

ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ БЕНФОТИАМИНОМ И РИБОКСИНОМ, ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Б. С. Утешев¹, Г. А. Лазарева², Л. Г. Прокопенко²

Фенилгидразин 80 мг/кг однократно в мышцу или многократно по 30 мкг/кг снижает активность мононуклеаров крови и иммунологическую реактивность организма. Бенфотиамин и рибоксин уменьшают выраженность указанных изменений иммунологических параметров при однократном введении фенилгидразина и не оказывают существенного влияния на иммунологические функции при многократном введении гемолитического яда.

Ключевые слова: бенфотиамин, рибоксин, иммуномодуляция, гемолитическая анемия

ВВЕДЕНИЕ

Значительную группу заболеваний крови составляют гемолитические анемии, возникающие вследствие генетически обусловленных дефектов гексокиназы, пируваткиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или поступления в организм ксенобиотиков, подавляющих активность этих ферментов [1]. При любых формах гемолитических анемий имеет место угнетение генерации макроэргических соединений, приводящее к нарушению структуры двойного фосфолипидного слоя мембраны и встроенных в них белков [17]. Эритроциты играют важную роль в регуляции функций иммунцитов, поэтому изменение структуры и архитектоники гликолипидных эпитопов внешней поверхности эритроцитарных мембран может быть одной из причин нарушения иммунорегуляторных процессов и возникновения иммунодефицита [13].

Стабильность структуры мембраны эритроцитов в значительной степени определяется интенсивностью гликолиза и пентозофосфатного пути катаболизма глюкозы в этих клетках [1]. Учитывая это, изучили влияние бенфотиамина и рибоксина на функционально-метаболическую активность мононуклеаров крови, иммунометаболическое состояние эритроцитов и иммунологическую реактивность при однократном и многократном поступлении в организм гемолитического яда фенилгидразина.

Выбор препаратов для иммунометаболической коррекции обусловлен особенностями их участия в энергетическом обмене клеток. Тиамин в форме тиаминдифосфата является кофактором одного из ключевых ферментов пентозофосфатного цикла – транскетолазы

[12], а активный компонент рибоксина инозин повышает активность лактатдегидрогеназы, способствующей гликолитической генерации АТФ [19].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах линии Вистар массой 180 – 200 г. Гемолитическую анемию вызывали фенилгидразином — однократно внутривенно в дозе 80 мг/кг или 30-кратно по 30 мкг/кг [16]. Развитие гуморального иммунного ответа (ГИО) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) индуцировали внутрибрюшинным введением эритроцитов барана — ЭБ (однократно в дозе 10^8 кл./кг). Для оценки выраженности ГИО в селезенке определяли количество антителообразующих клеток [9] и число иммунных розеткообразующих клеток [4] через 5 сут после иммунизации. При оценке выраженности ГЗТ через 4 сут после внутрибрюшинной инъекции в подушечку задней конечности вводили разрешающую дозу ЭБ (по 10^6 кл.). Спустя 24 ч определяли разницу массы и количества кариоцитов в регионарном и контралатеральном лимфатических узлах [18]. О поглотительной активности мононуклеаров периферической крови судили по величинам фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, метаболическую активность мононуклеаров оценивали по величинам НСТ-теста (спонтанного и индуцированного латексом) [20].

Эритроциты, выделенные по Beutler [22], фракционировали в градиенте плотности яичного альбумина [5]. Выделяли фракции лёгких (< 1,079) и тяжелых (> 1,117) клеток. В лёгких и тяжелых эритроцитах определяли содержание макроэргических соединений — 2,3-бифосфоглицерата (БФГ) и аденозинтрифосфата (АТФ) [2]. Иммуномодулирующую активность лёгких и тяжелых эритроцитов устанавливали путём трехкратного (с 12-часовым интервалом) введения в дозе 10^8 кл./кг аллогенным животным с последующей иммунизацией их ЭБ.

В крови крыс, отравленных фенилгидразином, определяли содержание иммуносупрессирующих соединений — липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [6], гликозаминогликанов [10], α_1 -антипротеаз и α_2 -макроглобулина [11].

