма та алергія. – 2012. – №3. – С. 43-47.
10. Охотнікова О.М. // Дитячий лікар. – 2011. – №2. – С. 26-35. Режим доступу: <http://d-l.com.ua/articles/112.html>
11. Пухлик Б.М., Кязимова А.Т. // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2010. – №7. – С. 38-43.
12. Пухлик Б.М. // Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2011. – №2. – С. 6-10.
13. П'ятницький Ю.С., Яковлева Л.В., Кошова О.Ю. // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, №1. – С. 56-63.
14. Ройт А. Основы иммунологии / Пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – С. 236-238.
15. Akdis M. // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 199. – P. 1567-1575.
16. Akkoc T., Akdis M., Akdis C.A. // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2011. – Vol. 3 (1). – P. 11-20.
17. Brian P. Vickery, Wesley A. Burks // Allergy and Clinical Immunol. – 2009. – №9. – P. 364-370.
18. Ierne K.N., Nordin A.A. // Science. – 1963. – Vol. 140. – P. 405-406.
19. Kitamura K.A. // J. Immunol. Methods. – 1980. – Vol. 39. – P. 277-283.
20. Novak N., Bieber T., Leung D.Y. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112. – P. 128-139.
21. Vickery B.P., Verhagen J., Taylor A. // Curr. Opin. Pediatr. – 2007. – Vol. 19, №1. – P. 89-93.
22. Weiner H. L. // Microbes Infect. – 2001. – Vol. 3, №11. – P. 947-54.

#### ВПЛИВ СУБСТРАТУ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ШКІРИ СВИНІ НА ІМУННУ ВІДПОВІДЬ ЩУРІВ З НОРМАЛЬНИМ ГОМЕОСТАЗОМ

Ю.С.П'ятницький, Л.В.Яковлева\*, О.Ю.Кошова\*

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Національний фармацевтичний університет\*

Ключові слова: пероральна імунологічна толерантність; субстрат кріоконсервованої шкіри свині; атопічний дерматит; протиалергічні властивості

Метою представленої роботи стало визначення імуноотропних властивостей субстрату з кріоконсервованої шкіри свині (СКШС) на тваринах з нормальним гомеостазом. Дослідження проведено на нелінійних тваринах: мишах самцях масою 18,0-20,0 г та щурах самцях масою 180,0-200,0 г. Вивчали вплив профілактичного перорального введення СКШС у дозах 200 і 500 мг/кг на фагоцитарну активність нейтрофілів, стан киснезалежних бактерицидних систем у тесті відновлення нітросинього тетразолю (НСТ-тест), на антитілогенез (за кількістю антитілоутворюючих клітин та рівнем гемоглобіну і гемолізину в сироватці крові) та розвиток реакції гіперчутливості повільного типу. Встановлено виражену імуноотропну дію СКШС, визначено різнонаправлений характер цієї дії при застосуванні засобу у двох дозах 200 мг/кг та 500 мг/кг. У низькій дозі СКШС викликає активацію неспецифічної ланки імунітету та супресивних процесів клітинної імунної відповіді. При застосуванні СКШС у високій дозі спостерігається стимуляція процесів антитілогенезу. Отримані результати обґрунтовують доцільність та перспективність подальшого вивчення механізмів дії СКШС з метою створення високоефективного протиалергічного засобу.

**ВЛИЯНИЕ СУБСТРАТА КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ КОЖИ СВИНЬИ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ КРЫС С НОРМАЛЬНЫМ ГОМЕОСТАЗОМ****Ю.С.Пятницкий, Л.В.Яковлева\*, Е.Ю.Кошечкина\*****Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, Национальный фармацевтический университет\***

*Ключевые слова:* субстрат криоконсервированной кожи свиньи; гуморальный иммунитет; клеточный иммунитет; противоаллергические свойства

*Целью представленной работы стало определение иммуностимулирующих свойств субстрата криоконсервированной кожи свиньи (СКШС) на животных с нормальным гомеостазом. Исследование проведено на нелинейных мышах самцах массой 18,0-20,0 г и крысах самцах массой 180,0-200,0 г. Изучали влияние профилактического перорального введения СКШС в дозах 200 и 500 мг/кг на фагоцитарную активность нейтрофилов, состояние кислород-зависимых бактерицидных систем в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), на антителообразование (по количеству антителообразующих клеток и уровня гемагглютининов и гемолизинов в сыворотке крови) и развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Установлено, что введение СКШС в двух дозах 200 мг/кг и 500 мг/кг оказывает выраженное иммуностимулирующее действие разнонаправленного характера на первичный иммунный ответ животных с нормальным иммунным статусом. В низкой дозе СКШС вызывает активацию неспецифического звена иммунитета и супрессивных процессов клеточного иммунного ответа. При применении СКШС в высокой дозе наблюдается стимуляция процессов антителообразования. Полученные результаты обосновывают целесообразность и перспективность дальнейшего изучения механизмов действия СКШС с целью создания высокоэффективного противоаллергического средства.*

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Тел. (57) 706-23-12. E-mail: elen\_kosh@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 25.04.2014 р.