

DOI:

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ЛИТИЯ ЦИТРАТА, ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА, ОКСИДА АЛЮМИНИЯ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ МЫШЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

В. И. Коненков¹, Л. Н. Рачковская¹, А. Ю. Летягин¹, Е. Ю. Шерстобоев²,
А. В. Шурлыгина¹, М. В. Робинсон¹, М. А. Королев¹, А. А. Котлярова¹,
Т. В. Попова¹, Э. Э. Рачковский¹, М. Г. Данилец², Е. С. Трофимова²,
А. А. Лигачева², Н. В. Масная²

Экспериментальную оценку иммунотоксических свойств комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия проводили на мышах-гибридах F1(CBA×C57Bl/6), самцах и самках. Показано, что применение исследуемого комплекса курсом 28 дней внутрижелудочно в 10-кратной терапевтической дозе (678 мг/кг) и максимальной дозе (2000 мг/кг) повышает функциональную активность фагоцитирующих клеток перитонеального экссудата на 38,4 и 21,92 %, соответственно ($p < 0,05$), не влияет на уровень реакции ГЗТ, индуцированной тринитробензолсульфоновой кислотой, и гуморального иммунного ответа на эритроциты барана. Исследуемый препарат в дозе 2000 мг/кг приводит к снижению массы селезенки на 24,5 % ($p < 0,05$), абсолютного и относительного числа клеток в подколенном лимфоузле на 35,4 и 32,95 %, соответственно ($p < 0,05$), снижает фагоцитарную активность отдельных нейтрофилов, что выражается в снижении поглощения ими частиц латекса (фагоцитарное число) на 39,41 % ($p < 0,05$). Препарат курсом 28 дней в дозе 678 мг/кг уменьшает относительное число фагоцитирующих нейтрофилов периферической крови на 14,7 % ($p < 0,05$).

Ключевые слова: комплекс лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия; иммунотоксичность; органы иммунной системы; гуморальный и клеточный иммунный ответ; фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов; мыши-гибриды F1(CBA×C57Bl/6).

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства настроения (аффективные расстройства), в том числе биполярное расстройство и (униполярная) депрессия, являются распространенными заболеваниями человека, для которых нет идеальной фармакотерапии. Эти болезни имеют серьезные последствия не только для пациентов, но и для членов их семей и всего общества. Адекватное лечение позволяет достичь длительной ремиссии у большинства пациентов [12], однако до настоящего времени существует недостаточно данных об эффективности лекарственных препаратов, стабилизирующих настроение, особенно антидепрессантов [13].

Стабилизаторы настроения, используемые для лечения аффективных расстройств, включают литий, противосудорожные средства, антипсихотические средства и антидепрессанты [8]. Среди них литий рассматривается как истинный стабилизатор настроения в управлении биполярным расстройством, особенно в

связи с его выраженными антисуицидными свойствами [11]. Однако далеко не у всех пациентов препараты лития дают положительный эффект [9]. Клинические исследования показали относительно узкий терапевтический “коридор” препаратов лития, что обуславливает высокий риск развития токсических эффектов, особенно у пациентов, находящихся на длительном поддерживающем лечении [10].

В связи с вышеизложенным актуальным является создание препарата лития с минимизированной токсичностью, что возможно при встраивании в структуру препарата пористых носителей [5]. Особенно это важно для быстро всасывающихся лекарств, к которым относятся и препараты лития, применяющиеся в узких концентрационных пределах из-за их высокой токсичности. В рамках обозначенной проблемы НИИ клинической и экспериментальной лимфологии ведет работы по созданию препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана (комплекс лития). Предполагается, что по мере продвижения по желудочно-кишечному тракту ионы лития будут постепенно высвобождаться со своей матрицы-носителя, тем самым обеспечивая пролонгацию их лечебного действия. Кроме того, прогнозируется детоксифицирующий эффект комплекса.

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

² НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, Россия, 634028, Томск, ул. Ленина, 3.