Результаты исследований подвергали статистической обработке параметрическими и непараметрическими методами. Существенность различий средних величин оценивали по Стьюденту [7] и Вилкоксоу — Манну — Уитни [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Однократное введение крысам 80 мг/кг фенилгидразина приводило к снижению поглотительной способности и окислительной активности мононуклеаров

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Б. С. Утешев) Российского государственного медицинского университета, Москва, 117869, ул. Островитянова, 1.

² Кафедра биологической химии (зав. — проф. Л. Г. Прокопенко) Курского государственного медицинского университета, Курск, 305041, ул. К. Маркса, 3.

Таблица 1. Влияние бенфотиамина и рибоксина на функцию мононуклеаров крыс, однократно получавших фенилгидразин в дозе 80 мг/кг

Условия опыта	ФЧ	ФИ	НСТсп	НСТинд
1. Контроль (без введения фенилгидразина и препаратов)	44,6 ± 4,8	1,6 ± 0,2	11,7 ± 1,2	34,0 ± 1,9
2. Введение фенилгидразина	29,8 ± 3,0 ^{*1}	0,6 ± 0,1 ^{*1}	6,1 ± 0,7 ^{*1}	21,8 ± 1,4 ^{*1}
3. Введение фенилгидразина и бенфотиамина	35,4 ± 3,6 ^{*1,2}	1,1 ± 0,1 ^{*1,2}	8,7 ± 0,9 ^{*1,2}	28,4 ± 1,7 ^{*1}
4. Введение фенилгидразина и рибоксина	37,2 ± 3,5 ^{*1,2}	1,2 ± 0,1 ^{*1,2}	9,1 ± 1,0 ^{*1,2}	29,9 ± 1,8 ^{*1,2}
5. Введение фенилгидразина, бенфотиамина и рибоксина	42,9 ± 4,6 ^{*2-4}	1,4 ± 0,2 ^{*2,3}	10,8 ± 1,1 ^{*2-4}	35,5 ± 2,0 ^{*1-4}

Примечание. ФЧ — фагоцитарное число, ФИ — фагоцитарный индекс. Здесь и в табл. 2 – 6: * — различия достоверны по отношению к соответствующей группе.

Таблица 2. Влияние бенфотиамина и рибоксина на иммунологическую реактивность крыс, однократно получавших фенилгидразин в дозе 80 мг/кг

Условия опыта	АОК	РОК	РЛУ	КЛУ
1. Контроль (без введения фенилгидразина и препаратов)	26,4 ± 2,9	57,4 ± 6,0	4,7 ± 0,5	5,6 ± 0,6
2. Введение фенилгидразина	8,2 ± 0,9 ^{*1}	23,6 ± 2,5 ^{*1}	1,6 ± 0,2 ^{*1}	2,4 ± 0,3 ^{*1}
3. Введение фенилгидразина и бенфотиамина	15,2 ± 1,7 ^{*1,2}	38,7 ± 4,1 ^{*1,2}	3,1 ± 0,3 ^{*1,2}	3,9 ± 0,4 ^{*1,2}
4. Введение фенилгидразина и рибоксина	17,1 ± 2,0 ^{*1,2}	41,2 ± 4,5 ^{*1,2}	3,6 ± 0,4 ^{*1-3}	4,5 ± 0,5 ^{*1-3}
5. Введение фенилгидразина, бенфотиамина и рибоксина	24,9 ± 2,8 ^{*2-4}	55,6 ± 5,8 ^{*2-4}	4,5 ± 0,5 ^{*2-4}	5,4 ± 0,6 ^{*2-4}

Примечание. Здесь и в табл. 5 и 7: РЛУ и КЛУ — регионарный и контрлатеральный лимфатические узлы.

периферической крови (табл. 1), а также к угнетению развития ГИО и ГЗТ, индуцированных ЭБ (табл. 2). Фенилгидразин нарушал энергообеспечение лёгких и тяжелых эритроцитов, что характеризовалось снижением содержания в этих клетках макроэргических соединений — БФГ и АТФ (табл. 3). Лёгкие эритроциты крыс, получавших фенилгидразин, приобретали иммуносупрессирующие свойства — введение их интактным крысам снижало функционально-метаболическую активность мононуклеаров (табл. 4), угнетало развитие ГИО и ГЗТ (табл. 5). Тяжелые эритроциты отравленных животных при аллогенном переносе не влияли на активность мононуклеаров и развитие разных форм иммунного ответа. Однократное введение 80 мг/кг фенилгидразина сопровождалось увеличением в плазме крови активности антипротеолитических белков (α_1 -антипротеазы и α_2 -макроглобулины), а также концентрации гликозаминогликанов, но не влияло на содержание ЛПНП (табл. 6).

