

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ОКСИПИРИМИДИНА И ПРЕПАРАТА СРАВНЕНИЯ ЭРИУС НА ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНОЙ РЕАКЦИИ АНАФИЛАКСИИ, УРОВЕНЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА Е И ЦИТОКИНОВ У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/c

Коваленко Л.П., Журиков Р.В., Вальдман Е.А., Никитин С.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Резюме. В настоящее время наблюдается рост заболеваний с нарушением баланса Th1/Th2-лимфоцитов и цитокинов, таких как аллергия, аутоиммунные и онкологические заболевания. Известно, что производные пиримидина обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе противоаллергенным действием. Цель — изучить влияние производных 5-оксипиримидинов на реакцию системной анафилаксии, содержание иммуноглобулина Е и цитокинов в сыворотке крови у мышей, сенсibilизированных овальбумином, по сравнению с препаратом Эриус.

Опыт проводили на 140 самцах мышей линии Balb/c. 120 мышей двукратно иммунизировали с интервалом 2 недели подкожным введением овальбумина (100 мкг/мышь) в смеси с гидроокисью алюминия (5 мг/мышь), 20 мышей — интактный контроль. После второй иммунизации в течение 7 дней 120 животным опытных групп вводили СНК-411 или СНК-578 внутривентриально (в/б) в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг и Эриус (в/б, 1,3 мг/кг). Через 1 час после последнего введения препаратов 70 мышам контрольных и опытных групп в ретроорбитальный синус вводили овальбумин (по 100 мкг в 0,1 мл физиологического раствора) и оценивали уровень системной реакции анафилаксии. 70 мышей контрольных и опытных групп забивали методом декапитации, и определяли содержание IgE и цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-17A, IL-17F, IFN γ , IL-13 в сыворотках крови.

Введение СНК-411 и СНК-578 в дозе 50 мг/кг вызывало подавление системной реакции анафилаксии и снижение содержания IgE в сыворотках крови мышей в 1,5-1,6 раза, введение препарата Эриус не вызывало снижения концентрации IgE. Введение СНК-411 и СНК-578 в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг и препарата Эриус снижало концентрацию Th2-цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 по сравнению с активным контролем. Введение СНК-411 и СНК-578 в дозах 25 и 50 мг/кг увеличивало содержание IL-2, введение СНК-578 в дозе 50 мг/кг также увеличивало содержание IFN γ до уровня интактного контроля и снижало содержание IL-6.

Производные 5-оксипиримидинов при курсовом 7-дневном введении в дозе 50 мг/кг вызвали подавление реакции системной анафилаксии. СНК-411, СНК-578 и Эриус снизили содержание про-

Адрес для переписки:

Журиков Руслан Владимирович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, 8.
Тел.: 8 (499) 151-18-81.
E-mail: zakusovpharm@mail.ru

Address for correspondence:

Ruslan V. Zhurikov
8 Baltiyskaya St
Moscow
125315 Russian Federation
Phone: +7 (499) 151-18-81.
E-mail: zakusovpharm@mail.ru

Образец цитирования:

Л.П. Коваленко, Р.В. Журиков, Е.А. Вальдман, С.В. Никитин «Влияние производных 5-оксипиримидина и препарата сравнения Эриус на выраженность системной реакции анафилаксии, уровень иммуноглобулина Е и цитокинов у мышей линии Balb/c» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 6. С. 1197-1204. doi: 10.15789/1563-0625-EOH-2870

© Коваленко Л.П. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

L.P. Kovalenko, R.V. Zhurikov, E.A. Valdman, S.V. Nikitin “Effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives and reference drug Aeriус on systemic anaphylaxis, concentration of immunoglobulin E and cytokines tested in Balb/c mice”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 6, pp. 1197-1204. doi: 10.15789/1563-0625-EOH-2870

© Kovalenko L.P. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOH-2870

аллергенных цитокинов в сыворотке крови сенсibilизированных мышей. При этом производные 5-оксипиримидина, в отличие от Эриуса, снизили содержание иммуноглобулина E.

Ключевые слова: анафилаксия, 5-гидроксипиримидины, дезлоратадин, иммуноглобулин E, аллергия, цитокины

EFFECT OF 5-HYDROXYPYRIMIDINE DERIVATIVES AND REFERENCE DRUG AERIUS ON SYSTEMIC ANAPHYLAXIS, CONCENTRATION OF IMMUNOGLOBULIN E AND CYTOKINES TESTED IN BALB/c MICE

Kovalenko L.P., Zhurikov R.V., Valdman E.A., Nikitin S.V.