Изучение иммунотоксичного действия является обязательной частью исследования токсичности новых лекарственных препаратов и химических соединений [6]. В связи с этим была поставлена цель работы — изучить иммунотоксическое действие комплекса лития в эксперименте на мышах F1(CBA×C57Bl/6).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах было использовано 120 мышей-гибридов F1(CBA×C57Bl/6), из них 80 самцов и 40 самок 6–8-недельного возраста с массой тела 18–24 г, которые были получены из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга. Выбор животных-гибридов обоснован фенотипической стабильностью и большей жизнеспособностью, связанной с их гетерозиготностью, что позволяет снизить вероятность непредсказуемого влияния нового вещества на величину реакции в случае использования высоко- или низкоответчающих мышей инбредных линий [6]. Животных содержали в неполной барьерной системе в соответствии с общепринятыми правилами по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Температура воздуха в виварии 18–24° С, влажность — (50 ± 20) %, вентиляция воздуха через НЕРА фильтр, воздухообмен 12–15 объемов помещения/ч, световой режим — 12:12 ч, уровень шума и освещенности соответственно 50–55 дБ и 300–350 Лк. Мыши имели постоянный доступ к воде и корму. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г. “Об утверждении правил лабораторной практики”.

Было сформировано 4 экспериментальных группы: 1) “фон” (интактные животные соответствующего пола и возраста, или, при исследовании влияния препарата на гуморальный иммунный ответ и на интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), мыши, получившие антиген, но без курсового введения растворителя); 2) “контроль” (внутрижелудочное введение 1 % крахмального геля в дозе 10 мл/кг в течение 28 сут ежедневно 1 раз в день); 3) “препарат в дозе 678 мг/кг” (внутрижелудочное введение препарата на 1 % крахмальном геле в объеме 0,5 мл в течение 28 дней); 4) “препарат в дозе 2000 мг/кг” (внутрижелудочное введение препарата на 1 % крахмального геля в объеме 0,5 мл в течение 28 дней).

Терапевтическая доза (ТД) препарата на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия была определена для человека массой 70 кг как 67,8 мг/кг, исходя из терапевтической дозы для крыс — 400 мг/кг и коэффициента пересчета — 5,9, учитывая соотношение между массой и площадью поверхности тела человека и крысы (400 мг/кг : 5,9 = 67,8 мг/кг) [6]. Иммунотоксичность препарата

при курсовом введении должна быть исследована на мышах в 10-кратной терапевтической дозе для человека (678 мг/кг) и в дозе на порядок ее выше (6780 мг/кг) [6]. Применение 100-кратной ТД человека у мышей невозможно из-за ограничения создания однородной суспензии препарата на 1 % крахмальном геле, который необходимо вводить мышам через желудочный зонд. Поэтому вводили препарат в максимально возможной дозе (2000 мг/кг — МД) на 1 % крахмальном геле в максимально возможном объеме для внутрижелудочного введения мышам массой 20–24 г (0,5 мл), при разведении которой была получена однородная суспензия, проходящая через зонд. Максимальная доза препарата для мышей составила 29,5 ТД для человека. Препарат вводили курсом в течение 28 сут 1 раз в сутки. Контрольные животные получали растворитель (1 % крахмальное геле) в дозе 10 мл/кг внутрижелудочно курсом такой же длительности. На следующий день после окончания курса введения препарата у мышей забирали кровь из хвостовой вены, а затем умерщвляли методом цервикальной дислокации, извлекали тимус, селезенку, подколенный лимфатический узел, красный костный мозг.

Влияние препарата на органы иммунитета. Лимфоидные органы взвешивали и с помощью стеклянного гомогенизатора готовили клеточную взвесь на растворе Хенкса (рН = 7,4). Определяли общее количество спленоцитов (ОКС), общее количество тимоцитов (ОКТ), общее количество лимфоцитов в лимфоузле (ОКЛ/лу) [2]. Средой 199 из бедренной кости вытесняли и затем гомогенизировали костный мозг, определяли общее количество кариоцитов (ОКК). Концентрацию ядросодержащих клеток (ЯСК) подсчитывали в 3 % уксусной кислоте. Результаты выражали в абсолютных единицах числа ЯСК в органе и в относительных значениях по отношению к массе органа.

Оценка фагоцитарной активности макрофагов перитонеального экссудата [6] проводили по интенсивности захвата ими частиц туши, введенной животным внутрибрюшинно в виде 0,05 % суспензии в объеме 2 мл после внутрижелудочного введения комплекса лития в течение 28 сут. Среди клеток перитонеального экссудата (КПЭ) подсчитывали количество ядросодержащих клеток и процент фагоцитирующих клеток. Далее клетки осаждали центрифугированием, супернатант удаляли, а осадок КПЭ лизировали дистиллированной водой. Лизаты КПЭ затем помещали в плоскодонные планшеты и определяли с помощью ИФА анализатора “Униплан” при длине волны, равной 620 нм, оптическую плотность, отражающую количество туши, поглощенной перитонеальными фагоцитами. Результаты выражали в условных единицах.

