

АКТИВНОСТЬ ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ СТРЕССЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ДЕРИНАТ

Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е.,
Козинец И.А., Корнева Е.А.

ГУ Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, отдел общей патологии и патофизиологии, Санкт-Петербург

Резюме. Проведено исследование изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток (перитонеальных макрофагов, лимфоцитов и естественных клеток-киллеров селезенки), концентрации глюкокортикоидных гормонов и тестостерона в крови крыс, подвергнутых действию холодового стресса в различных режимах, а также определение корректирующего действия препарата деринат на эти показатели активности защитных функций организма. Установлено, что изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток зависят от интенсивности стрессорного воздействия, в то время как изменение уровня гормонов в крови не зависит от него: на обеих моделях стресса показано повышение уровня кортикостерона и снижение концентрации тестостерона в крови крыс. Впервые установлено протективное действие дерината при стрессе, проявляющееся в предотвращении стресс-обусловленного снижения концентрации тестостерона в крови. В работе продемонстрированы не только иммуномодулирующие эффекты дерината при стрессе, но также его нормализующее действие на стресс-индуцированные изменения активности иммунокомпетентных клеток. Полученные результаты позволяют заключить, что стратегия нивелирования изменений функциональной активности клеток иммунной системы при стрессе может быть основана в том числе и на использовании препаратов нативной ДНК.

Ключевые слова: деринат, иммунокомпетентные клетки, гормоны, стресс.

Rybakina E.G., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Kozinec I.A., Korneva E.A.

ACTIVITY OF HOST DEFENSE FUNCTIONS IN STRESS CONDITIONS AND THEIR CORRECTION BY THE DERINAT DRUG

Abstract. Studies in altered functional activity of immunocompetent cells (peritoneal macrophages, lymphocytes and natural killer cells of the spleen), as well as concentrations of glucocorticoid hormones and testosterone were performed in peripheral blood of rats, subjected to cold stress at different regimens. Moreover, a corrective effect of Derinat drug upon the mentioned indices of host defense functions was evaluated. The changes in functional activity of immunocompetent cells were found to be dependent on intensity of stress application, whereas alterations in blood hormone level did not depend on these conditions, i.e., application of both stress models revealed increased corticosterone concentrations and reduced testosterone levels in rat blood. A novel protective effect of Derinat under stress conditions was shown which manifested as a prevention of stress-induced testosterone decrease in blood. In present study, we have demonstrated both immunomodulatory effects and normalizing action of Derinat upon changed activities of immunocompetent cells induced by stress factors. The results obtained allow us to conclude that the strategy of correcting altered functional activity of immune system cells may include, e.g., application of native DNA preparations. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 4-5, pp 431-438)

Адрес для переписки:

197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12,
ГУ НИИЭМ РАМН.

Тел.: +7 (812) 234-15-83.

Факс: +7 (812) 234-94-93.

E-mail: vrybakin@mail.ru

Потенциал защитных функций организма, обеспечивающихся участием механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, в значительной степени определяется уровнем активности клеток иммунной системы. Анализ функциональных резервов иммунокомпетентных клеток в совокупности с други-

ми показателями активности защитных функций, таких как активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной (ГГАС) и гипоталамо-гипофизарно-гонадальной (ГГГС) систем организма позволяет раскрыть механизмы их нарушений при различных дестабилизирующих воздействиях.

Решающим для функционирования иммунной системы является свойство IL-1 β усиливать пролиферацию лимфоцитов, вызванную лектинами, а также уровень цитотоксической активности НК-клеток [2, 5, 6]. Важная характеристика активности защитных функций – интенсивность продукции мононуклеарными фагоцитами лимфоцит-активирующих факторов (LAF), комплексного показателя, компонентами которого являются цитокины IL-1, IL-6 и TNF α [5, 6, 11]. Использование совокупности этих показателей способствует выявлению тех звеньев в системе иммунитета, изменения которых отражают тяжесть течения патологического процесса у больных и имеют диагностическое и прогностическое значение.

Одним из потенциальных корректоров нарушенных защитных функций организма является лекарственный препарат деринат (АО ФП «Техномедсервис», Москва), представляющий собой натриевую соль нативной дНК с молекулярной массой 270-500 kDa. Деринат, получаемый из молок лососевых или осетровых рыб, является уникальным полимерным иммуномодулятором, обладающим также радиопротекторной, противовирусной, регенеративной активностью [3, 4].

