

СЕКЦИЯ 11.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ АРГЛАБИНА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Скак Кулия

*phD докторант 2 года КГМУ,
Республика Казахстан, г. Караганда*

Нуртазина Жанара Богдатовна

*магистрант 1 года КГМУ,
Республика Казахстан, г. Караганда*

Табриз Нурлан Сулейменович

*д-р мед. наук, зав. кафедрой фтизиатрии, проф. КГМУ,
Республика Казахстан, г. Караганда*

ARGLABIN'S EFFECT ON IMMUNE SYSTEM

Kuliya Skak

*phD student 2nd years Karaganda state medical university,
Kazakhstan, Karaganda*

Zhanara Nurtazina

*master student 1st year Karaganda state medical university,
Kazakhstan, Karaganda*

Nurlan Tabriz

*scientific adviser d.m.s., Head of phthisiatry Department,
professor of Karaganda state medical university,
Kazakhstan, Karaganda*

Аннотация. Современный зарубежный и отечественный опыт свидетельствует, что фитотерапия является на сегодня одним из перспективных направлений в медицине. Применение фитопрепаратов, отвечающих важнейшим требованиям доказательной медицины с точки зрения эффективности, безопасности и что особенно важно, себестоимости курса лечения, будет способствовать улучшению лекарственного обеспечения населения и здравоохранения в плане профилактики и лечения различных заболеваний. Актуальной задачей является поиск новых отечественных иммунокорригирующих препаратов.

Abstract. Modern foreign and domestic experience shows that herbal medicine is today one of the most promising directions in medicine. The use of herbal remedies, meets the essential requirements of evidence based medicine in terms of efficiency, safety, and most importantly, the cost of treatment of various diseases. An urgent task is to search for new domestic immunocorrecting drugs.

Ключевые слова: Арглабин; фитопрепарат; иммуномодулятор; иммунокорригирующая терапия; имунотропная активность.

Keywords: Arglabin; phytopreparation; immunomodulatory; immunotherapy; immunotropic activity.

По данным Всемирной организации здравоохранения лекарственные препараты растительного происхождения являются одним из важнейших источников адаптированных биологически активных соединений, необходимых для лечения и повышения защитных сил организма при различных заболеваниях, причем большая широта терапевтического действия, малая токсичность и возможность длительного применения без риска возникновения побочных эффектов позволяют фитопрепаратам успешно конкурировать с синтетическими медикаментами [36; 37].

Препараты из натурального сырья, в том числе растительного, имеют широкий спектр фармакологической активностью и высокую степень биодоступности. Среди растительных компонентов индифферентных соединений нет. Размах терапевтического диапазона, при незначительном побочном действии, обеспечивает фитопрепаратам безопасность использования. Что служит основанием для производства и широкого внедрения лекарств на основе натурального сырья [25; 10; 26].

Проблема нарушений иммунитета является одной из актуальных в современной медицине. Создания новых эффективных препаратов,

обладающих иммуномодулирующим действием, необходимо в связи с участвовавшими в последнее время состояниями иммунной депрессии, явно недостаточным числом эффективностью имеющихся иммуномодулирующих препаратов. В свою очередь коррекция иммунного статуса у больных с помощью иммуностропных препаратов требует их длительного использования [32; 33; 2].

На сегодняшний день только 2 % из известных целебных растений, произрастающих в Казахстане, используется в фармакологии и терапии внутренних болезней. Между тем, республика остро нуждается в противовоспалительных, иммуностропных, противотуберкулезных, психотропных, противоопухолевых, обезболивающих и других нетоксичных лекарственных средствах с низкой себестоимостью производства [27].

По данным авторов [13; 29; 22] возникновению и течению легочной патологии сопутствуют различные проявления иммунопатологии, ввиду чего одним из важных компонентов сопроводительной терапии инфекции легких также должна выступать иммуномодулирующая терапия.

Имеющийся в настоящее время арсенал иммуномодуляторов включает обширный перечень препаратов, разнообразных как по природе, происхождению и строению, а также по характеру действия на механизмы иммуногенеза и, соответственно, лечебной эффективности при разных заболеваниях [8; 16; 28; 30].

Перспективным направлением в иммунокорректирующей терапии является использование биологически активных веществ, полученных из растений. Среди огромного количества видов лекарственных растений, произрастающих в Казахстане, значительный интерес представляет род полынь (*Artemisia* L.). Одним из его представителей является полынь гладкая. При изучении химического состава данного вида установлено количественное содержание сесквитерпеновых лактонов и выделено новое биологически активное соединение арглабин [5; 7; 11; 35] фармакологическое изучение его выявило противоопухолевые и радиосенсибилизирующие свойства [21].