V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Imbalance of Th1/Th2 lymphocytes and cytokines is responsible for increasing rate of pathology, such as allergy, autoimmune processes and cancer. Pyrimidines have a wide spectrum of pharmacological activity, for example antiallergic properties.

The aim of this study is to investigate effects of 5-hydroxypyrimidine derivatives on systemic anaphylaxis, concentrations of immunoglobulin E (IgE) and cytokines in comparison with Aeriус in experiments on ovalbumin-induced systemic anaphylaxis model.

Effects of 7-day course of intraperitoneal (i/p) administration of SNK-411, SNK-578 at the doses of 25 mg/kg and 50 mg/kg, Aeriус (i/p, 1.3 mg/kg) were studied in 140 male Balb/c ovalbumin-sensitized mice. 120 mice were immunized by two injections (two-week interval) of ovalbumin (100 mg per mouse) mixed with aluminum hydroxide (5 mg per mouse). 20 mice were used as intact control. Administration of SNK-411, SNK-578, or Aeriус began after second immunization and lasted for 7 days. Within one hour after last injection of the compounds, 70 mice received injection of ovalbumin (100 mg dissolved in 0.1 mL saline) in retroorbital sinus. 70 mice from control and experimental groups were euthanized by decapitation. IgE, Interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-17A, IL-17F, Interferon gamma (IFN γ), IL-13 concentrations were measured in blood sera.

Administration of SNK-411, SNK-578 at the dose of 50 mg/kg decreased systemic anaphylaxis, lowered IgE concentration by 1.5-1.6 times compared to ovalbumin control group whereas Aeriус did not reduce concentration of IgE. Administration of SNK-411, SNK-578 at 25 mg/kg, and 50 mg/kg, and Aeriус decreased concentration of Th-2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) compared to ovalbumin-treated control group. SNK-411, SNK-578 at the doses of 25 mg/kg and 50 mg/kg increased level of IL-2. SNK-578 at 50 mg/kg increased concentration of IFN γ up to intact control level and decreased concentration of IL-6.

7-day administration of 5-hydroxypyrimidine derivatives at the dose of 50 mg/kg decreased severity of systemic anaphylaxis. SNK-411, SNK-578, Aeriус lowered levels of proallergic cytokines in serum of sensitized mice. In contrast to Aeriус, the 5-hydroxypyrimidine derivatives decreased serum IgE concentrations.

Keywords: anaphylaxis, 5-hydroxypyrimidines, desloratadine, immunoglobulin E, allergy, cytokines

Введение

Производные пиримидина нашли свое применение в лечении инфекционных, хирургических, неврологических, онкологических и других заболеваний и представляют собой группу химических соединений с широким спектром фармакологической активности и низкой токсичностью, в связи с этим данная группа веществ рассматривается как основа для синтеза новых потенциальных фармакологически эффективных соединений [4, 10, 14].

В настоящее время наблюдается интенсивный рост заболеваний, связанных с патологией иммунной системы: аллергия, аутоиммунные и ряд онкологических заболеваний связаны с патологически избыточным Th2- и Th17-типом иммунного ответа, нарушением баланса Th1/Th2-лимфоцитов и цитокинов [1].

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в отделе химии были разработаны и синтезированы малотоксичные производные 5-оксипиримидина СНК-411 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина — патент RU2518889, 10.06.2014) и СНК-578 (хлоргидрат 2-изобутил-

4,6-диметил-5-оксипиримидина — патент RU2686672, 30.04.2019). На соединение СНК-578 получен евразийский патент № 041226 от 28 сентября 2022 года.

В опытах на мышах различных линий с переносимыми солидными опухолями: эпидермоидной карциномой легкого Льюиса (LLC), меланомой В-16, раком шейки матки (РШМ-5), аденокарциномой молочной железы Са-755, производные 5-оксипиримидина показали выраженную противовоспалительную, противоопухолевую и антиметастатическую активность, а также подавление содержания в сыворотках крови мышей — опухоленосителей концентрации Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10) и провоспалительных IL-6 и IL-17A [2, 5, 6, 9]. У мышей линии C57Bl/6 с LLC при введении СНК-411 и СНК-578 определено выраженное снижение (в 4 раза и более) концентрации в сыворотках крови плеiotропного IL-4, который при аллергических заболеваниях совместно с IL-13 участвует в синтезе иммуноглобулина Е (IgE) [6]. На морских свинках альбиносах ранее нами были получены данные о подавлении производными 5-оксипиримидина системной реакции анафилаксии к классическому аллергену овальбумину [3].

Целью настоящей работы является исследование противоаллергенной активности СНК-411 и СНК-578 на модели анафилаксии к овальбумину в опытах на самцах мышей линии Balb/c с оценкой их влияния на реакцию системной анафилаксии к овальбумину, а также на содержание IgE и цитокинов в сыворотках крови сенсibilизированных мышей.