По современным представлениям, деринат, введенный в организм, проникает в клетки путем пиноцитоза с последующим процессингом и расщеплением до нуклеотидов, которые после выделения во внеклеточную среду связываются с пуриnergическими P2 рецепторами, представленными семействами P2X и P2Y рецепторов и экспрессирующимися практически на всех клетках организма [9, 15]. В настоящее время нуклеотиды, помимо их классических характеристик носителей генетической информации и участников энергетического обмена, рассматриваются как семейство сигнальных молекул, играющих важную роль в регуляции иммунитета [12], что определяет широкие перспективы терапевтического использования препарата деринат для коррекции нарушенных функций иммунной системы и, следовательно, необходимость углубленного изучения механизмов его действия. При этом наибольший интерес представляет изучение его эффектов не в норме, а при изменении степени активности функций иммунной системы.

Одной из наиболее адекватных моделей для таких исследований является эксперимен-

тальный стресс, который в зависимости от природы и интенсивности может вызывать стимуляцию или подавление иммунного ответа [2, 5, 6, 7, 13]. В качестве показателей стрессорной реакции рационально использовать изменение концентраций в крови кортикостерона и тестостерона – гормонов, отражающих активность ГГАС и ГГГС, соответственно.

Целью работы явилось исследование изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток (перитонеальных макрофагов, лимфоцитов, НК-клеток селезенки), концентрации глюкокортикоидных гормонов и тестостерона в крови крыс, подвергнутых действию холодового стресса в различных режимах, а также определение возможного корректирующего действия препарата деринат на эти показатели активности защитных функций организма.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 108 крысах-самцах Wistar массой 200-220 г до введения в эксперимент животных в течение 5-ти дней приучали к экспериментальной обстановке. Деринат, растворенный в 0,15 М NaCl, вводили животным однократно, внутривентриально (в/вр) в дозах 10 или 50 мг/кг массы.

В работе использованы следующие модели экспериментального стресса:

– холодовой стресс – охлаждение крыс в индивидуальных металлических контейнерах в течение 10 мин при -20°C ;

– комбинированный стресс – охлаждение животных, фиксированных на спине за конечности, в течение 30 мин при -20°C .

Экспериментальные группы животных:

1) Интактные животные, находящиеся в условиях стандартного содержания в клетках вивария.

2) Контрольные животные, которым в/вр вводили раствор 0,15 М NaCl.

3) Животные, которым в/вр вводили деринат в экспериментальных дозах.

4) Животные, подвергнутые стрессорному воздействию через 20 мин после однократной в/вр инъекции раствора 0,15 М NaCl.

5) Животные, подвергнутые стрессорному воздействию через 20 мин после однократной в/вр инъекции дерината в экспериментальных дозах.

Для оценки цитотоксической активности НК-клеток селезенку извлекали через 1 и 24 ч после аппликации стресса или введения дерината. В качестве мишеней для НК-клеток селезенки использовали клетки эритромиелолейкоза человека К-562 (Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург), которые метили ^3H -уридином (В/О «Изотоп», Россия). Суспензии НК-клеток-эффекторов и клеток-мишеней инкубировали

ли в течение 20 ч в CO₂-инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и 100% влажности. Реакцию между этими клетками учитывали по уровню ³H-уридина в нелизированных клетках-мишенях. Цитотоксическую активность НК-клеток селезенки в % рассчитывали по формуле:

Специфическая цитотоксичность = (1 – [среднее число импульсов (с.р.т.) в тест-ячейке / среднее число импульсов (с.р.т.) в контроле]) × 100.

Для определения интенсивности реакции бласттрансформации спленоцитов (РБТС) суспензию спленоцитов культивировали в течение 72 ч в CO₂-инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и 100% влажности, с добавлением ConA (Sigma, 0,75 мкг/мл) и рекомбинантного IL-1β (Institute for Drug Research, Будапешт, Венгрия) со специфической активностью 1,0 × 10⁷ ед/мг белка в дозе 250 нг/мл. Оценку включения ³H-тимидина (ГИПХ, Санкт-Петербург), внесенного в суспензию в дозе 5 мкКи/мл, в ДНК делящихся клеток проводили на β-счетчике («Beckman», США).

