

ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРА ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

© 2018 г. А. П. Годовалов^{1*}, Daniel Eliáš², М. С. Степанов¹

*E-mail: AGodovalov@gmail.com

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

Среди многообразия эффектов индуктора эндогенного интерферона циклоферона слабо изучено влияние на отдельные параметры фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови. В связи с этим целью исследования было изучение влияния циклоферона на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови. Материалы и методы. В работе использовали периферическую кровь 19 практически здоровых доноров, которую делили на две порции. В 1-ю порцию вносили циклоферон (ООО «НТФФ «Полисан»»), а во 2-ю — соответствующий объем физиологического раствора и инкубировали при 37°C 60 минут. После этого определяли фагоцитарную активность нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов. Результаты. В ходе исследований установлено, что циклоферон стимулирует поглотительную активность лейкоцитов, снижая численность не фагоцитирующих клеток. Кроме этого увеличивается количество клеток, захвативших большое число объектов. Преимущественное влияние препарат оказывает на моноциты, что, возможно связано с действием интерферона γ . Заключение. Показано, что циклоферон обладает свойством стимулировать фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови, среди которых преимущественно у моноцитов.

Ключевые слова: циклоферон, фагоцитарная активность, моноциты

DOI: 10.31857/S102872210002622-9

Адрес: 614000 Пермь, ул. Екатерининская, д. 85, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, кафедра микробиологии и вирусологии. Годовалов Анатолий Петрович. Тел.: +7(342) 2364485, **E-mail:** AGodovalov@gmail.com.

Авторы:

Годовалов А. П., к.м.н., в.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории; доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>, eLibrary SPIN: 4482-4378;

Eliáš Daniel, студент медицинского факультета, Карлов университет, Градец-Кралове, Чешская Республика;

Степанов М. С., студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия.

Введение. В настоящее время низкомолекулярные индукторы эндогенного интерферона успешно используются с целью профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей, а также ряда других инфекций [1]. Одним из таких препаратов является циклоферон, для которого установлена низкая токсичность, отсутствие аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия.

Изучена продукция интерферона нейтрофилами и лимфоцитами, а также показано изменение состава субпопуляций лимфоцитов после приема препарата [2, 3]. Описана стимуляция циклофероном микробицидности лейкоцитов и их антибиопленочной активности [5, 6]. Однако представлено мало сведений о стимуляции циклофероном отдельных параметров фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови.

Цель исследования — изучить влияние индуктора эндогенного интерферона циклоферон на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови.

Материалы и методы. Все пробы периферической крови, полученной от 19 практически здоровых доноров, предварительно делили на две порции. В 1-ю порцию вносили индуктор эндогенного интерферона (Циклоферон; ООО «НТФФ «Полисан»») в конечной концентрации 0,005 мг/мл, что соответствует максимуму препарата в крови [4]. Во 2-ю порцию крови вносили соответствующий объем физиологического раствора. Пробы инкубировали 60 минут

при 37°C, после чего оценивали фагоцитарную активность лейкоцитов с помощью метода [7]. Суть метода в том, что 0,025 мл отмытых формализированных эритроцитов барана (ФЭБ; 100×10^6 в 1 мл в среде 199 с 10 мМ НЕРЕС и 2 мМ L-глутамин) смешивается с 0,025 мл гепаринизированной периферической крови (50 ЕД/мл) в микропробирках с антиадгезивной поверхностью. Образцы инкубируются 20 минут при 37°C. Оценка числа нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, фагоцитирующих ФЭБ, проведена на микропрепаратах, окрашенных по методу Романовского-Гимза. В каждом препарате учитывали не менее 300 фагоцитирующих клеток. Рассчитывали процент фагоцитирующий клеток каждого типа, фагоцитарное число (среднее число ФЭБ приходящееся на 1 фагоцитирующую клетку), а также абсолютные показатели фагоцитарной активности клеток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием парного варианта t-критерия Стьюдента. За пороговый уровень значимости принимали величину $p < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего и его ошибки ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. Показано, что инкубация проб крови с индуктором эндогенного интерферона приводит к снижению числа не фагоцитирующих лейкоцитов с $73,4 \pm 2,5\%$ до $64,6 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$). Кроме этого отмечено увеличение активно фагоцитирующих лейкоцитов ($9,4 \pm 1,6\%$ и $6,3 \pm 1,1\%$ соответственно; $p < 0,05$). Аналогичные изменения были характерны и для абсолютных показателей фагоцитарной активности лейкоцитов.

Индуктор эндогенного интерферона имеет слабую активность в отношении нейтрофильных лейкоцитов. Так, после инкубации с препаратом увеличивается количество активно фагоцитирующих нейтрофилов (с $5,8 \pm 0,9\%$ до $8,7 \pm 1,6\%$; $p < 0,05$) и число объектов, поглощенных фагоцитирующими нейтрофилами (с $0,3 \pm 0,03$ до $0,5 \pm 0,06$ на 1 клетку). Не выявлено значимого влияния индуктора эндогенного интерферона на эозинофильные лейкоциты. Установлено, что преимущественное действие циклоферон оказывает на моноциты. Число не фагоцитирующих моноцитов после инкубации крови с циклофероном составило $59,4 \pm 3,1\%$ (в контрольных пробах — $71,4 \pm 2,8\%$; $p < 0,05$). Выявлено значимое увеличение числа клеток, сфагоцитировавших от 1 до 4 ФЭБ. Среднее число поглощенных объектов на 1 фагоцитирующий моноцит

после инкубации крови с индуктором — $1,7 \pm 0,2$ ($1,3 \pm 0,1$ в контрольных пробах; $p < 0,05$). Аналогичная тенденция установлена и для абсолютных параметров фагоцитирующей активности моноцитов.