Материалы и методы

Изучение действия производных 5-оксипиримидина и препарата сравнения Эриус (дезоратадин) на реакцию общей системной анафилаксии к овальбумину было проведено в опытах на 140 мышах линии Balb/c, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животных содержали в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при 12-часовом световом режиме на стандартном сбалансированном брикетированном корме со свободным доступом к пище и воде при естественном освещении и температуре воздуха 20–21 °С. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях) и правилами работы с животными, утвержденными этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени

В.В. Закусова». 120 мышам проводили двукратную иммунизацию с интервалом 2 недели подкожным ведением овальбумина (Sigma-Aldrich, США, 100 мкг/мышь) в смеси с гидроокисью алюминия (Sigma-Aldrich, США, 5 мг/мышь) в объеме 0,2 мл. Затем 140 мышей распределили на 7 следующих групп: 1) группа интактного контроля; 2) группа активного контроля, мышей которой иммунизировали овальбумином в смеси с гидроокисью алюминия в качестве адъюванта; 3) препарат сравнения Эриус (Bayer Bitterfeld, GmbH, Германия), таблетки растирали в 1%-ном крахмале и вводили в/б в дозе 1,3 мг/кг, (что соответствует дозе 10 мг для человека по Freireich и соавт., 1966); 4) СНК-411 в/б вводили в дозе 25 мг/кг; 5) СНК-411 вводили в/б в дозе 50 мг/кг; 6) СНК-578 вводили в/б в дозе 25 мг/кг; 7) СНК-578 вводили в дозе 50 мг/кг. После второй иммунизации овальбумином в течение 7 дней 20 мышам групп интактного и активного контроля вводили в/б по 0,2 мл физиологического раствора, животным опытных групп вводили СНК-411, СНК-578 и препарат сравнения Эриус. Через 1 час после последнего введения препаратов 70 мышам контрольных и опытных групп в ретроорбитальный синус вводили внутривенно овальбумин (по 100 мкг в 0,1 мл физиологического раствора) и оценивали уровень системной реакции анафилаксии. У иммунизированных овальбумином мышей развивалась анафилактическая реакция различной степени тяжести. Выделяли следующие степени выраженности анафилаксии: 1-я (слабая) степень — угнетенное состояние, взъерошенность шерстного покрова; 2-я (средняя) степень — угнетенное состояние, взъерошенность шерстного покрова, цианоз конечностей, дыхание поверхностное и учащенное, клонические судороги, парезы, параличи; 3-я (тяжелая) степень — судороги, параличи, гибель в течение 60 минут [1].

После введения препаратов половину животных контрольных и опытных групп забивали методом декапитации, содержание IgE и цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-17A, IL-17F, IFN γ , IL-13 в сыворотках крови определяли на проточном цитометре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США) методом мультиплексного определения флуоресцентных частиц, с помощью наборов BioLegend LEGENDplex Mouse IgE Assay и LEGENDplex Custom Mouse 10-plex Panel (BioLegend, США), согласно протоколу производителя. Результаты обрабатывали в программе LEGENDplex v. 8.0 и выражали в пг/мл или нг/мл.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 10. Все регистрируемые характеристики животных представлены в таблицах в виде сред-

него и стандартной ошибки среднего ($\text{Mean} \pm \text{SEM}$). Проверка на нормальность распределения проводилась с применением критерия Шапиро–Уилка. Для проверки гипотезы об однородности групп исследования с нормальным распределением в исследуемой популяции проводили тестирование отсутствия различий между группами при помощи t-критерия Стьюдента. В случае не Гауссовского распределения для сравнения показателей использовался непараметрический критерий Манна–Уитни.

Оценку гомогенности дисперсий проводили по Левену. Значимость влияния факторов при гомогенной дисперсии определялась с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с последующей обработкой методом множественных сравнений по Тьюки.

Результаты

У иммунизированных овальбумином мышей развивалась анафилактическая реакция различной степени тяжести. У животных группы интактного контроля реакция анафилаксии не развивалась. 6 животных из 10 в группе активного контроля погибли в течение 15–20 минут, у 2 развивалась анафилаксия средней степени угнетенного состояния у 2 мышей – слабой степени. При введении СНК-411 в дозе 25 мг/кг в результате реакции анафилаксии погибло 5 мышей, у одной развивалась анафилаксия средней степени тяжести, у 4 развивалась анафилаксия легкой степени тяжести, при введении СНК-411 в дозе 50 мг/кг

погибли 3 мыши, у 3 мышей развивалась анафилаксия легкой степени тяжести, у 4 мышей реакция отсутствовала. При введении СНК-578 в дозе 25 мг/кг от тяжелой степени реакции системной анафилаксии 4 мыши погибли, у 3 животных развивалась реакция средней тяжести, у 3 мышей реакция отсутствовала. При введении СНК-578 в дозе 50 мг/кг погибло 3 мыши, у одной мыши наблюдали слабую реакцию анафилаксии, у другой мыши – среднюю, у 5 мышей реакция анафилаксии отсутствовала. При введении препарата Эриус погибло 4 мыши, у 1-й мыши наблюдали реакцию анафилаксии легкой степени, у 5 мышей реакция отсутствовала.