Введение однократно отравленным фенилгидразином крысам бенфотиамина или рибоксина в дозах 1 и 2 мг/кг соответственно, повышало (но не нормализовало) фагоцитарно-метаболическую активность мононуклеаров, усиливало развитие ГИО и ГЗТ, индуцированные ЭБ (см. табл. 1 и 2). Препараты примененные по отдельности, повышали содержание БФГ и АТФ в лёгких и тяжелых эритроцитах (см. табл. 3), снижали выраженность иммуносупрессорной активности лёгких эритроцитов и не влияли на свойства тяжелых клеток (см. табл. 4 и 5). Активность α_1 -антипротеаз и α_2 -макроглобулинов, а также содержание гликозаминогликанов и ЛПНП в плазме отравленных крыс, получавших бенфотиамин или рибоксин, было таким же как у отравленных животных, которым препараты не вводили (см. табл. 6).

Совместное введение бенфотиамина и рибоксина в дозах 0,5 и 1 мг/кг соответственно, нормализовало функции мононуклеаров и развитие различных форм

Таблица 3. Влияние бенфотиамина и рибоксина на содержание макроэргических соединений в эритроцитах крыс, получавших фенилгидразин в дозе 80 мг/кг

Условия опыта	Легкие эритроциты		Тяжелые эритроциты	
	БФГ	АТФ	БФГ	АТФ
1. Контроль (без введения фенилгидразина и препаратов)	5,8 ± 0,6	1,9 ± 0,2	5,6 ± 0,6	1,4 ± 0,2
2. Введение фенилгидразина	4,1 ± 0,4 ^{*1}	0,6 ± 10,1 ^{*1}	3,9 ± 0,3 ^{*1}	0,6 ± 0,1 ^{*1}
3. Введение фенилгидразина и бенфотиамина	4,9 ± 0,5 ^{*1,2}	1,0 ± 0,2 ^{*1,2}	4,7 ± 0,4 ^{*1,2}	1,1 ± 0,2 ^{*1,2}
4. Введение фенилгидразина и рибоксина	5,0 ± 0,6 ^{*2-3}	0,9 ± 0,2 ^{*1-3}	4,6 ± 0,4 ^{*1-3}	1,0 ± 0,2 ^{*1-3}
5. Введение фенилгидразина, бенфотиамина и рибоксина	5,9 ± 0,7 ^{*2-3}	2,1 ± 0,2 ^{*2-3}	5,3 ± 0,5 ^{*2-3}	1,2 ± 0,2 ^{*2}

Таблица 4. Влияние эритроцитов крыс, однократно получавших фенилгидразин, бенфотиамин и рибоксин на функционально-метаболическую активность мононуклеаров здоровых животных

Условия опыта	ФЧ	ФИ	НСТсп	НСТинд
1. Контроль (без введения эритроцитов)	44,6 ± 4,8	1,6 ± 0,2	11,7 ± 1,2	34,0 ± 1,9
<i>Введение эритроцитов крыс, получавших фенилгидразин</i>				
2. Легкие эритроциты	33,7 ± 3,6	0,8 ± 0,1	7,3 ± 0,7	24,5 ± 1,4
3. Тяжелые эритроциты	42,8 ± 5,1	1,7 ± 0,3	12,2 ± 1,4	35,8 ± 2,1
<i>Введение эритроцитов крыс, получавших фенилгидразин и бенфотиамин</i>				
4. Легкие эритроциты	39,2 ± 4,3 ^{*1,2}	1,2 ± 0,1 ^{*1,2}	9,4 ± 0,9 ^{*1,2}	28,8 ± 1,5 ^{*1,2}
5. Тяжелые эритроциты	44,1 ± 5,0	1,8 ± 0,3	10,6 ± 1,3	32,9 ± 2,3
<i>Введение эритроцитов крыс, получавших фенилгидразин и рибоксин</i>				
6. Легкие эритроциты	38,5 ± 4,1 ^{*1,2}	1,1 ± 0,1 ^{*1,2}	9,2 ± 0,8 ^{*1,2}	29,6 ± 1,6 ^{*1,2}
7. Тяжелые эритроциты	43,0 ± 4,9	1,1 ± 0,3	10,9 ± 1,3	33,7 ± 2,2
<i>Введение эритроцитов крыс, получавших фенилгидразин, бенфотиамин и рибоксин</i>				
8. Легкие эритроциты	45,8 ± 4,7 ^{*2,4,6}	1,7 ± 0,2 ^{*2,4,6}	11,3 ± 1,2 ^{*2,4,6}	33,2 ± 1,8 ^{*2,4,6}
9. Тяжелые эритроциты	44,2 ± 4,7	1,8 ± 0,2	11,9 ± 1,3	35,3 ± 2,1

