



УДК 615.276:612.017

О. М. Поета, В. Й. Мамчур

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВИСОКОСЕЛЕКТИВНИХ ІНГІБІТОРІВ ЦОГ-2 НА СПЕЦИФІЧНИЙ ТА ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ

Дніпропетровська державна медична академія

В останнє десятиріччя у клінічну практику увійшла нова група нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) — коксиби, найрозповсюдженішими представниками яких на фармацевтичному ринку України є целекоксиб і рофєкоксиб [2; 13]. Відкриття та впровадження в клінічну практику коксибів стало відображенням привабливої ідеї вибіркового пригнічення ізоформи циклооксигенази другого типу (ЦОГ-2) і прицільного гальмування синтезу простагландинів (ПГ) в осередку запалення з мінімізацією побічних ефектів, пов'язаних з інгібуванням ЦОГ-1 [8].

У клінічній практиці коксиби застосовують як для лікування ревматичних захворювань, так і для тривалої протизапальної терапії за неревматичними показаннями [11; 13]. Останнім часом з'являються дані щодо теоретичного обґрунтування застосування інгібіторів ЦОГ-2 для профілактики розвитку та прогресування онкологічних захворювань. Пухлинні клітини активно експресують ЦОГ-2, а ПГ, які синтезуються завдяки цьому ферменту, відіграють важливу роль на всіх етапах онкогенезу [10; 11]. Крім того, коксиби мають певний потенціал у кардіології щодо пригні-

чення «запального» компонента атеросклеротичного ураження судин [9].

Однак створення високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 не повністю розв'язує проблему безпечності застосування НПЗЗ, оскільки на зміну класичним побічним ефектам приходять нові, ще достатньо не вивчені, але не менш небезпечні [1; 8].

Протягом останніх років у багатьох препаратів із групи НПЗЗ виявлені імунотропні ефекти, схожі з ефектами глюкокортикостероїдів. Деякі НПЗЗ здатні пригнічувати продукцію цитокінів імунокомпетентними клітинами. Тим же часом описана стимуляція синтезу інтерлейкіну-1 під впливом НПЗЗ, яка може бути результатом інгібування продукції простагландина Е — антагоніста інтерлейкіну-1. До того ж, деякі НПЗЗ виявили здатність індукувати експресію генів апоптозу або транскрипцію білків теплового шоку (HSP-1), який захищає клітини від цитотоксичної дії [7]. Існує думка, що високоселективні інгібітори ЦОГ-2, пригнічуючи синтез ПГЕ₂, сприяють підвищенню Т-клітинної активності [12]. Результати вивчення імунотропних ефектів НПЗЗ вельми суперечливі, однак накопичення таких результатів не ви-

ключає можливості пошуку імуномодуючих властивостей у препаратів цієї групи [7].

У зв'язку з цим, **метою** нашого дослідження стало вивчення впливу високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 на гуморальний та специфічний імунітет як відносно нової, найбільш сучасної та перспективної групи НПЗЗ.

Матеріали та методи дослідження

В експериментах були використані білі нелінійні статевозрілі миші-самці масою 18–22 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію ДДМА. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково протягом 10 днів у дозах з розрахунку [6] і згідно з даними літератури [3; 5], які для целекоксибу становили 26; 50 і 130 мг/кг, а для рофєкоксибу — 3 і 15 мг/кг. Значимо, що доза 6 мг/кг для рофєкоксибу є подвійною терапевтичною і обрана нами для відображення повної картини дозозалежного впливу вказаного засобу на гуморальний та специфічний імунітет. Контрольним групам тварин внутрішньошлунково вводили дистильовану воду (по 0,2 мл на мишу).

Проведені нами дослідження включали визначення впли-



ву препаратів на масу, клітинність лімфоїдних органів і лейкоцитарний профіль крові, які є показниками специфічного імунітету. Тварин усипляли парами ефіру, кров брали з орбітального синуса. Аналізуючи лейкоцитарний профіль крові експериментальних тварин, підраховували загальну кількість лейкоцитів у камері Горяєва та лейкоцитарну формулу у відносному (процентному — лейкограма) вираженні. Зважували тимус і селезінку та визначали коефіцієнт маси лімфоїдних органів і концентрацію мононуклеарних клітин [6].

Для визначення кількості антитілоутворювальних клітин (АУК) селезінки [6], що є показником рівня гуморальної імунної відповіді, на 5-ту добу експерименту мишей імунізували стандартною дозою антигену ($2 \cdot 10^8$ еритроцитів барана на мишу, суспендованих у 0,2 мл фізіологічного розчину, внутрішньоочеревинно). Результати подавали у вигляді відносної кількості АУК селезінки або абсолютної кількості АУК у перерахунку на загальну кількість клітин в органі. Також у сироватці крові імунізованих тварин визначали титри гемаглютининів і гемолізінів [6], результати реакцій виражали титром антитіл.

Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою

методів параметричної статистики (t-критерій Стьюдента) [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів проведених нами досліджень показав, що введення трьох рівнів доз високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 викликало достовірні зміни більшості досліджуваних показників специфічного та гуморального імунітету порівняно з контрольними тваринами. Під впливом целекоксибу у дозах 50 і 130 мг/кг відбувалося зменшення маси селезінки на 11,8 % ($P < 0,05$) та 19 % ($P < 0,05$), а також кількості лімфоїдних клітин у селезінці на 17,7 % ($P < 0,05$) і 23 % ($P < 0,05$) відповідно. Введення рофекоксибу викликало протилежний ефект впливу на показники маси та клітинності лімфоїдних органів у білих нелінійних мишей. Так, у дозі 3 мг/кг рофекоксиб сприяв збільшенню маси селезінки на 13,3 % ($P < 0,05$) і клітинності на 17,8 % ($P < 0,05$), за умов застосування рофекоксибу у дозі 6 мг/кг підвищення цих показників досягло 16,4 % ($P < 0,05$) і 20,9 % ($P < 0,05$) (табл. 1).

Вивчення впливу целекоксибу і рофекоксибу на рівень первинної імунної відповіді на еритроцити барана у білих нелінійних мишей виявило різноспря-

мовані зміни кількості АУК селезінки (табл. 2). Під впливом целекоксибу у дозах 26; 50 і 130 мг/кг кількість АУК селезінки знижувалася на 25 % ($P < 0,05$), 27,1 % ($P < 0,05$) і 30,9 % ($P < 0,05$) відповідно. Рофекоксиб, селективність інгібування ЦОГ-2 якого на два порядки вища, ніж у целекоксибу, навпаки, викликав підвищення кількості АУК селезінки на 17 % ($P < 0,05$) у дозі 3 мг/кг і 25,3 % ($P < 0,05$) у дозі 6 мг/кг. Застосування рофекоксибу у дозі 15 мг/кг не викликало вірогідних змін кількості АУК селезінки (табл. 3).

Оцінка впливу високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 на абсолютну кількість лейкоцитів периферичної крові та показники лейкоцитарної формули крові у білих нелінійних мишей виявила зміни співвідношення кількості лімфоцитів і нейтрофілів крові та підвищення абсолютної кількості лейкоцитів. Целекоксиб у дозі 26 мг/кг викликав підвищення абсолютної кількості лейкоцитів крові у білих нелінійних мишей на 9,8 % ($P < 0,05$), а в дозі 50 мг/кг — на 13,6 % ($P < 0,05$). Застосування рофекоксибу призвело до вірогідно значущого збільшення абсолютної кількості лейкоцитів периферичної крові на 11,3 % лише у дозі 6 мг/кг. Десятиденне введення целекоксибу у дозі 26 мг/кг сприяло підвищенню

Таблиця 1

Дозозалежний вплив високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 на показники маси та клітинності лімфоїдних органів у білих нелінійних мишей

Показник	Маса тимуса, мг	Відносна маса тимуса, у. о.	Кількість лімфоїдних клітин у тимусі, $\times 10^6$	Маса селезінки, мг	Відносна маса селезінки, у. о.	Кількість лімфоїдних клітин у селезінці, $\times 10^6$
Целекоксиб, мг/кг						
Контроль, n=9	40,4 \pm 2,7	1,9 \pm 0,1	122,8 \pm 7,9	220,5 \pm 6,2	8,7 \pm 0,8	210,8 \pm 7,1
26, n=10	38,9 \pm 1,9	1,8 \pm 0,2	109,4 \pm 6,0	203,5 \pm 6,8	7,2 \pm 0,6	184,5 \pm 9,5
50, n=10	37,5 \pm 0,9	1,8 \pm 0,1	109,5 \pm 4,2	194,4 \pm 7,8*	7,4 \pm 0,3	173,5 \pm 5,5*
130, n=9	36,6 \pm 1,7	1,7 \pm 0,1	105,6 \pm 7,4	177,9 \pm 9,9*	6,5 \pm 0,9*	162,3 \pm 8,9*
Рофекоксиб, мг/кг						
Контроль, n=10	39,8 \pm 1,5	1,9 \pm 0,1	118,1 \pm 6,9	215,0 \pm 6,0	8,4 \pm 0,5	200,1 \pm 5,9
3, n=10	40,1 \pm 1,8	1,9 \pm 0,1	124,1 \pm 3,8	243,5 \pm 9,5*	10,6 \pm 0,6*	235,8 \pm 4,4*
6, n=10	41,9 \pm 1,9	1,8 \pm 0,2	125,1 \pm 3,2	250,3 \pm 7,6*	10,3 \pm 0,4*	241,9 \pm 3,6*
15, n=9	38,1 \pm 1,3	1,8 \pm 0,1	116,0 \pm 4,5	231,3 \pm 5,5	10,0 \pm 0,5	218,3 \pm 6,4