Введение СНК-411 и СНК-578 в дозе 50 мг/кг вызывало значимое подавление системной реакции анафилаксии и содержания IgE в сыворотке крови сенсibilизированных мышей в 1,5–1,6 раза (рис. 1, табл. 1). Введение блокатора H1-рецепторов и стабилизатора мембран тучных клеток препарата Эриус не вызывало значимого подавления системной реакции анафилаксии и концентрации IgE в сыворотках крови иммунизированных овальбумином мышей.

Концентрации IL-10 и IL-17F цитокинов в сыворотках крови мышей контрольных и опытных групп были ниже определяемого минимального порогового значения.

Согласно данным, представленным в таблице 2, иммунизация мышей овальбумином в смеси с гидроокисью алюминия приводила к уменьшению концентрации Th1-цитокинов в сыво-

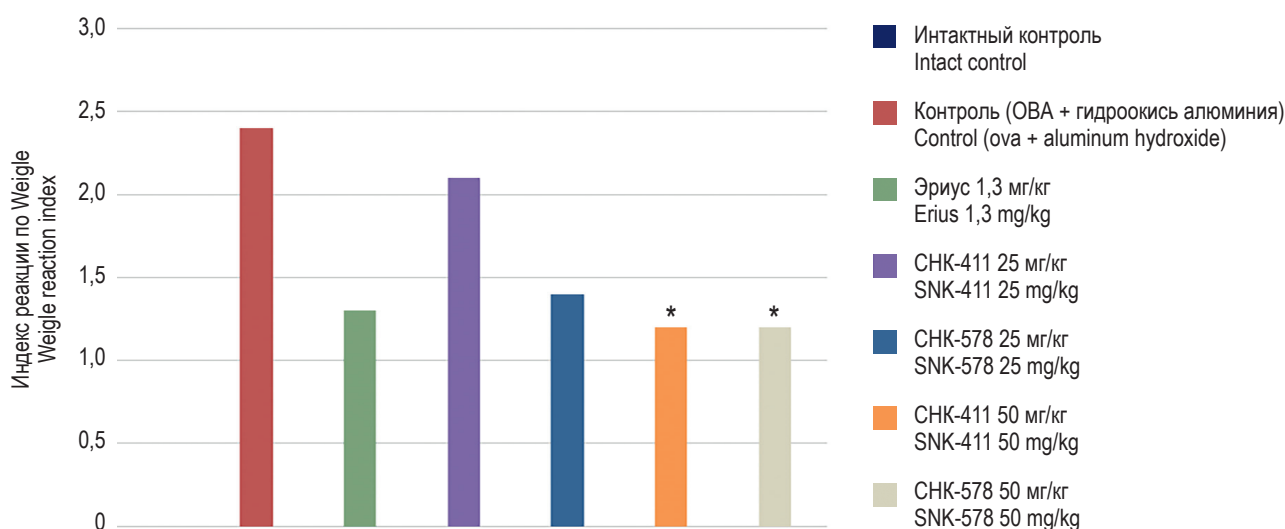


Рисунок 1. Влияние СНК-411 и СНК-578 на выраженность аллергической реакции на модели системной анафилаксии на овальбумин у мышей линии Balb/c

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с активным контролем, критерий Манна–Уитни.

Figure 1. Effect of SNK-411 and SNK-578 on allergic reaction in experimental model of ovalbumin-induced systemic anaphylaxis on Balb/c mice

Note. *, $p < 0,05$ compared to control (ovalbumin+aluminum hydroxide); Mann–Whitney test.