Для активации резидентных перитонеальных макрофагов и индукции образования ими LAF использовали LPS *E. coli* («Sigma») в концентрации 200 мкг/мл. Лимфоцит-активирующие свойства инкубатов культивируемых макрофагов оценивали по их комитогенному действию на пролиферацию тимоцитов, стимулированных ConA в субоптимальной дозе 0,75 мкг/мл [16]. За единицу активности LAF принималась такая его концентрация (в мл), которая вызывала усиление пролиферации тимоцитов, равное 50% от значения ее максимальной стимуляции при действии ConA.

Концентрацию кортикостерона в сыворотке крови крыс определяли радиоиммунологическим

методом [1], тестостерона – иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «Хема-Медика» (Москва).

Статистическая обработка результатов проведена по критерию t Стьюдента.

Результаты

Уровень кортикостерона и тестостерона в сыворотке периферической крови крыс после стрессорных воздействий и введения дерината

Через 1 ч после аппликации кратковременного 10-минутного холодого стресса в крови крыс наблюдалось увеличение концентрации кортикостерона и снижение уровня тестостерона по сравнению с этими показателями у нестрессированных животных (табл. 1). Более интенсивное и длительное комбинированное 30-минутное воздействие также приводило к повышению уровня кортикостерона в крови через 1 ч с последующим возвращением к нормальным значениям через 24 ч и снижению концентрации тестостерона во все сроки наблюдения (табл. 1). Полученные данные демонстрируют развертывание стрессорной реакции у животных при обоих видах воздействия.

Введение дерината нестрессированным крысам в дозе 10 мг/кг массы вызывало повышение концентрации кортикостерона и тестостерона через 1 ч, а кортикостерона также и через 24 ч после введения препарата по сравнению с этими показателями у контрольных животных, которым вводили раствор 0,15 М NaCl (табл. 1).

У животных, которым до аппликации как 10-минутного холодого, так и 30-минутного комбинированного стресса вводили деринат, не наблюдались изменения концентрации корти-

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ КОРТИКОСТЕРОНА И ТЕСТОСТЕРОНА В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕРИНАТА И АППЛИКАЦИИ ХОЛОДОГО СТРЕССА РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Группы животных	Кортикостерон, нг/мл			Тестостерон, нмоль/л		
	Сроки после введения дерината и аппликации стресса					
	0	1 час	24 часа	0 час	1 час	24 часа
1. Интактные	31±5			32±4		
2. Контрольные (введение 0,15 М NaCl)		42±4	39±6		14±4**	20±6
3. Деринат 10 мг/кг		91±10*	75±8*		39±8*	38±10
4. Деринат 50 мг/кг		44±5	41±6		17±6	12±4
5. Контроль + стресс 10 мин		140±7**	120±8		10±3**	30±6
6. Деринат 10 мг/кг + стресс 10 мин		190±12*	116±15		29±4*	68±10*
7. Деринат 50 мг/кг + стресс 10 мин		148±5	135±10		18±5	28±6
8. Контроль + стресс 30 мин		380±12**	44±6		19±3**	9±3
9. Деринат 10 мг/кг + стресс 30 мин		360±17	26±3		53±10*	43±8*
10. Деринат 50 мг/кг + стресс 30 мин		350±10	32±5		38±6*	39±8*

Примечания. * – p < 0,05 по сравнению с концентрацией гормонов у животных соответствующей контрольной группы;

** – p < 0,05 по сравнению с этим показателем у интактных животных.

костерона в крови по сравнению с тем же показателем у стрессированных животных, которым вводили 0,15 М NaCl (за исключением повышения уровня гормона через 1 ч после окончания 10-минутного холодого воздействия, которому предшествовало введение дерината в дозе 10 мг/кг массы) (табл. 1). В отличие от кортикостерона, концентрация тестостерона в крови крыс, подвергнутых обоим видам стрессорных воздействий, увеличивалась, если за 20 мин до аппликации стресса животным вводили деринат в дозах 10 мг/кг массы (при 10-минутном холодом воздействии), 10 и 50 мг/кг (при 30-минутном комбинированном воздействии) (табл. 1). Таким образом, введение дерината предотвращало стресс-индуцированное снижение концентрации тестостерона в крови животных, оказывая стресс-протективное действие.