иммунного ответа, содержание макроэргических соединений в эритроцитах, отменяло иммуносупрессирующие свойства легкой фракции этих клеток. Совместное введение препаратов снижало активность α_1 -антипротеаз и α_2 -макроглобулинов и не влияло на содержание в плазме гликозаминогликанов и ЛПНП (см. табл. 1 – 6).

Множественное (30 инъекций с 24-часовым интервалом) введение крысам фенилгидразина по 30 мкг/кг снижало функционально-метаболическую активность мононуклеаров периферической крови, угнетало развитие ГИО и ГЗТ на ЭБ. Содержание БФГ и АТФ в эритроцитах таких крыс существенно не изменялось, вместе с тем их легкие эритроциты приобретали иммуносупрессирующие свойства. После множественного введения фенилгидразина в плазме крови увеличивалось содержание гликозаминогликанов и особенно ЛПНП, активность α_1 -антипротеаз и α_2 -макроглобулинов не отличалась от контроля.

Введение крысам, множественно получавшим фенилгидразин, бенфотиамин или рибоксин не влияло, а сочетанное применение препаратов слабо усиливало функционально-метаболическую активность мононуклеаров, а также развитие ГИО и ГЗТ. Препараты, введенные по отдельности или в сочетании не влияли на содержание в эритроцитах БФГ и АТФ, не отменяли иммуносупрессирующие свойства легких эритроцитов. Активность протеолитических белков, содержание гликозаминогликанов и ЛПНП были такими же как у отравленных животных, не получавших препараты.

Результаты проведенных экспериментов показывают, что снижение неспецифической резистентности и иммунологической реактивности при однократном (в большой дозе) и множественном (в малых дозах) поступлении в организм фенилгидразина сочетается с появлением иммуносупрессирующих свойств у легких эритроцитов. Последнее, как показано множественными экспериментами, является одной из причин возникновения иммунодефицита при различных

Таблица 5. Влияние эритроцитов крыс, однократно получавших фенилгидразин, бенфотиамин и рибоксин на развитие иммунного ответа здоровых животных

Условия опыта	АОК	РОК	РЛУ	КЛУ
1. Контроль (без введения эритроцитов)	26,4 ± 2,9	57,4 ± 6,0	4,7 ± 0,5	5,6 ± 0,6
<i>Введение эритроцитов крыс, получавших фенилгидразин</i>				
2. Легкие эритроциты	12,7 ± 1,6 ^{*1}	28,2 ± 3,1 ^{*1}	2,1 ± 0,3 ^{*1}	2,9 ± 0,3 ^{*1}
3. Тяжелые эритроциты	27,1 ± 3,1	54,9 ± 5,9	4,5 ± 0,6	5,6 ± 0,7
<i>Введение эритроцитов крыс, получавших фенилгидразин и бенфотиамин</i>				
4. Легкие эритроциты	18,8 ± 2,1 ^{*1,2}	39,6 ± 4,3 ^{*1,2}	3,2 ± 0,4 ^{*1,2}	4,7 ± 0,6 ^{*1,2}
5. Тяжелые эритроциты	24,8 ± 2,7	58,2 ± 6,3	4,9 ± 0,6	5,8 ± 0,7
<i>Введение эритроцитов крыс, получавших фенилгидразин и рибоксин</i>				
6. Легкие эритроциты	19,5 ± 2,2 ^{*1,2}	38,0 ± 4,1 ^{*1,2}	3,2 ± 0,3 ^{*1,2}	4,9 ± 0,6 ^{*1,2}
7. Тяжелые эритроциты	26,9 ± 3,3	59,0 ± 6,4	4,5 ± 0,5	5,6 ± 0,7
<i>Введение эритроцитов крыс, получавших фенилгидразин, бенфотиамин и рибоксин</i>				
8. Легкие эритроциты	25,0 ± 2,8 ^{*2,4,6}	56,3 ± 6,1 ^{*2,4,6}	4,8 ± 0,6 ^{*2,4,6}	5,5 ± 0,6 ^{*2,4,6}
9. Тяжелые эритроциты	27,7 ± 3,2	55,9 ± 6,0	4,4 ± 0,5	5,4 ± 0,6