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ОКСИПИРИМИДИНА НА УРОВЕНЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА Е (IgE) У ИММУНИЗИРОВАННЫХ ОВАЛЬБУМИНОМ В ГИДРООКСИ АЛЮМИНИЯ САМЦОВ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/c

TABLE 1. EFFECT OF 5-HYDROXYPYRIMIDINE DERIVATIVES ON CONCENTRATION OF IgE IN EXPERIMENT ON MALE BALB/c MICE SENSITIZED BY OVALBUMINUM WITH ALUMINUM HYDROXIDE

Группы животных Animal groups n = 10	Концентрация IgE (нг/мл) Concentration of IgE (ng/mL)
Контроль Control	48,4±7,3
Контроль (альбумин + гидроокись алюминия) Control (ovalbumin + aluminum hydroxide)	80,6±6,5*
Эриус 1,3 мг/кг Aerius 1,3 mg/kg	57,0±5,5*
СНК-411 25 мг/кг SNK-411 25 mg/kg	73,2±8,9*
СНК-411 50 мг/кг SNK-411 50 mg/kg	50,1±6,5**
СНК-578 25 мг/кг SNK-578 25 mg/kg	64,5±5,1*
СНК-578 50 мг/кг SNK-578 50 mg/kg	48,6±5,3**

Примечание. n – количество животных в группе; * – $p < 0,05$ по критерию Тьюки по сравнению с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ по критерию Тьюки по сравнению с активным контролем.

Note. n, number of animals in group; *, $p < 0.05$ compared to control group, Tukey test; **, $p < 0.05$ compared to control (ovalbumin + aluminum hydroxide), Tukey test.

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ОКСИПИРИМИДИНА НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ИММУНИЗИРОВАННЫХ ОВАЛЬБУМИНОМ В ГИДРООКСИ АЛЮМИНИЯ САМЦОВ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB/c

TABLE 2. EFFECT OF 5-HYDROXYPYRIMIDINE DERIVATIVES ON CONCENTRATIONS OF CYTOKINES IN EXPERIMENT ON MALE BALB/c MICE SENSITIZED BY OVALBUMIN WITH ALUMINUM HYDROXIDE

Группы животных Animal groups n = 10	Концентрация цитокинов (пг/мл) Cytokine concentration (pg/mL)							
	IFN γ	IL-2	IL-4	IL-13	IL-5	IL-6	IL-11	IL-17A
Контроль интактный Intact control	245,77± 25,19	124,64± 17,42	14,28± 4,43	20,47± 2,56	34,46± 5,24	20,87± 5,82	107,55± 20,08	28,64± 7,51
Активный контроль Active control	32,45± 8,04*	68,24± 3,39*	33,02± 2,57	39,27± 4,34	57,10± 7,44	59,06± 21,90*	95,20± 10,39	22,49± 2,05
Эриус 1,3 мг/кг Aerius 1,3 mg/kg	57,23± 8,40*	60,44± 9,30*	9,00± 0,63**	8,06± 2,98**	18,55± 0,40**	40,28± 7,90	60,37± 18,70	15,08± 4,37
СНК-411 25 мг/кг SNK-411 25 mg/kg	49,05± 9,98*	100,24± 14,18	9,14± 0,64**	1,65± 0,29**	16,54± 3,38**	27,34± 2,67	40,91± 8,14**	9,63± 1,56*
СНК-411 50 мг/кг SNK-411 50 mg/kg	164,36± 16,79*	100,05± 10,07	10,05± 0,62**	5,34± 2,24**	21,87± 5,09**	95,21± 8,48	34,28± 5,45**	10,18± 2,70*
СНК-578 25 мг/кг SNK-578 25 mg/kg	98,25± 37,55*	105,49± 14,80	12,47± 2,47**	5,68± 2,27**	18,46± 4,96**	30,04± 3,16	48,90± 11,40**	17,61± 3,38
СНК-578 50 мг/кг SNK-578 50 mg/kg	305,26± 59,38	102,40± 17,66	10,32± 0,95**	5,38± 2,42**	26,14± 3,77**	2,75± 0,22**	30,58± 5,56**	15,89± 2,23

Примечание. n – количество животных в группе; * – $p < 0,05$ по критерию Тьюки по сравнению с интактным контролем; ** – $p < 0,05$ по критерию Тьюки по сравнению с активным контролем (овальбумин + гидроксид алюминия).

Note. n, number of animals in group; *, $p < 0.05$ compared to active control group, Tukey test; **, $p < 0.05$ compared to active control (ovalbumin + aluminum hydroxide), Tukey test.

ротках крови, а именно $IFN\gamma$, IL-2, и увеличению концентрации Th2-цитокинов IL-4, IL-5, IL-13, а также IL-6. Курсовое введение СНК-411 и СНК-578 в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг и препарата Эриус значимо подавляло концентрацию Th2-цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 по сравнению с активным контролем. Введение СНК-411 и СНК-578 в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг значимо увеличивало содержание IL-2, введение СНК-578 в дозе 50 мг/кг также увеличивало содержание $IFN\gamma$ до уровня интактного контроля и значимо подавляло содержание IL-6. СНК-411 и СНК-578 подавляли содержание IL-11 по сравнению с активным контролем, СНК-411 подавлял содержание IL-17A.