Цитотоксическая активность НК-клеток селезенки крыс после стрессорных воздействий и введения дерината

Клетки селезенки интактных и контрольных животных оказывали цитотоксическое действие на клетки опухолевой линии К-562, которое было наиболее выражено при соотношении клетки-эффекторы : клетки-мишени = 25 : 1 (табл. 2). Введение дерината в дозах 10 и 50 мг/кг массы крысы не изменяло показатели цитотоксичности спленоцитов через 1 и 24 ч после введения препарата по сравнению с уровнем специфической активности клеток контрольных животных (табл. 2).

Использованные в работе виды экспериментального стресса по-разному изменяли цито-

токсичность спленоцитов крыс. Относительно мягкое, 10-минутное охлаждение животных без дополнительной их иммобилизации не изменяло цитотоксическую активность спленоцитов через 1 ч, но приводило к ее стимуляции через 24 ч после окончания воздействия (рис. 1А). Введение дерината в дозе 50 мг/кг массы за 20 мин до аппликации стресса не влияло на стресс-индуцированную цитотоксичность клеток селезенки, тогда как в дозе 10 мг/кг препятствовало ее увеличению через 24 ч после окончания стрессорного воздействия (рис. 1А).

Интенсивное 30-минутное комбинированное воздействие также не изменяло цитотоксическую активность спленоцитов, выделенных через 1 ч после окончания действия стресса, но приводило к ее угнетению через 24 ч (рис. 1Б). Введение дерината в дозах как 10, так и 50 мг/кг массы за 20 мин до этого воздействия предотвращало снижение цитотоксичности НК-клеток, восстанавливая ее до 90-123% от уровня активности клеток интактных животных (рис. 1Б). Таким образом, введение дерината оказывало выраженное протективное действие на функциональную активность НК-клеток селезенки, измененную в результате холодых стрессорных воздействий в различных режимах.

Пролиферативная активность спленоцитов крыс, стимулированных ConA и IL-1 β , после стрессорных воздействий и введения дерината

Введение дерината интактным и контрольным животным вызывало увеличение скорости включения ^3H -тимидина в ДНК делящихся спле-

ТАБЛИЦА 2. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРЫС WISTAR ЧЕРЕЗ 1 И 24 Ч ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕРИНАТА В ДОЗАХ 10 И 50 мг/кг МАССЫ

Группы животных	Специфическая активность НК-клеток, % (соотношение «эффектор : мишень» = 25 : 1)		Активность РБТС, с.р.м. нестимулированные лимфоциты при стимуляции ConA при стимуляции ConA и IL-1 β		Продукция LAF, относительные единицы без дополнительной стимуляции после стимуляции LPS	
	Время после введения 0,15 М NaCl или дерината					
	1 час	24 часа	1 час	24 часа	1 час	24 часа
Интактные	24,0 \pm 3,4		941 \pm 65 2441 \pm 235 7890 \pm 680		0,30 \pm 0,01 3,2 \pm 0,3	
Контрольные (введение 0,15 М NaCl)	26,0 \pm 5,1	23,0 \pm 6,3	1012 \pm 105 2641 \pm 315 8090 \pm 875	990 \pm 108 2710 \pm 440 8210 \pm 950	0,30 \pm 0,04 3,8 \pm 0,5	0,40 \pm 0,05 3,5 \pm 0,4
Деринат 10 мг/кг	28,1 \pm 6,4	29,0 \pm 4,9	1190 \pm 215 3106 \pm 405 8746 \pm 1020	1950 \pm 220* 3250 \pm 480 11 920 \pm 780*	0,20 \pm 0,03 3,9 \pm 0,6	0,40 \pm 0,03 4,2 \pm 0,5
Деринат 50 мг/кг	30,5 \pm 5,4	31,0 \pm 6,6	2245 \pm 306* 3750 \pm 555 11 205 \pm 996*	3143 \pm 385* 4210 \pm 510* 12 940 \pm 990*	0,50 \pm 0,05 4,2 \pm 0,6	0,70 \pm 0,04 6,3 \pm 0,6*

Примечания. * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями в контрольной группе животных.