Примітка. У табл. 1–4: * — $P < 0,05$ вірогідно порівняно з показниками контрольної групи.



відносної кількості лімфоцитів периферичної крові на 8,6 % ($P < 0,05$) і зниженню відносної кількості нейтрофілів на 27,5 % ($P < 0,05$). Застосування целекоксибу у дозі 50 мг/кг викликало наближення показників відносної кількості нейтрофілів

і лімфоцитів периферичної крові до показників контрольної групи тварин і мало характер тенденції. Введення целекоксибу у дозі 130 мг/кг привело до підвищення відносної кількості нейтрофілів периферичної крові на 26,9 % ($P < 0,05$) та зниження відносної кількості лімфоцитів на 10,2 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Застосування рофекоксибу у дозах 6 і 15 мг/кг сприяло вірогідно значущому зменшенню відносної кількості лімфоцитів периферичної крові на 11,4 і 15,3 % та підвищенню відносної кількості нейтрофілів периферичної крові на 33,5 і 43,7 % (табл. 4).

чих властивостей у цього препарату.

2. Целекоксиб, на відміну від рофекоксибу, сприяє дозозалежному зменшенню показників маси та клітинності лімфоїдних органів у білих нелінійних мишей.

3. Целекоксиб у разовій ефективній дозі викликає зсув лейкоцитарної формули крові на користь лімфоцитів, а у п'ятикратній терапевтичній дозі — на користь нейтрофілів. Дозовий діапазон рофекоксибу зумовлює зсув лейкоцитарної формули крові на користь нейтрофілів.

4. Таким чином, зі збільшенням селективності коксибів змінюється характер їх впливу на специфічний та гуморальний імунітет — підвищення селективності сприяє появі імуномодуючої активності у препаратів даної групи НПЗЗ.

Таблиця 2

Дозозалежний вплив високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 на кількість антитілоутворювальних клітин у селезінці білих нелінійних мишей

Препарат	Доза	%
Целекоксиб, мг/кг	0 (контроль)	0
	26	-25*
	50	-27,1*
	130	-30,9*
Рофекоксиб, мг/кг	0 (контроль)	0
	3	+17*
	6	+25,3*
	15	+11,1

Висновки

1. Рофекоксиб, на відміну від целекоксибу, викликає підвищення рівня гуморальної імунної відповіді, що свідчить про наявність імуномодую-

Таблиця 3

Показники стану імунної відповіді у білих нелінійних мишей під впливом високоселективних інгібіторів ЦОГ-2

Показник	Целекоксиб, мг/кг				Рофекоксиб, мг/кг			
	Контроль, n=10	26, n=9	50, n=10	130, n=9	Контроль, n=10	3, n=9	6, n=9	15, n=8
Кількість лімфоїдних клітин у селезінці, $\times 10^6$	195,3 \pm 21,5	149,6 \pm 2,6*	145,0 \pm 11,9*	141,8 \pm 5,2*	210,3 \pm 8,0	235,0 \pm 18,2*	261,3 \pm 21,6*	248,4 \pm 21,5
Концентрація АУК у селезінці, $\times 10^6$	275,7 \pm 30,6	334,7 \pm 5,9	356,7 \pm 24,1*	355,2 \pm 12,7*	239,9 \pm 9,2	214,5 \pm 7,9*	200,8 \pm 19,2	212,2 \pm 20,8
Кількість АУК у селезінці, $\times 10^3$	120,0 \pm 5,6	90,0 \pm 3,0*	87,5 \pm 3,4*	82,9 \pm 3,7*	123,8 \pm 6,6	144,9 \pm 6,7*	152,9 \pm 8,3*	137,6 \pm 9,9
Титр гемолізинів, log2	8,4 \pm 0,4	7,5 \pm 0,2	7,3 \pm 0,2	7,1 \pm 0,3*	8,3 \pm 0,3	8,6 \pm 0,3	8,4 \pm 0,3	8,4 \pm 0,4
Титр гемаглютининів, log2	8,0 \pm 0,3	7,4 \pm 0,2	7,2 \pm 0,3	7,1 \pm 0,3	7,1 \pm 0,4	7,2 \pm 0,4	7,3 \pm 0,4	6,9 \pm 0,4