Обсуждение

В настоящее время определены основные Th2-цитокины, вызывающие воспаление 2-го типа (T2 воспаление) при тяжелых иммуноопосредованных заболеваниях, имеющих общую патогенетическую основу [7]. IL-4, IL-13 и IL-5 стали фармакологическими мишенями при тяжелых формах бронхиальной астмы и других аллергических заболеваниях.

Таргетная терапия в виде препарата дупилумаб, который является блокатором IL-4 и IL-13, применение препаратов меполизумаб и реслизумаб (моноклональные антитела к IL-5) при эозинофильной астме вызывают подавление воспалительных каскадов, инициированных различными T2-клетками. Идет активный поиск соединений регулирующих баланс Th1/Th2-цитокинов, в частности было показано, что Гинзенозид Rh1 (G-Rh1), который является одним из основных биологически активных соединений, извлеченных из красного женьшеня, снижает содержание IL-4, IL-5, IL-13 и IL-33 и стабилизирует содержание $IFN\gamma$ и IL-12 у мышей с бронхиальной астмой, индуцированной овальбумином [13].

В опытах на мышах Balb/c получены данные о снижении производными 5-оксипиримидина концентрации Th2-цитокинов IL-4 и IL-13 в сыворотках крови сенсibilизированных мышей, участвующих в синтезе IgE, и подтверждены полученные ранее результаты о подавлении реакции системной анафилаксии на овальбумин производными 5-оксипиримидина у морских свинок альбиносов [3]. В связи с этим подавление производными 5-оксипиримидина системной анафилаксии, снижение содержания IgE и проаллергенных цитокинов IL-4, IL-13 и IL-5 на модели анафилаксии к овальбумину и в опытах на мышах указывает на перспективность дальнейшей разработки этих соединений в качестве противоаллергенных средств. В настоящей работе подтверждены данные экспериментальных исследо-

ваний на мышах о снижении препаратом Эриус содержания Th2-цитокинов IL-4 и IL-5 [11].

Экспрессия основного плейотропного и провоспалительного цитокина IL-6 наблюдается при ревматоидном артрите, псориазе, множественной миеломе и ряде других онкологических заболеваний. Тиенопиримидины дозозависимо ингибируют экспрессию Stat3 сигнального пути путем подавления фосфорилирования Stat3 и ERK1/2, что, возможно, также является одним из механизмов действия производных 5-оксипиримидина [12]. Введение СНК-578 в дозе 50 мг/кг выражено снижало уровень провоспалительного и проонкогенного IL-6 в сыворотках мышей опытных групп, что подтверждает полученные нами данные о подавлении 5-оксипиримидинами содержания IL-6 в сыворотках крови мышей-опухоленосителей с LLC и РШМ-5 [2, 6]. У сенсibilизированных овальбумином мышей производные 5-оксипиримидина в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг выражено подавили содержание IL-11, который является членом семейства цитокинов IL-6. В последнее время интерес к IL-11 вызывает его недавно признанная роль в патогенезе заболеваний, связанных с нарушением регуляции гомеостаза слизистой оболочки, включая рак желудочно-кишечного тракта. IL-11 увеличивает онкогенную способность клеток, включая выживаемость, пролиферацию опухолевых клеток и выживаемость метастатических клеток в отдаленных органах [15].

По данным литературы, цитокины IL-17A и IL-17F ассоциированы с различными аутоиммунными и воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, псориаз [16]. Проонкогенное действие IL-17A наблюдается во многих опухолевых образованиях, IL-17 и IL-17A участвуют в ангиогенезе у мышей с меланомой B-16 и с раком мочевого пузыря, стимулируют синтез IL-6 и активируют сигнальный путь JAK/STAT3 [18]. В настоящей работе определено снижение содержания IL-17A при введении СНК-411 у сенсibilизированных овальбумином мышей Balb/c, что было также нами отмечено при введении производных 5-оксипиримидина мышам с опухолью РШМ-5 [2].