Сесквитерпеновые лактоны являются одним из перспективных групп растительных соединений в плане создания на их основе новых противоопухолевых препаратов, что связано, во-первых, с их структурными особенностями, а во-вторых, с относительной доступностью данных природных соединений [27; 38].

В результате проведенных исследований обнаружено, что эндемичное растение Центрального Казахстана полынь гладкая – *Artemisia glabella* Kar. et Kir. – является источником ранее

неописанного сесквитерпенового лактона арглабина. На основе химически модифицированного производного арглабина разработана лиофилизированная лекарственная форма для парентерального введения препарата «Арглабин», обладающего высокой противоопухолевой, радиосенсибилизирующей и иммуномодулирующей активностью [6].

Перспективным направлением в профилактике и лечении иммунодефицитных состояний является использование биологически активных веществ природного и, в частности, растительного происхождения. Несмотря на значительные успехи в области химического синтеза лекарственных средств, вещества природного происхождения более полно отвечают требованиям современной медицины. Преимуществом такой фармакотерапии считается управление процессами повышения устойчивости организма с помощью естественных природных соединений, близких или тождественных эндогенным веществам, участвующим в поддержании постоянства внутренней среды организма [31; 20].

Установлено отчетливое иммуномодулирующее действие Арглабина, зависящее от дозы препарата и проявляющееся в повышении количества Т- и О-лимфоцитов, увеличении субпопуляции теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов. При этом показано, что Арглабин способен в значительной степени устранять проявления иммунодепрессии, вызванной введением циклофосфана [17]. При длительном введении малых доз Арглабина наблюдается отчетливый иммуностимулирующий эффект, проявляющийся преимущественным повышением уровня Т-лимфоцитов, показателей НСТ-теста, а также увеличением количества В и О клеток [9].

Проведена работа по изучению иммуномодулирующей активности сесквитерпенового лактона Арглабин на модели циклофосфановой иммунодепрессии. Состояние иммунной системы у экспериментальных животных оценивали по количественным (общее количество лейкоцитов в периферической крови, число Т- и В-лимфоцитов, уровни субпопуляций Т-лимфоцитов) и функциональным (реакция гематоглолитинации (РГА) показателям, реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ), тесту восстановления нитротетразолиевого синего (НСТ) фагоцитами). Выше указанные показатели регистрировали после инициации модели на 5, 10, 15 сутки применения Арглабина [1; 24].

В результате проведенного эксперимента было установлено, что Арглабин вводимый в дозах 5–10 мг/ кг при иммунодепрессии, вызванной циклофосфаном, стимулирует рост и дифференцировку

Т-лимфоцитов за счет теофиллинрезистентной субпопуляции и в меньшей степени теофиллинчувствительной. Арглабин при введении в дозах 5–10 мг/кг повышает количество В-лимфоцитов, но полного восстановления до значения интактных животных не происходит. На фоне повышения В-лимфоцитов происходит снижение уровня «нулевых лейкоцитов». Арглабин в дозе 10 мг/кг стимулировал спонтанный НСТ-тест, но в большой степени индуцированный НСТ-тест. Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о наличии выраженных иммунокорригирующих свойств Арглабина [1].

В НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи проведено исследование интерферонового статуса и цитокинового профиля у 12 больных ревматоидным артритом и 12 относительно здоровых добровольцев без аутоиммунных, и системных заболеваний в динамике до и после воздействия препарата Арглабин на клетки крови обследованных [14].

Полученные данные свидетельствуют о том, что, у относительно здоровых добровольцев применение препарата Арглабин (4 мкг/мл) может вызвать индукцию генов цитокинов, вырабатываемых Th1 и Th2- лимфоцитами, а также фактора противоопухолевой защиты NF-kppab и супрессорного цитокина TGF-B. То-есть, по-видимому, препарат может быть исследован для профилактики ряда заболеваний [14; 19].

Также в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН доказано, что «Арглабин» обладает высокой иммунокорригирующей способностью у больных местнораспространенным раком молочной железы [15].

Выявлены влияния арглабина на показатели иммунной системы у больных РМЖ. Данные, полученные в ходе исследования состояния системы интерферона и цитокинов у больных раком молочной железы в рамках клинического испытания препарата арглабин, свидетельствуют о высокой иммунокорригирующей способности и клинической эффективности исследованного препарата у данной группы больных [18].