Влияние препарата на фагоцитарную активность нейтрофилов. У мышей забирали из хвостовой вены 10 мкл периферической крови, помещали в лунку круглодонного 96-луночного планшета для иммунологических реакций с 3 мкл раствора гепарина

500 ЕД/мл (Синтез АКОМП, Россия) и 10 мкл латекса $((60 - 80) \cdot 10^3$ частиц/мкл) и инкубировали при 37 °С в течение 30 мин на качающейся платформе (шейкер). После инкубации центрифугировали планшеты в течение 5 – 6 мин при 1000 об/мин, и из осадка делали мазок на предметном стекле, фиксировали эозином метиленовым синим по Май-Грюнвальду и окрашивали азур II-эозином. Мазок исследовали под световым микроскопом при увеличении, окуляр 10, объектив 90 с использованием масляной иммерсии. Учитывали процент нейтрофилов, поглотивших частицы латекса (фагоцитарный индекс — ФИ), и среднее число частиц, поглощенное одной клеткой (фагоцитарное число — ФЧ) [6].

Оценка уровня гематоглобинов в сыворотке крови после иммунизации эритроцитам барана [6]. Для оценки влияния исследуемого препарата на антителообразование определяли титр гематоглобинов ($\log_2 T$) в сыворотке крови на 7 сут после внутрибрюшинной иммунизации животных эритроцитами барана (ЭБ) в субоптимальной дозе, равной $5 \cdot 10^7$ ЭБ (филиал ФГУП “НПО “Микроген” Минздрава России в г. Томске “НПО “Вирион”, Россия) на мышь, с помощью стандартной реакции гематоглютинации (РГА) [3]. Определяли наибольшее разведение сыворотки, при котором наблюдалась отчетливая агглютинация эритроцитов барана; титр антител выражали величиной $\log_2 T$.

Оценка влияния препарата на реакцию ГЗТ, индуцированную тринитробензолсульфоновой кислотой (ТНБС) [6]. При постановке реакции ГЗТ сенсибилизацию мышей 10 мМ раствором тринитробензолсульфоновой кислотой проводили подкожно в объеме 0,2 мл в основание хвоста. Разрешающую дозу ТНБС (50 мкл 10 мМ раствора) вводили в подушечку задней

лапы на 6 сут после сенсибилизации. В контралатеральную лапу вводили стерильный физиологический раствор в том же объеме. Интенсивность реакции оценивали через 24 ч по индексу реакции (ИР), который вычисляли индивидуально для каждого животного по формуле:

$$\text{ИР}(\%) = \frac{(M_{\text{оп}} - M_{\text{к}})}{M_{\text{к}}} \cdot 100\%,$$

где $M_{\text{оп}}$ — масса “опытной” лапы, $M_{\text{к}}$ — масса “контрольной” лапы.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывали методом вариационной статистики. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнение выборочных средних осуществляли по t -критерию в случае нормального распределения или по критерию Крускалла — Уоллиса для k -несвязанных выборок ($k > 2$) в случае распределения, отличающегося от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение препарата в дозе 678 мг/кг (10 ТД) приводило к достоверному повышению общего числа ЯСК в костном мозге как по сравнению с группой контроля, так и с фоновым значением (табл. 1), что совпадает с литературными сведениями об активирующем влиянии лития на пролиферацию клеток различных ростков красного костного мозга [10]. Кроме этого, применение исследуемого средства в 10-кратной терапевтической дозе увеличивало относительное содержание спленоцитов, по сравнению с контрольной группой, и снижало общее число тимоцитов относительно фоновых значений. Использование препарата в максимально возможной дозе (2000 мг/кг) приводило к сниже-

Таблица 1. Влияние введения комплекса лития в дозах 678 и 2000 мг/кг внутрижелудочно 1 раз в сутки курсом 28 сут на органы иммунитета мышей-самцов F1(CBA×C57Bl/6) ($M \pm SE$)