Данные литературы о возможной взаимосвязи между механизмами воспалительных процессов при аллергических и ряде онкологических заболеваний достаточно противоречивы. Однако в последние годы были опубликованы результаты клинических исследований, где указывается, что интерлейкины IL-4 и IL-13, усиливая дисбаланс в сторону T2-воспаления, вызывают и стимулируют синтез иммуноглобулина Е (IgE), при повышенных концентрациях которого в сы-

воротках крови пациентов выше 10 000 МЕ/мл, кроме аллергических болезней возможно развитие аутоиммунных и онкологических заболеваний [8]. Согласно исследованиям последних лет, при развитии опухолевого процесса происходит активация синтеза цитокинов в различных клетках, в том числе и опухолевых, в частности плейотропного IL-4, медиатора дифференцировки Т-лимфоцитов по Th2-типу, подавляющего дифференцировку Т-лимфоцитов по Th1-типу. При онкологических заболеваниях IL-4 действует через STAT6 сигнальный путь, увеличивает резистентность к CD95-зависимому апоптозу опухолевых клеток, вызывает активацию развития опухоль-ассоциированных иммунодепрессивных макрофагов (ТАМ), стимулирующих ангиогенез и усиливающих инвазию, выживание и постоянный рост опухолевых клеток [17]. Плейотропный интерлейкин IL-4 в настоящее время рассматривается как одна из фармакологических мишеней при онкологических заболеваниях. Полученные

в данной работе данные указывают на возможное применение производных 5-оксипиримидина с высокомолекулярными таргетными противоопухолевыми препаратами, вызывающими гиперсенситизацию.

Выводы

1. Производные 5-оксипиримидина и препарат Эриус при курсовом 7-дневном введении сенситизированным овалбумином мышам значительно снижают содержание Th2-цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13.

2. Введение препарата Эриус в дозе 1,3 мг/кг снижало содержание проаллергенных цитокинов, но не вызывало значимого снижения концентрации IgE в сыворотках крови сенситизированных мышей.

3. Введение СНК-411 и СНК-578 в дозе 50 мг/кг вызывало значимое подавление системной реакции анафилаксии и содержания IgE в сыворотках крови мышей Balb/c в 1,5-1,6 раза.

Список литературы / References

1. Бельская Н.В., Данилец М.Г., Бельский Ю.П., Трофимова Е.С., Учасова Е.Г., Борсук О.С., Агафонов В.И. Моделирование системной анафилаксии на мышах линии BALB/c // Биомедицина, 2010. Т. 1, № 1. С. 37-50. [Belska N.V., Danilets M.G., Belsky E.S., Trophimova Y.P., Utchasova E.G., Borsuk O.S., Agaphonov V.I. Modelling of an anaphylaxis using BALB/c mice. *Biomeditsina = Biomedicine*, 2010, Vol. 1, no. 1, pp. 37-50. (In Russ.)]
2. Коваленко Л.П., Коржова К.В., Зайнуллина Л.Ф., Никитин С.В., Иванова Е.А., Журиков Р.В. Влияние производных 5-оксипиримидина на рост опухоли и содержание интерлейкинов в сыворотке крови самок мышей линии СВА с раком шейки матки (РШМ-5) // Биомедицинская химия, 2021. Т. 67, № 2. С. 158-161. [Kovalenko L.P., Korzhova K.V., Zainullina L.F., Nikitin S.V., Ivanova E.A., Zhurikov R.V. Effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on tumor growth and cytokine concentration in blood serum of female CBA mice with cervical cancer (RSHM-5). *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 2021, Vol. 67, no. 2, pp. 158-161. (In Russ.)]
3. Коваленко Л.П., Коржова К.В., Никитин С.В. Противоаллергенная и противовоспалительная активность 5-оксипиримидина (СНК-411 и СНК-578) // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2020. Т. 83, № 10. С. 9-12. [Kovalenko L.P., Korzhova K.V., Nikitin S.V. Antiallergenic and anti-inflammatory activity of 5-oxypyrimidine. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2020, Vol. 83, no. 10, pp. 9-12. (In Russ.)]
4. Кодониди И.П., Сочнев В.С., Терехов А.Ю., Сергеева Е.О., Рябухин И.Ю. Синтез и изучение противовоспалительной активности 2-винилпроизводных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4h-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида // Современные проблемы науки и образования, 2021. № 4. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31053>. [Kodonidi I.P., Sochnev V.S., Terekhov A.Yu., Sergeeva E.O., Ryabukhin Yu.I. Synthesis and study of anti-inflammatory activity 2-vinyl derivatives of 4-(2,6-dimethyl-4-oxo-5-phenyl-4h-pyrimidin-1-yl)-benzulfonamide. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2021, no. 4. [Electronic resource]. Access mode: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31053>. (In Russ.)]
5. Коржова К.В., Коваленко Л.П., Иванова Е.А., Никитин С.В., Дурнев А.Д. Влияние производных 5-оксипиримидина на рост опухоли и продолжительность жизни мышей линии C57Bl/6 с эпидермоидной карциномой легких // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2020. Т. 169, № 2. С. 226-229. [Korzhova K.V., Kovalenko L.P., Ivanova E.A., Nikitin S.V., Durnev A.D. Effects of 5-hydroxypyrimidine derivatives on tumor growth and lifespan of C57BL/6 mice with epidermoid lung carcinoma. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2020. Vol. 169, no. 2, pp. 262-265. (In Russ.)]
6. Кузнецова О.С., Таллерова А.В., Никитин С.В., Коваленко Л.П. Эффекты 5-оксипиримидина СНК-411 на цитокиновый профиль в модели карциномы легкого Льюис у мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015. Т. 160, № 10. С. 488-491. [Kuznetsova O.S., Tallerova A.V., Nikitin S.V., Kovalenko L.P. Effects of 5-pyrimidinol derivative snk-41 on cytokine profile of mice with lewis lung carcinoma.

Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2016, Vol. 160, no. 4, pp. 483-485. (In Russ.)]

7. Кузубова Н.А., Титова О.Н. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент // Медицинский совет, 2020. № 17. С. 57-64. [Kuzubova N.A., Titova O.N. T2-associated diseases: focus on the comorbid patient. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*, 2020, no. 17, pp. 57-64. (In Russ.)]

8. Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE // Педиатрия, 2017. Т. 96, № 2. С. 121-127. [Macharadze D.Sh. Modern clinical aspects of total and specific IgE evaluation. *Pediatriya* = *Russian Pediatrics*, 2017, Vol. 96, no. 2, pp. 121-127. (In Russ.)]

9. Никитин С.В., Коваленко Л.П., Ребеко А.Г., Журиков Р.В., Иванова Е.А., Дурнев А.Д. Синтез противоопухолевая и антиметастатическая активность производного 5-оксипиримидина // Химико-фармацевтический журнал, 2019. Т. 53, № 8. С. 20-23. [Nikitin S.V., Rebeko A.G., Zhurikov R.V., Ivanova E.A., Durnev A.D. Synthesis and anti-tumor and antimetastatic activity of 5-hydroxypyrimidine derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* = *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2019, Vol. 53, no. 8, pp. 697-700. (In Russ.)]

10. Akhtar W., Verma G., Khan M.F., Shaquiquzzaman M., Rana A., Anwer T., Akhter M., Alam M.M. Synthesis of hybrids of dihydropyrimidine and pyridazinone as potential anti-breast cancer agents. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2018, no. 18, pp. 369-379.

11. Gu Q.J., He G., Fan J., Li J., Li D., Zhao L., Huang L. Randomized controlled study of desloratadine citrate and loratadine in the treatment of allergic rhinitis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2016, Vol. 9, no. 2, pp. 4388-4395.

12. Jang H., Kim S.M., Rho M., Lee S.W., Song Y. Synthesis of thienopyrimidine derivatives as inhibitors of STAT3 Activation Induced by IL-6. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2019, Vol. 29, no. 6, pp. 856-862.

13. Li Q., Zhai C., Wang G., Zhou J., Li W., Xie L., Shi Z. Ginsenoside Rh1 attenuates ovalbumin-induced asthma by regulating Th1/Th2 cytokines balance. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2021, Vol. 85, no. 8, pp. 1809-1817.

14. Löffler M., Fairbanks L.D., Zameitat E., Marinaki A.M., Simmonds A.H. Pyrimidine pathways in health and disease. *Trends Mol. Med.*, 2005, Vol. 11, no. 9, pp. 430-437.

15. Putoczki T.L., Matthias E. IL-11 signaling as a therapeutic target for cancer. *Immunotherapy*, 2015, Vol. 7, no. 4, pp. 441-453.

16. Waite J.C., Skokos D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Int. J. Inflamm.*, 2012, Vol. 2012, pp. 232-242.

17. Wang H.W., Joise J.A. Alternative activation of tumor-associated macrophages by IL-4. *Cell Cycle*, 2010, Vol. 9, no. 24, pp. 4824-4835.

18. Wang L., Yi T., Kortylewski M., Pardoll D. M., Zeng D., Yu H. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 7, pp. 1457-1464.

Авторы:

Коваленко Л.П. — д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Журиков Р.В. — младший научный сотрудник отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Вальдман Е.А. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Никитин С.В. — к.х.н., старший научный сотрудник отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Authors:

Kovalenko L.P., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Drug Toxicology Department, V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Zhurikov R.V., Junior Research Associate, Drug Toxicology Department, V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Valdman E.A., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Psychopharmacology, V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Nikitin S.V., PhD (Chemistry), Senior Research Associate, Medicinal Chemistry Department, V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Поступила 16.05.2023

Отправлена на доработку 26.06.2023

Принята к печати 04.10.2023

Received 16.05.2023

Revision received 26.06.2023

Accepted 04.10.2023