Изучена особенности реактивности тимуса и селезенки при экспериментальном хроническом эндометрите в условиях применения арглабина. Морфологические исследования показали, что арглабин в дозе 10 мг/кг действовал достаточно эффективно на центральное звено иммуногенеза. Эффект арглабина в дозе 10 мг/кг явился более выраженным, чем его действие в дозе 5 мг/кг или применение препарата сравнения, что проявлялось в уменьшении количества

тимоцитов в корковом и мозговом отделах, причем в последнем – до цифр ниже нормы [3; 34].

По данным авторов [17; 23; 20] при изучении влияния арглабина на восстановление нарушенных иммунологических показателей был выявлен ряд особенностей иммунотропной активности арглабина. Так, препарат показал отчетливые иммуномодулирующие свойства при циклофосфановой и радиационной иммунодепрессии, причем эффект наблюдался при профилактическом и при лечебном применении арглабина. Превентивное введение арглабина в дозе 5 мг/кг способствовало более раннему и более полному восстановлению иммунологических показателей, причем больший эффект наблюдался при радиационной иммунодепрессии. Лечебное применение арглабина в дозе 10 мг/кг было наиболее эффективно при иммунодепрессии, вызванной введением циклофосфана, когда эффективность его была сопоставима с эффективностью профилактического введения.

Рядом авторов установлено отчетливое иммуномодулирующее действие арглабина, зависящее от дозы препарата и проявляющееся преимущественным влиянием на Т-клеточное звено иммунного ответа. Арглабин в эксперименте показал свойства эффективного иммунокорректора, способствуя в значительной степени восстановлению показателей иммунной системы при иммунодепрессии. Полученные данные о наличии у арглабина иммуномодулирующего действия позволяют дополнить представления о возможных механизмах реализации противоопухолевого действия препарата [9; 20].

Таким образом, современный зарубежный и отечественный опыт свидетельствует, что фитотерапия является на сегодня одним из перспективных направлений в медицине. Применение фитопрепаратов, отвечающих важнейшим требованиям доказательной медицины с точки зрения эффективности, безопасности и что особенно важно, себестоимости курса лечения, будет способствовать улучшению лекарственного обеспечения населения и здравоохранения в плане профилактики и лечения различных заболеваний. Актуальной задачей является поиск новых отечественных иммунокорректирующих препаратов.

Список литературы:

1. Абильдаева А.Ж. Иммуномодулирующее и противовоспалительные свойства сесквитерпенового лактона Арглабина. – Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. – Караганда. – 2004. – 20 с.

2. Абильдаева А.Ж., Пак Р.Н., Понамарева О.А., Аксартов Р.М., Адекенов С.М. Влияние рН-среды на стабильность сесквитерпенового лактона арглабин // Фармация Казахстана – 2002. – № 11. – С. 38–39.
3. Абильдаева А.Ж., Адекенов С.М. Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства сесквитерпенового лактона арглабина при экспериментальном хроническом эндометрите. // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. Том 4 – № 2. – С. 50–53.
4. Абильдаева А.Ж., Пак Р.Н., Понамарева О.А., Адекенов С.М. Сравнительное изучение иммунокорригирующих свойств сесквитерпенового лактона арглабина и его производного гидрохлорида диметиламиноарглабина // Мат. VII съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – СПб., 2003. С. 127–129.
5. Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Куприянов А.Н., Кагарлицкий А.Д. Арглабин – новый сесквитерпеновый лактон из полыни гладкой *Artemisia glabella* Kar. et Kir. // Химия прир. соед. – 1982. – № 5. – С. 655–656.
6. Адекенов С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – № 2, Т. 1 – С. 5–7.
7. Адекенов С.М. Сесквитерпеновые лактоны растений Казахстана. Строение, свойства и применение: Автореф. дис... д-ра хим. наук. – М., 1992. – 44 с.
8. Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения. – Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО Микроген» МЗ и СР РФ, 2007 – 100 с.
9. Афиян А.Г. Изучение влияния профилактического введения арглабина на состояние иммунной системы и выживаемость при радиационном поражении. – Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. – Караганда – 1999 – 16 с.
10. Джусипова А.К., Арыстанова А.Ж. Перспективные направления применения отечественных лекарственных препаратов из корня солодки в медицине // Фармацевтический бюллетень – 2005. – № 1. – С. 27–31.
11. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммуностропные препараты. – Киев: Здоровье, 1994. – 288 с.
12. Иммунология. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г., 2000 г.
13. Иммунологические аспекты легочной патологии / под ред. М.М. Авербах. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.
14. Исследование препарата арглабин и его производного гидрохлорида диметиламиноарглабина на интерфероновый статус *in vitro* в норме и при аутоиммунных нарушениях: отчет о НИР / Центр по интерферону и цитокинам при ГУ НИИ Эпидемиологии и Микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; рук. А.Н. Наровлянский. – М., 2005. – 8 с.