Исследуемый показатель	Группа экспериментальных животных			
	фон ($n = 10$)	контроль ($n = 10$)	препарат	
			доза 678 мг/кг ($n = 10$)	доза 2000 мг/кг ($n = 10$)
Масса селезенки, мг	70,10 ± 3,67	90,70 ± 5,82*	77,50 ± 3,81	68,40 ± 2,69 [#]
Масса тимуса, мг	41,50 ± 1,95	43,70 ± 2,26	38,40 ± 1,57	40,20 ± 2,19
Масса л/узла, мг	3,75 ± 0,13	3,65 ± 0,15	3,40 ± 0,15	3,55 ± 0,22
ОКК, 10 ⁶ /бедро	16,15 ± 0,95	17,65 ± 0,70	21,00 ± 0,73 [#]	20,00 ± 1,03*
ОКС абсолютное, 10 ⁶ /на орган	135,00 ± 8,01	129,50 ± 8,40	138,10 ± 8,05	117,10 ± 5,89
ОКС относительное	1,94 ± 0,09	1,44 ± 0,06*	1,80 ± 0,09 [#]	1,73 ± 0,10 [#]
ОКТ абсолютное, 10 ⁶ /орган	128,70 ± 7,68	124,59 ± 9,30	106,98 ± 6,23*	101,64 ± 8,91*
ОКТ относительное	3,11 ± 0,15	2,89 ± 0,21	2,81 ± 0,16	2,57 ± 0,24
ОКЛ/лу абсолютное, 10 ⁶ /орган	2,64 ± 0,34	3,19 ± 0,22	3,22 ± 0,42	2,06 ± 0,18 [#]
ОКЛ/лу относительное	0,71 ± 0,09	0,88 ± 0,06	0,93 ± 0,09	0,59 ± 0,05 [#]

Примечание: ОКС — общее количество клеток в селезенке; ОКТ — общее количество клеток в тимусе; ОКК — общее количество ядросодержащих клеток в красном костном мозге; ОКЛ — общее количество клеток в лимфатическом узле. Здесь и в табл. 2 – 5: [#] различия между соответствующими опытными и контрольными группами достоверны ($p < 0,05$); * различия между опытными группами и фоном, между контрольной группой и фоном достоверны ($p < 0,05$); n — количество животных в группе.

Таблица 2. Влияние введения комплекса лития в дозах 678 и 2000 мг/кг внутрижелудочно 1 раз в сутки курсом 28 сут на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов мышей-самцов F1(CBA×C57Bl/6) ($M \pm SE$)

Экспериментальная группа	Количество ЯСК в ПЭ, 10 ⁶	Фагоцитирующие клетки, %	Количество фагоцитирующих клеток, 10 ⁶	Количество туши, поглощенное КПЭ (ед. абсорбции)	ФИ
Фон ($n = 10$)	1,18 ± 0,14	57,31 ± 2,75	0,69 ± 0,10	0,543 ± 0,030	0,102 ± 0,020
Контроль ($n = 10$)	0,85 ± 0,12	60,74 ± 3,35	0,50 ± 0,07	0,406 ± 0,020*	0,092 ± 0,012
Препарат 678 мг/кг ($n = 10$)	0,85 ± 0,11	63,92 ± 4,54	0,53 ± 0,07	0,562 ± 0,039 [#]	0,119 ± 0,014
Препарат 2000 мг/кг ($n = 10$)	1,07 ± 0,17	51,98 ± 2,91	0,54 ± 0,08	0,495 ± 0,031 [#]	0,106 ± 0,012

Примечание: ПЭ — перитонеальный эксудат; КПЭ — клетки перитонеального эксудата; фагоцитарный индекс — количество туши, поглощенное 1 фагоцитом, ед. абсорбции ×10⁵.

нию массы селезенки, но не за счет количества спленоцитов, которое не отличалось ни от фона, ни от контроля (табл. 1). Возможно, этот результат отражает стимуляцию лимфодренажа [1] под действием комплекса на основе пористого носителя и, соответственно, дегидратацию органа, что и привело к уменьшению массы селезенки и возрастанию относительного количества спленоцитов при их неизменном общем количестве. Зафиксировано снижение абсолютного и относительного числа клеток в подколенном лимфатическом узле, по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля. Этот феномен также может быть объяснен влиянием комплекса с пористым носителем, который обладает лимфостимулирующим действием [1], что должно приводить к повышению скорости лимфотока через лимфатический узел и, соответственно, активизации циркуляции мобильных клеточных элементов.