Таблица 6. Влияние бенфотиамина и рибоксина на содержание иммуносупрессорных соединений в крови крыс, однократно получавших фенилгидразин в дозе 80 мг/кг

Условия опыта	ЛПНП	Гликозаминогликаны	α_1 -антипротеазы	α_2 -макроглобулины
1. Контроль (без введения фенилгидразина и препаратов)	26,8 ± 2,6	0,23 ± 0,03	24,7 ± 3,2	1,7 ± 0,3
2. Введение фенилгидразина	24,3 ± 2,7	0,35 ± 0,06 ^{*1}	36,8 ± 3,4 ^{*1}	3,2 ± 0,7 ^{*1}
3. Введение фенилгидразина и бенфотиамина	27,1 ± 2,9	0,34 ± 10,09 ^{*1}	35,11 ± 3,4 ^{*1}	3,0 ± 0,8 ^{*1}
4. Введение фенилгидразина и рибоксина	25,8 ± 2,8	0,33 ± 0,11 ^{*1}	38,0 ± 4,2 ^{*1}	3,5 ± 0,9 ^{*1}
5. Введение фенилгидразина, бенфотиамина и рибоксина	24,2 ± 2,8	0,32 ± 0,08 ^{*1}	31,6 ± 3,3 ^{*1-4}	2,4 ± 2,6 ^{*1-4}

формах стресса и патологии [13, 14]. Появление иммуносупрессирующих свойств у лёгких эритроцитов может быть следствием модификации мембранных структур, обусловленной метаболическими нарушениями в клетке или связыванием с их мембраной некоторых сывороточных соединений, в первую очередь ЛПНП и гликозаминогликаны [15]. Принимая во внимание изложенное, изучили влияние сыворотки крови отравленных и получавших лекарственные препараты крыс на свойства эритроцитов интактных животных.

Установлено, что сыворотка крови крыс, однократно отравленных большой дозой фенилгидразина, а также сыворотка отравленных животных, получавших бенфотиамин и рибоксин, не индуцировали появления иммуносупрессирующих свойств у лёгких эритроцитов. В противоположность этому сыворотка крови животных, многократно получавших инъекции малых доз гемолитического яда, вызывала появление иммуносупрессирующей активности у лёгких эритроцитов интактных крыс. Введение таким животным бенфотиамина и рибоксина не влияло на свойство сыворотки индуцировать появление иммуносупрессирующей активности у лёгких эритроцитов (табл. 7).

Сопоставление полученных данных с результатами исследования влияния фенилгидразина и лекарственных препаратов на биохимический состав плазмы и эритроцитов позволяет полагать, что появление иммуносупрессирующих свойств у лёгких эритроцитов, однократно получавших большую дозу фенилгидразина, обусловлено вызываемым ядом угнетением генерации макроэргических соединений. Нарушение энергообеспечения клеток приводит к изменению эпителиальной структуры наружной поверхности их мембран, вследствие чего лёгкие эритроциты эффективнее взаимодействуют с макрофагальными элементами селезёнки, активируя выделение ими супрессирующих цитокинов [14, 15]. В отличие от этого появление иммуносупрессорных свойств у лёгких эритроцитов крыс, многократно получавших малые дозы гемолитического яда, связано с фиксацией на мембране эритроцитов некоторых сывороточных соединений, в первую очередь, по-видимому, модифицированных ЛПНП. Внедряясь в каркас мембраны и изменяя взаимодействие фосфолипидной основы с интегрированными в неё белками, ЛПНП, вероятно, вызывают изменение эпителиальной структуры клеток, которое приводит к функциональным последствиям, аналогичным тем, что имеют мес-