ноцитов как в покоящейся культуре лимфоцитов (в дозе 50 мг/кг массы), так и в результате комитогенного действия IL-1β в присутствии ConA в субоптимальной дозе. Этот эффект действия препарата нарастал через 24 ч после его инъекции (табл. 2).

При изучении влияния 10-минутного холодого воздействия на пролиферативную активность спленоцитов крыс установлено, что такой вид стресса вызывает интенсификацию РБТС при инкубации клеток с ConA и IL-1β через 24 ч после окончания стрессорного воздействия по сравнению с уровнем этой реакции у контрольных животных (рис. 2А). Введение дерината в дозах 10 и 50 мг/кг массы за 20 мин до аппликации 30-минутного стресса через 24 ч не приводило к изменению интенсивности РБТС (рис. 2А).

В отличие от 10-минутного охлаждения, комбинированное 30-минутное воздействие на крыс через 24 ч после его окончания вызывало снижение уровня РБТС при инкубации клеток с ConA и IL-1β (рис. 2Б). Введение дерината до аппликации 30-минутного стресса через 24 ч после окончания воздействия восстанавливало, а в дозе 50 мг/кг даже увеличивало включение метки в лимфобласты при инкубации лимфоцитов без дополнительной активации, а также при стимуляции клеток ConA и IL-1β (рис. 2Б).

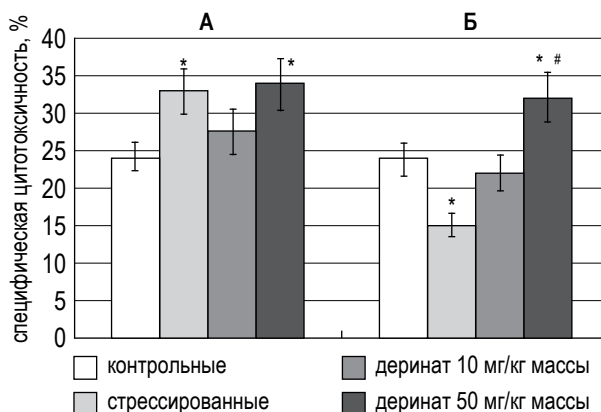


Рисунок 1. Цитотоксическая активность НК-клеток селезенки крыс Wistar через 24 ч после в/бр введения дерината в дозе 10 и 50 мг/кг массы и 10-минутного (А) и 30-минутного (Б) охлаждения

Примечания. * – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями у контрольных животных; # – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями у стрессированных животных.

Таким образом, введение дерината приводило к усилению реакции спленоцитов крыс, подвергнутых 30-минутному комбинированному воздействию, на комитогенное действие IL-1β и, следовательно, препятствовало стрессиндуцированному угнетению пролиферативной активности клеток.