Введение препарата в дозах 678 и 2000 мг/кг мышам-самкам гибридам F1(CBA×C57Bl/6) приводило к повышению количества туши, поглощенной клетками перитонеального эксудата, по сравнению с показателем контрольной группы (табл. 2). Данные соответствуют имеющимся в литературе сведениям о повышении количества фагоцитирующих перитонеальных макрофагов у интактных мышей после введения им препарата лития [4]. Остальные изучаемые показатели, характеризующие фагоцитарные реакции клеток перитонеального эксудата, статистически значимо не изменялись.

Таблица 3. Влияние препарата на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия в дозах 678 и 2000 мг/кг на фагоцитарную активность нейтрофилов мышей-самцов F1(CBA×C57Bl/6) ($M \pm SE$)

Экспериментальная группа	ФИ, %	ФЧ
Фон ($n = 10$)	29,30 ± 2,22	2,55 ± 0,09
Контроль ($n = 10$)	41,10 ± 2,48*	2,04 ± 0,08*
Препарат 678 мг/кг ($n = 10$)	35,00 ± 3,22	1,74 ± 0,09* [#]
Препарат 2000 мг/кг ($n = 10$)	24,90 ± 2,26 [#]	1,96 ± 0,12*

Применение исследуемого препарата в дозе 678 мг/кг (10 ТД) приводило к достоверному снижению числа поглощенных частиц латекса (ФЧ) нейтрофилами периферической крови как по сравнению с показателем контрольной группы, так и фоновой (табл. 3). Введение исследуемого препарата в максимально возможной дозе (2000 мг/кг) приводило к уменьшению относительного числа фагоцитирующих нейтрофилов, по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы. При этом число поглощенных частиц латекса нейтрофилами в группе животных, получавших препарат в дозе 2000 мг/кг, было ниже лишь по сравнению с исходным уровнем. Полученный нами результат находится в некотором противоречии с данными, приведенными в обзоре [10], свидетельствующими об отсутствии влияния лития на функции нейтрофилов у здоровых людей. Однако в настоящей работе было проведено исследование комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия, биологические свойства которого могут отличаться от свойств его отдельных компонентов. В частности, при прохождении через ЖКТ на пористой матрице могут адсорбироваться молекулы IgA, находящиеся на апикальной поверхности энтероцитов. Снижение уровня иммуноглобулина А может снижать фагоцитарную активность нейтрофилов [7].

Введение комплекса лития как в дозе 678 мг/кг (10 ТД), так и в дозе 2000 мг/кг (МД) не влияло на уровень гематоглобулинов в периферической крови экспериментальных животных и на выраженность реакции ГЗТ, по сравнению с соответствующими показателями контрольной и фоновой групп, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния исследуемого препарата на гуморальный и клеточный иммунный ответ мышей. На основании проведенного исследования можно сделать вывод о минимальной иммунотоксичности комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия при его курсовом 28-дневном внутрижелудочном введении в 10-кратной терапевтической (678 мг/кг) и максимально возможной дозе (2000 мг/кг) у интактных мышей гибридов F1(CBA×C57Bl/6).

ВЫВОДЫ

1. Применение исследуемого препарата (комплекс лития) внутрижелудочно в 10-кратной терапевтической дозе (678 мг/кг) и максимальной дозе (2000 мг/кг) курсом 28 дней повышает, по сравнению с контролем, функциональную активность фагоцитирующих клеток перитонеального экссудата на 38,4 и 21,92 %, соответственно ($p < 0,05$).

2. Внутрижелудочное введение комплекса лития курсом 28 дней в дозе 2000 мг/кг снижает, по сравнению с контрольной группой, фагоцитарную активность отдельных нейтрофилов крови (снижение ФЧ на 39,41 % ($p < 0,05$)), а в дозе 678 мг/кг уменьшает относительное число фагоцитирующих нейтрофилов периферической крови на 14,7 % ($p < 0,05$).

3. Препарат в дозе 2000 мг/кг приводит к снижению массы селезенки на 24,5 % ($p < 0,05$), абсолютного и относительного числа клеток в подколенном лимфоузле на 35,4 и 32,95 %, соответственно ($p < 0,05$), по сравнению с контролем (введение 1 % крахмального геля).

4. Препарат во всех исследованных дозах не влияет на уровень реакции ГЗТ, индуцированной тринитробензолсульфоновой кислотой, и гуморального иммунного ответа на эритроциты барана, что свидетельствует о его минимальной иммуноотоксичности.