Известно, что в механизме действия индуктора эндогенного интерферона циклоферон выделяют такие важные моменты как увеличение экспрессии Fc-рецепторов к иммуноглобулину G и повышение функциональной активности T-хелперов [2, 3]. Подобные изменения приводят к усилению фагоцитарной активности клеток врожденного иммунитета. Кроме этого, циклоферон стимулирует синтез клетками человека всех типов интерферона [2, 3]. Показано, что интерферон γ оказывает на мононуклеарные клетки стимулирующее влияние, которое проявляется усилением поглотительной и микробицидной активности.

Заключение. Показано, что индуктор эндогенного интерферона циклоферон обладает свойством стимулировать фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови, среди которых преимущественно у моноцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Гельберг И. С., Вольф С. Б., Демидик С. Н., Авласенко В. С., Алексо Е. Н., Шевчук Д. В., Суханов Д. С., Коваленко А. Л. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова 2009, № 1, 176–183. [Gelberg I. S., Wolf S. S., Demidik S. N., Avlasenko V. S., Alekso E. N., Shevchuk D. V., Sukhanov D. S., Kovalenko A. L. The use of cycloferon in the complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis. Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy. I. I. Mechnikov 2009, No. 1, 176–183].
2. Исаков Д. В., Исаков В. А. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической практике. Клиническая медицина 2015, Т. 93, № 9, 46–51. [Isakov D. V., Isakov V. A. Cycloferon: mechanisms of action and new perspectives in clinical practice. Clinical Medicine 2015, Vol. 93, No. 9, 46–51].
3. Романцов М. Г. Механизм действия и особенности фармакокинетики циклоферона. Инфекционные болезни 2015, Спецвыпуск № 1, 14–15. [Romanstov M. G. The mechanism of action and features of the pharmacokinetics of cycloferon. Infectious Diseases 2015, Special Issue No. 1, 14–15].
4. Суханов Д. С., Романцов М. Г., Смагина А. Н., Коваленко А. П., Локтева О. М. Дозозависимая интерферониндуцирующая активность и фармакокинетика циклоферона у здоровых лиц. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012, Т. 75, № 1, 23–

26. [Sukhanov D.S., Romantsov M. G., Smagina A. N., Kovalenko A. P., Lokteva O. M. Dose-dependent interferon-inducing activity and pharmacokinetics of cycloferon in healthy individuals. *Experimental and Clinical Pharmacology* 2012, Vol. 75, No. 1, 23–26].
5. Тюляндина Е. В., Годовалов А. П. Изучение влияния циклоферона на микробицидную активность лейкоцитов периферической крови. *Российский аллергологический журнал* 2016, Т. 1, № 1, 91. [Tyulandina E. V., Godovalov A. P. Study of the effect of cycloferon on the microbicidal activity of peripheral blood leukocytes. *Russian Allergological Journal* 2016, Vol. 1, No. 1, 91].
6. Тюляндина Е. В., Годовалов А. П. Изучение действия лейкоцитов, активированных индуктором интерферона, на биопленки *Staphylococcus aureus*. В кн.: *Современные медицинские исследования. II Международная научная медицинская конференция*. М., 2016; 5–8. [Tyulandina E. V., Godovalov A. P. The study of the action of leukocytes activated by an interferon inducer on *Staphylococcus aureus* biofilms. In the book: *Modern medical research. II International Scientific Medical Conference*. M., 2016; 5–8.].
7. Shilov J. I., Orlova E. G. Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response. *Immunology Letters* 2003, Vol. 86, 229–233.

INFLUENCE OF ENDOGENOUS INTERFERON INDUCER ON PHAGOCYtic ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES

© 2018 A. P. Godovalov^{1*}, Daniel Eliáš², M. S. Stepanov¹

*E-mail: AGodovalov@gmail.com

¹Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

²Charles University, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

Among the variety of effects of the inducer of endogenous interferon cycloferon, the influence on individual parameters of the phagocytic activity of peripheral blood leukocytes is poorly studied. In connection with this, the aim of the study was to study the effect of cycloferon on the phagocytic activity of peripheral blood leukocytes. Materials and methods. Peripheral blood from 19 healthy donors was used, which was divided into two portions. Cycloferon (LLC “NTFF Polisan”) was added to the 1st portion, and the corresponding volume of saline solution was added to the 2nd portion and incubated at 37 °C for 60 minutes. After this, the phagocytic activity of neutrophils, monocytes and eosinophils was determined. Results. It was found that cycloferon stimulates the phagocytic activity of leukocytes, reducing the number of non-phagocytic cells. In addition, the number of cells that have captured a large number of objects was increased. Cycloferon has a predominant effect on monocytes, which is possibly related to the action of interferon γ . Conclusion. It was shown that cycloferon has the property of stimulating the phagocytic activity of peripheral blood leukocytes, among them mainly in monocytes.

Key words: Cycloferon, phagocyte activity, monocytes

Authors:

Godovalov A. P., ☒ PhD, Leading Researcher of Central Scientific Laboratory, Associate professor at Microbiology and Virology Department, Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, **E-mail:** AGodovalov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>, eLibrary SPIN: 4482-4378;

Eliáš Daniel, student of Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic;

Stepanov M. S., student of medical faculty, Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.