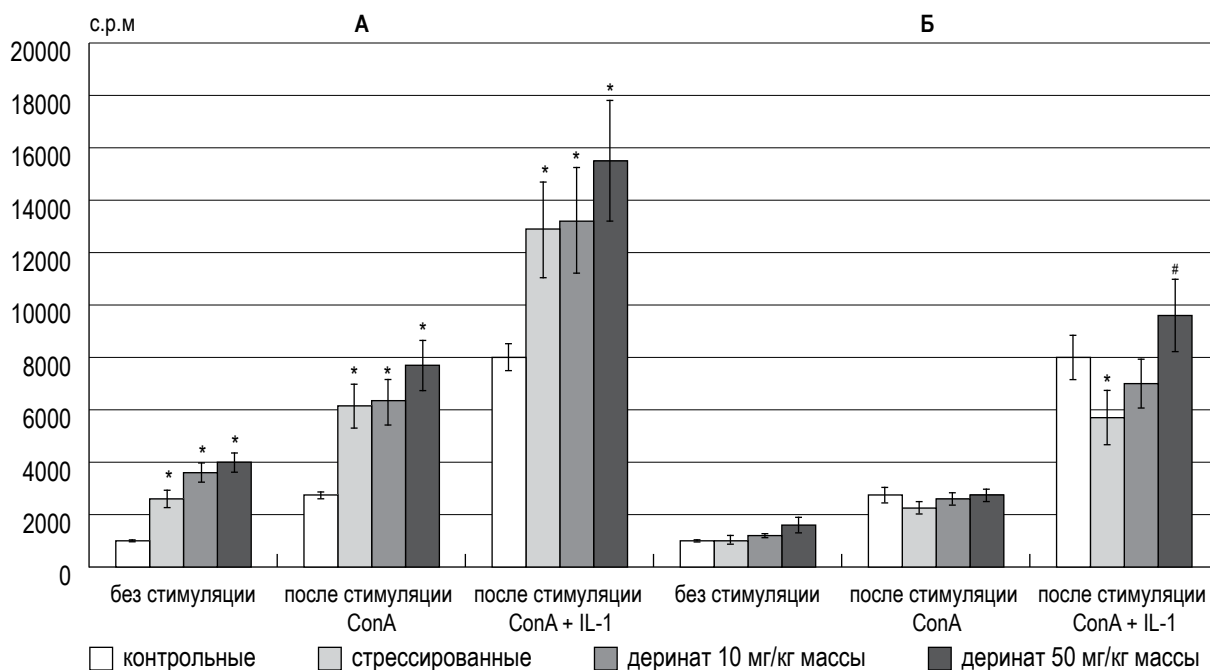


Рисунок 2. Реакция бласттрансформации спленоцитов крыс Wistar через 24 ч после 10-минутного (А) и 30-минутного (Б) охлаждения и введения дерината в дозах 10 и 50 мг/кг массы

Примечания. Группы животных обозначены так же, как на рисунке 1.

* – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями у контрольных животных; # – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями у стрессированных животных.

Продукция LAF перитонеальными макрофагами крыс после стрессорных воздействий и введения дерината

Резидентные перитонеальные макрофаги крыс продуцировали LAF только после стимуляции LPS. Введение дерината в обеих использованных дозах не стимулировало продукцию LAF макрофагами без дополнительной активации клеток *in vitro* и после их стимуляции LPS, за исключением увеличения продукции LAF стимулированными LPS клетками через 24 ч после инъекции препарата в дозе 50 мг/кг массы (табл. 2).

Показано, что в отличие от клеток контрольных животных, макрофаги стрессированных крыс через 1 и 24 ч после прекращения аппликации как 10-минутного, так и 30-минутного стресса продуцируют LAF без дополнительной стимуляции. Стимуляция LPS макрофагов, полученных от животных через 1 и 24 ч после окончания 10-минутного холодового воздействия, вызывала увеличение продукции ими LAF, а после аппликации 30-минутного стресса приводила к снижению его продукции по сравнению с реакцией клеток контрольных животных (рис. 3).

Деринат, введенный животным в дозе 10 мг/кг массы, не вызывал изменения стресс-индуцированной продукции LAF макрофагами через 1 ч после аппликации обоих видов стресса, но через 24 ч предотвращал эти изменения без дополнительной активации клеток *in vitro*, а для макро-

фагов животных, подвергнутых 30-минутному стрессорному воздействию – и после их стимуляции LPS (рис. 3). Необходимо подчеркнуть, что действие дерината в этих условиях направлено на снижение повышенной в условиях стресса продукции LAF макрофагами, дополнительно не стимулированными *in vitro* и, наоборот, повышение сниженной LPS-стимулированной продукции LAF, то есть на нормализацию ее стресс-индуцированных изменений. При введении дерината в дозе 50 мг/кг массы такая закономерность наблюдалась только для стимулированной LPS продукции LAF макрофагами животных, подвергнутых 30-минутному стрессорному воздействию (рис. 3Б).

Таким образом, введение дерината в дозе 50 мг/кг массы вызывает повышение чувствительности мононуклеарных фагоцитов нестрессированных животных к стимулирующему действию LPS *in vitro*, а в дозе 10 мг/кг оказывает нормализующее действие на продукцию LAF макрофагами при стрессе.