15. Исследование интерферонового статуса и цитокинового профиля у онкологических больных (рак молочной железы) с целью оптимизации лечения и профилактики осложнений лучевой терапии (в рамках клинических испытаний препарата арглабин): отчет о НИР / Центр по интерферону и цитокинам при ГУ НИИ Эпидемиологии и Микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; рук. А.Н. Наровлянский. – М., 2004. – 10 с.
16. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуностимуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – СПб.: Изд-во «Гиппократ», 1992. – 186 с.
17. Костюк А.В. Иммунофармакология арглабина: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Караганда, 1997. – 21 с.
18. Мезенцева М.В., Щербенко В.Э., Ершов Ф.И. и др. Иммунологическая эффективность арглабина в терапии рака молочной железы. // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – № 2. – С. 64–67.
19. Мезенцева М.В., Абильдаева А.Ж., Адекенов С.М., Влияние сесквитерпенового лактона арглабин на цитокиновый статус в условиях *in vitro* // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. Том 5 – № 1. – С. 44.
20. Мухамбетов Д.Д., Костюк А.В., Шайдаров М.З., Афиян А.Г., Абдирасилова Д.Д. Иммунокорригирующие характеристики арглабина // Российский биотерапевтический журнал – 2005. – № 2 том 4. – С. 29–31.
21. Оганесян Э.Т., Смирнова Л.П., Джумырко С.Ф., Кечатова Н.А. Асклярозид новый флавоно гликозид из *Artemisia taurica*. // Хим. природ. соедин. – 1976. – № 5. – С. 599–601.
22. Останин А.А., Хонина Н.А., Норкин М.Н. и др. Функциональные нарушения Т-лимфоцитов у больных туберкулезом легких / // *Rus. J. Immunol.* – 2000. – № 1. – С. 53–61.
23. Петров Р.В., Манько В.М. Иммунодепрессоры. – М.: Медицина, 1971. – 300 с.
24. Предпатент РК № 17515. «Иммуномодулирующее средство». Адекенов С.М., Пак Р.Н., Абильдаева А.Ж. Заявл. 06.10.2004.
25. Рахимов К.Д., Джусипова А.К., Арыстанова А.Ж., //Фармация Казахстана – 2004. – № 7. – С. 7–11.
26. Рахимов К.Д., Джусипова А.К., Арыстанова А.Ж., // В мат. Между. конф. «Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы». Москва. – 2004. – С. 12–17.
27. Рыбалко К.С., Природные сесквитерпеновые лактоны. Медицина, Москва, 1978. – 312 с.
28. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 325–331.

29. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Каюмова Э.Ю. Экспрессия Fas (APO-1/CD95) антигена на лимфоцитах периферической крови у здоровых доноров и больных инфильтративным туберкулезом легких // *Rus. J. Immunol.* – 1999. – № 1. – С. 33–42.
30. Сибиряк С.В., Садыков Р.Ф., Магазов Р.Ш., Сергеева С.А. Иммуномодуляторы: справочник для врачей – Уфа: ГУП «Иммунопрепарат», 1999. – 145 с.
31. Ширинский В.С., Жук Е.А. Проблемы фармакокинетики и фармакодинамики иммуностимулирующих препаратов // *Иммунология.* – 1994. – № 6. – С. 27–29.
32. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы // В кн.: *Клиническая фармакология.* – Под ред. академика РАМН В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – С. 704–727.
33. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение. // *Фарматека.* – 2004. – № 7. – С. 10–15.
34. Abildaeva A.J., Pak R.N., Adekenov S.M. Assessment for the effect arglabin NBA-test of blood phagocytes // *5th International symposium on the chemistry of natural compounds.* – Tashkent, 2003. – С. 291.
35. Bachelor F., Paralicar A.B., Telangs S.A. Compositae Alkanes of three *Artemisia* species. // *Phytochem.*, 1972. v. 11. № 1., P. 442–443.
36. Farnworth N.R., Akerele O., Bingel A.S., Soejarto D.D., & Guo, Z.G. – 2001 – *Medicinal plants in therapy.* Bull., WHO 3: 965–981.
37. Farnworth N.B. et al. Treatment with Herbal Medicines // *WHO Bull.* – 1985. – Vol. 63. – P. 1–16.
38. Fraga M. Natural sesquiterpenoids. // *Nat. Prod. Rep.* – 2007. – V. 24. – P. 1350–138.