

## ВЛИЯНИЕ «ЦИТОВИРА-3» НА ЭКСПРЕССИЮ IL-8 И ICAM-1 МОНОНУКЛЕАРНЫМИ ЛЕЙКОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И КЛЕТКАМИ ЛИНИИ EA.HY926 *IN VITRO*

Кудрявцева Т. А.<sup>1</sup>, Старикова Э. А.<sup>2</sup>, Актуреева Н. А.<sup>2</sup>,  
Петленко С. В.<sup>1</sup>, Смирнов В. С.<sup>1</sup>, Стукань Н. И.<sup>1</sup>, Лёвина А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ЗАО «МБНПК «Цитомед»; <sup>2</sup>ФГБНУ «ИЭМ»,  
Санкт-Петербург, Россия

Целью настоящего исследования являлось изучение клеточных механизмов реализации фармакологических эффектов препарата для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ «Цитовир-3». В качестве клеточных моделей были выбраны эндотелиальные клетки EA.hy 926 и мононуклеарные лейкоциты периферической крови человека. Оценивалось влияние совместной инкубации «Цитовира-3» и клеточных культур на экспрессию IL-8 и ICAM-1. В его присутствии в концентрациях 10,0 нг/мл и 1,0 нг/мл происходило достоверное усиление спонтанной секреции IL-8 эндотелиальными клетками на 10 % и 15 % соответственно, кроме того в концентрации 10,0 нг/мл препарат достоверно повышал уровень экспрессии ICAM-1, индуцированный под влиянием TNF $\alpha$ . Обнаруженное стимулирующее действие «Цитовира-3» на эндотелиальные клетки и МЛПКЧ предполагает воздействие препарата на сосудистый компонент воспалительной реакции.

**Ключевые слова:** Цитовир-3, эндотелиальные клетки EA.hy926, мононуклеарные лейкоциты периферической крови человека, ICAM-1, секреция цитокинов

**Введение.** Профилактика и лечение ОРВИ являются важной проблемой, требующей своего разрешения. Высокая изменчивость антигенного состава вируса гриппа, а также значительное количество возбудителей ОРВИ делают крайне непростой задачу создания эффективных препаратов для профилактики и лечения этих инфекций [1, 2, 3].

Созданный ЗАО «МБНПК «Цитомед» препарат «Цитовир-3» представляет собой комбинацию трех лекарственных веществ: 2-бензил-бензимидазола гидрохлорида (бендазола), глутамил-триптофана натриевой соли (тимоген натрий) и кислоты аскорбиновой. Препарат является средством этиотропной и иммуностимулирующей терапии, обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В и других вирусов, вызывающих острые респираторные вирусные заболевания.

Целью настоящего исследования было изучение клеточных механизмов реализации фармакологических эффектов препарата «Цитовир-3».

В качестве модельных систем были выбраны клетки эндотелиального происхождения, линия EA.hy926, а также мононуклеарные лейкоциты периферической крови человека (МЛПКЧ). Для *in vitro* моделирования активации клеток использовали провоспалительный цитокин с широким спектром активностей – TNF $\alpha$ . Связывание TNF $\alpha$  с рецепторами приводит к активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, т.е. к классическому пути индукции провоспалительных цитокинов. Для оценки влияния иммуномодулирующего влияния препарата был выбран анализ секреции провоспалительных цитокинов, регулирующих развитие воспаления в ходе вирусной инфекции: IL-8 и IFN $\alpha$ . Дополнительно для оценки эффектов препарата проводили анализ уровня экспрессии индуцибельной молекулы ICAM-1. ICAM-1, экспрессируемая на мононуклеарных фагоцитах, участвует в формировании иммунологического синапса и презентации антигенов.

Результаты исследований показали, что «Цитовир-3» оказывал слабое активирующее действие на эндотелиальные клетки линии

EA.hy926. В его присутствии в концентрациях 10,0 нг/мл и 1,0 нг/мл происходило достоверное усиление спонтанной секреции IL-8 эндотелиальными клетками на 10 % и 15 % соответственно, кроме того в концентрации 10,0 нг/мл препарат достоверно повышал уровень экспрессии ICAM-1, индуцированный под влиянием TNF $\alpha$ .

Схожее влияние оказывал препарат на МЛПКЧ. В случае культивирования этих клеток в присутствии «Цитовира-3» в концентрации 10 мкг/мл происходило достоверное усиление спонтанной секреции IL-8, а в концентрациях 100,0 и 10,0 мкг/мл достоверное повышение базального уровня экспрессии ICAM-1 на 66 % и 33 % соответственно. В условиях проведения данного эксперимента не наблюдалось индуцированной TNF $\alpha$  секреции IFN $\alpha$  эндотелиальными клетками и МЛПКЧ.

Обнаруженное стимулирующее действие «Цитовира-3» на эндотелиальные клетки и МЛПКЧ предполагает воздействие препарата на сосудистый компонент воспалительной реакции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнов В. С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб: ФАРМИндекс.– 2010.– ISBN 978-5-91753-015-4.
2. Smirnov V.S. Modern drugs of prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections. SPb: PHARMIndex.– 2010.– ISBN 978-5-91753-015-4.
3. Gasparini R., Amicizia D., Lai P.L., Bragazzi N.L., Panatto D. Journal of Preventive Medicine and Hygiene– 2014.– V.55.– № 4.– P.109-29.
4. Soema P.C., Kompier R., Amorij J.P., Kersten G.F. European Journal Of Pharmacuetics And Biopharmaceutics. 2015. V.94. P. 251-63.

### INFLUENCE OF "TSITOVIRA-3" ON THE EXPRESSION OF IL-8 AND ICAM-1 MONONUCLEAR LEUKOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD OF THE PERSON AND CAGES OF THE EA.HY926 INVITRO LINE

Kudryavtseva T.A.<sup>1</sup>, Starikova E.A.<sup>2</sup>, Aktureeva N.A.<sup>2</sup>, Petlenko S.V.<sup>1</sup>,  
Smirnov V.S.<sup>1</sup>, Stukan N.I.<sup>1</sup>, Lyovina A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ZAO "MBNPK "Cytomed"; <sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine,  
St. Petersburg, Russia

The aim of the current study was to investigate cell mechanisms by means of which the "Cytovir-3", the drug for prevention and treatment of the influenza and acute respiratory viral infection, exerts its pharmacological effects. As a cellular model, an endothelial EA.hy926 as well as mononuclear leukocytes (ML) of human peripheral blood were chosen. The effects of co-incubation of "Cytovir-3" and cell lines on IL-8 and ICAM-1 expression were evaluated. In the presence of "Cytovir-3" at concentration of 10.0 ng/ml and 1.0 ng/ml, we found a significant increase in spontaneous secretion of IL-8 by endothelial cells by 10 % and 15 % accordingly. Besides, at concentration of 10.0 ng/ml the investigating drug significantly enhanced the expression level of ICAM-1 induced by TNF $\alpha$ . Revealed stimulating action of "Cytovir-3" on endothelial cells and ML can suggest its influence on vascular component of inflammatory reaction.

*Key words:* Tsitovir-3, endothelial cages of EA.hy 926, mononuclear leukocytes of peripheral blood of the person, ICAM-1, secretion of cytokins