Обсуждение

Результаты исследований позволяют заключить, что стресс-обусловленные изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток зависят от интенсивности стрессорного воздействия: 10-минутное охлаждение крыс

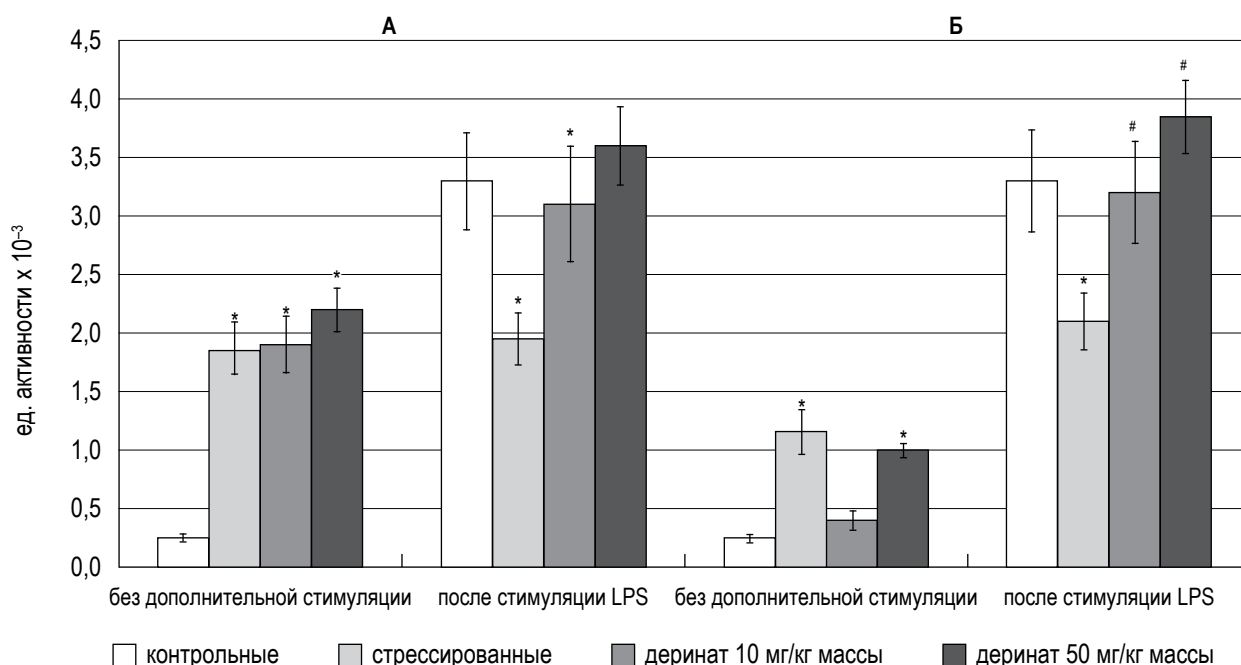


Рисунок 3. Продукция LAF перитонеальными макрофагами крыс Wistar после введения дерината в дозах 10 и 50 мг/кг массы через 1 ч (А) и 24 ч (Б) после 30-минутного охлаждения

Примечания. Группы животных обозначены так же, как на рисунке 1.

* – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями у контрольных животных; # – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями у стрессированных животных.

приводит к стимуляции цитотоксичности и пролиферативной активности спленоцитов в ответ на комитогенное действие IL-1 β , а также LPS-индуцированной продукции LAF, а 30-минутное холодное воздействие в сочетании с иммобилизацией животных вызывает снижение этих показателей. Изменение уровня гормонов в крови, наоборот, не зависит от использованного вида стрессорного воздействия: на обеих моделях стресса показано повышение уровня кортикостерона и снижение концентрации тестостерона в крови. Полученные результаты соответствуют данным литературы о разнонаправленном, контрфазном характере изменения содержания этих гормонов в крови при стрессе, которое реализуется на уровне гипофиза и имеет адаптивное значение [8, 10, 14].

Введение препарата деринат нестрессированным животным в дозе 10 мг/кг массы вызывает активацию как ГГКС, так и ГГС. При аппликации стресса на фоне введения дерината впервые установлено его стресс-протективное действие, проявляющееся в предотвращении снижения концентрации тестостерона в крови.

Кратковременное холодное стрессорное воздействие приводит к увеличению цитотоксической активности НК-клеток селезенки; которая после введения дерината в дозе 10 мг/кг снижается практически до нормы, но не до глубокой депрессии системы. Жесткое комбинированное воздействие вызывает падение цитотоксичности этих клеток; после введения дерината в обеих использованных дозах она восстанавливается практически до нормальных значений. Введение дерината также препятствует стресс-индуцированному угнетению пролиферативной активности спленоцитов, вызывая нормализацию реакции клеток на комитогенное действие IL-1 β . В работе показано протективное действие дерината и на функциональную активность перитонеальных макрофагов, оцениваемую по интенсивности продукции ими LAF, которая была нарушена в результате обоих видов стрессорных воздействий.