Таблица 7. Влияние эритроцитов здоровых крыс, экстракорпорально обработанных сывороткой, полученной после многократного поступления в организм фенилгидразина и сочетанного введения бенфотиамина с рибоксином, на развитие иммунного ответа у здоровых животных

Условия опыта	АОК	РОК	РЛУ	КЛУ
1. Контроль (без введения эритроцитов)	23,5 ± 2,8	51,61 ± 5,7	4,2 ± 0,4	5,4 ± 0,6
<i>Введение эритроцитов крыс, обработанных сывороткой животных однократно получавших фенилгидразин</i>				
2. Легкие эритроциты	22,6 ± 2,4	49,5 ± 5,4	4,1 ± 0,4 ^{*1}	5,8 ± 0,6 ^{*1}
3. Тяжелые эритроциты	24,8 ± 3,0	53,6 ± 5,8	4,4 ± 0,5	5,6 ± 0,7
<i>Введение эритроцитов крыс, обработанных сывороткой животных, полученной после однократного введения фенилгидразина и инъекций бенфотиамина с рибоксином</i>				
4. Легкие эритроциты	23,6 ± 2,9	52,0 ± 5,6	4,4 ± 0,4	5,8 ± 0,7
5. Тяжелые эритроциты	25,2 ± 3,1	53,9 ± 6,0	4,3 ± 0,5	5,3 ± 0,5
<i>Введение эритроцитов, обработанных сывороткой животных многократно получавших фенилгидразин</i>				
6. Легкие эритроциты	14,6 ± 1,8 ^{*1}	30,3 ± 3,4 ^{*1}	2,6 ± 0,3 ^{*1}	3,6 ± 0,4 ^{*1}
7. Тяжелые эритроциты	25,0 ± 2,7	48,8 ± 5,4	4,4 ± 0,5	5,6 ± 0,6
<i>Введение эритроцитов обработанных сывороткой животных полученной после многократного введения фенилгидразина и инъекций бенфотиамина с рибоксином</i>				
8. Легкие эритроциты	14,91 ± 1,6 ^{*1}	27,8 ± 3,4 ^{*1}	2,3 ± 0,3 ^{*1}	3,5 ± 0,3 ^{*1}
9. Тяжелые эритроциты	23,9 ± 2,8	52,4 ± 5,7	4,5 ± 0,6	5,2 ± 0,6

то при нарушении энергетического статуса эритроцитов. Таким образом, большие дозы гемолитического яда модифицируют структуру мембраны лёгких эритроцитов за счёт непосредственного действия на эти клетки, в то время как малые дозы фенилгидразина, вероятно, вызывают аналогичный эффект в результате нарушения энергетического метаболизма в различных клетках (в первую очередь в гепатоцитах), приводящего к накоплению в сыворотке соединений, внедряющихся в мембрану эритроцитов. Такое представление о механизме действия больших и малых доз фенилгидразина согласуется с особенностями иммуномодулирующего действия бенфотиамина и рибоксина, которые в выбранных дозах эффективно корректируют энергетический статус эритроцитов, но не оказывают существенного влияния на содержание в плазме иммуносупрессирующих соединений.

Результаты исследования обосновывают перспективность дальнейшего поиска средств коррекции иммунометаболического состояния организма при различных формах анемии, действие которых основано на регуляции энергетического обмена.

Выводы

1. Однократное введение крысам 80 мг/кг фенилгидразина снижает функционально-метаболическую активность мононуклеаров, угнетает развитие гуморального иммунного ответа (ГИО) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), снижает содержание в эритроцитах 2,3-бифосфоглицерата (БФГ) и аденозинтрифосфата (АТФ), индуцирует появление иммуносупрессорных свойств у эритроцитов.