Работа выполнена по программе Государственного контракта № 14.N08.12.1041 от 28.08.2015 г. в рамках ФЦП “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. И. Бородин, Т. И. Дергачева, А. В. Шурлыгина и др., Депонированная рукопись № 505-в2004 (29.03.2004).
2. Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. П. Шахов, *Методы культуры ткани в гематологии*, Томск, (1992).
3. *Иммунологические методы*, Г. Фримель (ред.), Медицина, Москва, (1987).
4. В. И. Коненков, Ю. И. Бородин, О. П. Макарова и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **159**(4), 486 – 489 (2015).
5. Л. Н. Рачковская, Т. В. Попова, А. А. Котлярова, *XVII Международная научно-практическая конференция “Современные концепции научных исследований”*, Москва (2015), сс. 17 (8 – 4), 65 – 68.
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2013).
7. А. А. Тоголян, И. С. Фрейдлин, *Клетки иммунной системы*, т. 1 – 2, Наука, Санкт-Петербург (2000).
8. R. J. Baldessarini, *Chemotherapy in Psychiatry: Pharmacologic Basis of Treatments for Major Mental Illness (3rd edition)*, Chapter 3, 89 – 154, Springer, New York, USA (2013).
9. A. Can, T. G. Schulze, T. D. Gould, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **123**, 3 – 16 (2014).
10. N. Maddu, P. B. Raghavendra, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **37**(2), 111 – 125 (2015).
11. G. S. Malhi, M. Tanious, P. Das, et al., *CNS Drugs*, **27**, 135 – 153 (2013).
12. J. K. Rybakowski, *CNS Drugs*, **27**, 165 – 173 (2013).

13. G. H. Vazquez, L. Tondo, J. Undurraga, R. J. Baldessarini, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **16**, 1673 – 1685 (2013).

Поступила 31.01.18

V. I. Konenkov 1, L. N. Rachkovskaya 1, A. Yu. Letjagin 1, E. Yu. Sherstoboev 2, A. V. Shurlygina 1, M. V. Robinson 1, M. A. Korolev 1, A. A. Kotlyarova 1, T. V. Popova 1, E. E. Rachkovskiy 1, M. G. Danilets 2, E. S. Trofimova 2, A. A. Ligacheva 2, N. V. Masnaya 2

THE INFLUENCE OF THE COMPLEX OF LITHIUM CITRATE, POLYMETHYLSILOXANE, ALUMINUM OXIDE ON THE IMMUNE SYSTEM OF INTACT MICE UNDER LONG-TERM INTRAGASTRIC ADMINISTRATION.

1 Federal state budgetary scientific institution “Scientific institute of clinical and experimental lymphology”, 2, Timakov Str., Novosibirsk, 630060, Russia

2 Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 3, Lenin Str, Tomsk, 634028, Russia

Summary

An experimental evaluation of the immunotoxic properties of a drug, based on a complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, alumina was carried out on F1 hybrid mice (CBAXC57Bl/6), males and females. It has been shown that the application of the drug under intragastric course at a ten-fold therapeutic dose (678 mg/kg) and the maximum possible dose (2000 mg/kg) increases the functional activity of phagocytic cells of peritoneal exudate and does not affect the level of delayed hypersensitivity reaction to trinitrobenzenesulfonic acid and humoral immune response to sheep red blood cells. However, it was found that the course use of a drug based on a complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, alumina in various doses exerts a slight negative influence on the immune system of experimental animals, which was manifested as follows: a) the administration of the studied a drug at the maximum possible dose (2000 mg/kg) leads to a decrease of the spleen mass, the absolute and relative number of the popliteal lymph node cells; b) the use of a drug with a course of ten times of the therapeutic dose (678 mg/kg) reduces the phagocytic activity of individual neutrophils, which is reflected in the decrease of their absorption of latex particles (phagocytic number); and using the highest possible dose (2000 mg/kg) reduces the relative number of phagocytic neutrophils of peripheral blood. Thus, in order to resolve a question about the possible immunotoxic effect of the drug, additional experiments are needed to study on the disturbed parameters of immunoreactivity.

Key words: complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, aluminum oxide; immunotoxicity; organs of the immune system; humoral and cellular immune response; phagocytic activity of neutrophils and macrophages; mouse hybrid F1 (CBAXC57Bl/6).