Результаты исследования влияния дерината на изменение функциональной активности иммунокомпетентных клеток при стрессе в совокупности с данными о протективном действии дерината на изменение содержания тестостерона в крови животных позволяют заключить, что этот препарат обладает стресс-протективным действием в отношении активности ряда защитных функций организма. Необходимо подчеркнуть, что в работе продемонстрированы не только иммуномодулирующие эффекты дерината, как это было показано ранее [3, 4], но также и его нормализующее действие на стресс-индуцированные

изменения активности иммунокомпетентных клеток. Полученные экспериментальные данные согласуются с результатами клинических наблюдений, в которых показано корригирующее влияние дерината при нарушениях, обусловленных как ослаблением функций иммунной системы, так и избыточной их активностью [4], и раскрывают некоторые механизмы терапевтического действия препарата при лечении широкого спектра заболеваний. Полученные результаты позволяют заключить, что стратегия нивелирования изменений функциональной активности клеток иммунной системы при стрессе может быть основана, в том числе, и на использовании препарата нативной дНК.

Работа поддержана грантом РФФИ № 06-04-48609.

Список литературы

1. Гончаров Н.П., Воронцов В.И., Кацян Г.В., Антоничев А.В., Бутнев В.Ю. Изучение гормональной функции надпочечников и половых желез в опытах на обезьянах // Вестн. АМН СССР. — 1977. — Т. 8. — С. 13-20.
2. Гумен А.В., Шанин С.Н., Козинец И.А., Малинин В.В., Рыбакина Е.Г. Цитотоксическая активность натуральных киллерных клеток селезенки крыс при стрессе и ее коррекция короткими иммуномодулирующими пептидами // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 37-41.
3. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.
4. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. — М.: Научная книга, 2005. — 213 с.
5. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г. Интерлейкин 1 в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, № 3. — С. 292-302.
6. Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А. Физиологическая роль интерлейкина 1 в механизмах развития стрессорной реакции // Медицинский академический журнал. — 2002. — Т. 2, № 2. — С. 4-17.
7. Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем // Вестник РАМН. — 2005. — № 7. — С. 3-8.
8. Чирков А.М., Чиркова С.К., Старцев В.Г. Эмоциональный стресс у обезьян. — Л.: Наука, 1987. — 165 с.
9. Abbracchio M.P., Boeynaems J.M., Barnard E.A., Boyer J.L., Kennedy C., Miras-Portugal M.T., King B.F., Gachet C., Jacobson K.A., Wiseman G.A., Burnstock G. Characterization of the UDP-glucose receptor (re-named here the P2Y14

receptor) adds diversity to the P2Y receptor family // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2003. – Vol. 24, N 2. – P. 52-55.

10. Braude S., Tang-Martinez Z., Taylor G.T. Stress, testosterone and immunoredistribution hypothesis // *Behavioral Ecology.* – 1999. – Vol. 10, N 3. – P. 345-350.

11. Dinarello C.A. Interleukin 1: a proinflammatory cytokine // *Inflammation: Basic principles and clinical correlates* / Ed. by J.I. Gallin, R. Snyderman. – 3rd ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – P. 443-461.

12. Inscho E.W. Renal microvascular effects of P2 receptor stimulation // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2001. – Vol. 28. – P. 332-339.

13. Lauc G., Dabelic S., Dumic J., Flogel M. Stressin and natural killer cell activity in professional soldiers // *Stress of life from molecules to man* / Ed.

by P. Csermely – *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 851. – P. 526-530.

14. Macho L., Rovensky J., Kvetnansky R., Radikova Z., Fickova M., Zorad S. Hormone response to stress in rat strains of different susceptibility to immunologic challenge // *Endocr. Regul.* – 2008. – Vol. 42, N 1. – P. 23-28.

15. North R.A. Molecular physiology of P2X receptors // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P. 1013-1067.

16. Rosenwasser L.J., Dinarello C.A. Ability of human leukocytic pyrogen to enhance phytohemagglutinin induced murine thymocyte proliferation // *Cell Immunol.* – 1981. – Vol. 63, N 1. – P. 134-142.

поступила в редакцию 22.04.2008

принята к печати 30.04.2008