2. Введение бенфотиамина или рибоксина крысам, однократно получившим фенилгидразин, уменьшает выраженность изменений иммунометаболических параметров. Сочетанное введение препаратов нормализует иммунометаболический статус.

3. Многократное введение крысам фенилгидразина в дозе 30 мкг/кг снижает функционально-метаболическую активность мононуклеаров, угнетает развитие ГИО и ГЗТ, не влияет на содержание в эритроцитах БФГ и АТФ, индуцирует появление иммуносупрессирующих свойств у легких эритроцитов. Введение бенфотиамина и рибоксина при многократном поступлении в организм гемолитического яда малоэффективно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Бойтлер, *Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия*, Медицина, Москва (1981).
2. И. Я. Виноградова, С. И. Багрянцева, Г. В. Дервиз, *Лаб. дело*, № 7, 424 – 426 (1980).
3. Е. В. Гублер, *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*, Медицина, Ленинград (1978).
4. Х. Зауэр, *Иммунологические методы*, Медицина, Москва (1987), сс. 278 – 271.
5. Т. В. Кобзев, Н. А. Троицкая, В. И. Куприенко, О. М. Кобзева, *Патология системы крови и кровообращения*, Симферополь (1978), сс. 49 – 51.
6. В. Г. Колб, В. С. Камышников, *Клиническая биохимия*, Беларусь, Минск (1976).
7. Г. В. Лакин, *Биометрия*, Высш. школа, Москва (1980).
8. Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл, *Биохимия человека*, Мир, Москва (1993), с. 1.
9. К. Мальберг, Э. Зигль, *Иммунологические методы*, Медицина, Москва (1987), сс. 57 – 72.
10. Б. Мурашов, М. А. Осадчук, В. М. Капустин, *Лаб. дело*, № 2, 715 – 716 (1986).
11. В. Н. Нартикова, Г. С. Пасхина, *Вопр. мед. химии*, **25**, № 4, 499 (1979).
12. Ю. М. Островский, *Витамины*, Медицина, Москва, 173 – 213 (1974).
13. Л. Г. Прокопенко, А. И. Кокопля, И. Л. Ласкова и др., *Эритроциты и метаболическая иммуномодуляция*, Курск (1995).
14. Л. Г. Прокопенко, Е. Н. Конопля, И. Л. Ласкова и др., *Метаболическая коррекция токсических и лекарственных иммунопатий*, Курск (1997).
15. Л. Г. Прокопенко, И. Л. Бровкина, А. И. Конопля, *Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье*, № 1, 64 – 69 (1998).
16. Д. С. Саркисов, И. П. Ремизов, *Воспроизведение болезней человека в эксперименте*, Медицина, Москва (1960).
17. М. М. Середенко, В. П. Дубарев, И. М. Лановенко и др., *Механизмы развития и компенсации гемолитической гипоксии*, Наука, Киев (1987).
18. В. Н. Федосеева, Г. В. Порядин, Л. В. Ковальчук и др., *Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях*, ПРОМЕДЭК, Москва (1993).
19. С. Б. Французова, В. Я. Кривалевич, В. П. Пархонюк, *Фармакол. и ток-сикол.*, № 1 115 – 118 (1981).
20. Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истомов, *Экологическая иммунология*, ВИИРО, Москва (1995).
21. А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит и др., *Основы биохимии*, Мир, Москва (1984), с. 3.
22. E. Beutler, *Brit J. Haemat.*, **61**, 377 – 384 (1985).

Поступила 26.03.2001

THE IMMUNOMETABOLIC ACTION OF BENFOTIAMINE AND RIBOXIN UPON HEMOLYTIC ANEMIA DEVELOPMENT

B. S. Uteshev¹, G. A. Lazareva², and L. G. Prokopenko²

¹ Pharmacology Department, State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117437 Russia;

² Biochemistry Department, Kursk State Medical University, ul. K. Marksa 3, Kursk, 305041 Russia

Single (80 mg/kg) or multiply repeated (30 mg/kg) intramuscular injections of phenylhydrazine decrease the functional activity of mononuclear blood cells and the reduces immunological reactivity of the organism. Benfotiamine and riboxin decrease the extent of changes in the immunological response to a single administration of phenylhydrazine but do not significantly influence the immunological functions impaired by repeated injections of the hemolytic toxin.