Таблиця 4

Абсолютна кількість у крові лейкоцитів і відносна кількість у крові нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів та еозинофілів у білих нелінійних мишей при введенні коксибів

Показник	Целекоксиб, мг/кг				Рофекоксиб, мг/кг			
	Контроль, n=9	26, n=10	50, n=10	130, n=9	Контроль, n=10	3, n=10	6, n=10	15, n=9
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9$ /л	7,4 \pm 0,2	8,3 \pm 0,3*	8,4 \pm 0,3*	6,9 \pm 0,3	7,4 \pm 0,3	7,8 \pm 0,3	8,3 \pm 0,3*	8,0 \pm 0,9
Нейтрофіли, %	24,1 \pm 1,6	17,5 \pm 1,5*	21,8 \pm 3,5	30,6 \pm 2,2*	20,9 \pm 2,5	24,3 \pm 2,8	27,9 \pm 1,9*	30,0 \pm 2,6*
Лімфоцити, %	72,6 \pm 2,1	78,9 \pm 1,7*	74,3 \pm 3,8	65,3 \pm 2,2*	76,9 \pm 2,4	72,0 \pm 2,4	68,1 \pm 2,2*	65,1 \pm 2,3*
Моноцити, %	1,3 \pm 0,3	1,5 \pm 0,3	1,6 \pm 0,3	1,9 \pm 0,4	1,3 \pm 0,2	1,9 \pm 0,4	1,9 \pm 0,3	2,1 \pm 0,4
Еозинофіли, %	1,9 \pm 0,3	2,1 \pm 0,2	2,3 \pm 0,3	2,4 \pm 0,2	1,4 \pm 0,2	1,8 \pm 0,4	2,1 \pm 0,3	2,8 \pm 0,6*



ЛІТЕРАТУРА

1. Барсукова Е. Эффективность и безопасность современных НПВС / Е. Барсукова // Ежедневник «Аптека». — 2004. — № 46 (467). — С. 7.

2. Галя Л. О. Фармацевтичний ринок безрецептурних знеболювальних засобів в Україні, 2005 / Л. О. Галя, Д. С. Волох, Л. А. Бутко // Фармацевтичний журнал. — 2005. — № 3. — С. 17-21.

3. Зупанець І. До характеристики гастротоксичної дії нестероїдних протизапальних засобів — неселективних, селективних і специфічних інгібіторів ЦОГ-2 / І. Зупанець, Е. Андреева // Ліки України. — 2005. — № 2. — С. 113-114.

4. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel : практ. руководство / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2001. — 408 с.

5. Макаренко О. В. Фармакологічний аналіз антициклооксигеназної ак-

тивності нових неопіоїдних аналгетиків : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. В. Макаренко. — К., 2006. — 24 с.

6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. — К. : Авіценна, 2001. — 528 с.

7. Трещинский А. И. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике : практ. руководство / А. И. Трещинский, Л. В. Усенко, И. А. Зупанец. — К. : Морион, 2000. — 63 с.

8. Штрыголь С. Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов — селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С. Ю. Штрыголь // Провизор. — 2005. — № 2. — С. 37-42.

9. Pramo J. Cyclooxygenase-2: a new therapeutic target in atherosclerosis? / J. Pramo, O. Beloqui, J. Orbe

// Med. Clin. (Barc). — 2006. — Vol. 126 (20). — P. 782-786.

10. Cyclooxygenase-2 (COX-2) — Independent Anticarcinogenic Effects of Selective COX-2 Inhibitors / S. Grosch, T. Maier, S. Schiffmann, G. Geisslinger // J. N. Cancer Inst. — 2006. — Vol. 98 (11). — P. 736-747.

11. Harris R. Cyclooxygenase-2 (COX-2) and the inflammation of cancer / R. Harris // Subcell Biochem. — 2007. — Vol. 42. — P. 93-126.

12. Iniguez Miguel A. Induction of Cyclooxygenase-2 on Activated T Lymphocytes: Regulation of T Cell by Cyclooxygenase-2 Inhibitors / Miguel A. Iniguez, Carmen Punzon, Manuel Fresno // The Journal of Immunology. — 1999. — Vol. 163. — P. 111-119.

13. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. Steinmeyer // Arthritis Res. — 2000. — N 5. — P. 379-385.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

