

С. И. Кривенко<sup>1</sup>, Н. И. Мельнова<sup>2</sup>, В. Н. Гапанович<sup>2</sup>, Г. Н. Бычко<sup>3</sup>

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
ГРУППОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПОЛИСАХАРИДОВ –  
СУБСТАНЦИЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ  
“ФРУГЛЮМИН А” И “ФРУГЛЮМИН Б”**

*“9-я городская клиническая больница”<sup>1</sup>,  
Научно-производственное РУП “ЛОТИОС”<sup>2</sup>,  
Белорусский государственный медицинский университет<sup>3</sup>*

---

*В экспериментах in vivo на мышах и крысах показано, что группоспецифические в системе АВ0 полисахариды животного происхождения, выделяемые из слизистых оболочек свиней и лошадей, в диапазоне исследованных доз не оказывают общетоксического действия на основные системы организма экспериментальных животных.*

***Ключевые слова:** иммуномодулирующие фармсредства, группоспецифические (в системе АВ0) полисахариды животного происхождения, “Фруглюмин А”, “Фруглюмин Б”, токсикологические свойства.*

**S.I. Krivenko, N.I. Melnova, V.N. Gapanovich, G.N. Bychko**

**TOXICOLOGIC EFFECTS OF GROUP-SPECIFIC POLYSACCHARIDES - THE SUBSTUNCS OF IMMUNOMODULATORY DRUGS “FRUGLYUMIN A” AND “FRUGLYUMIN B”**

*In “in vivo” experiments on the mouse and the rat was shown, that АВ0-system group-specific polysaccharides of animal origin, recovered from mucous membrane of pigs and horses, in investigated dose range don't cause any toxic effect on general systems of experimental animals.*

## ❑ Оригинальные научные публикации

**Key words:** immunomodulatory drugs, group-specific (ABO-system) polysaccharides of ani-mal origin, "Fruglyumin A", "Fruglyumin B", toxicological effects.

Полисахариды микробного и животного происхождения на протяжении нескольких десятилетий остаются объектом пристального внимания исследователей в качестве потенциальных источников получения фармакологически активных веществ, способных изменять реакции организма в условиях воздействия различных повреждающих факторов. Установлено, что полисахариды стимулируют кроветворение и иммуногенез, а также неспецифическую резистентность к инфекции, интоксикации и лучевым поражениям, оказывают положительное влияние на течение воспалительного процесса, повышают устойчивость клеточных мембран и усиливают регенерацию тканей, активируют гипофиз-адреналовую систему [11].

Во многом благодаря этим свойствам на основе полисахаридов оболочки грамотрицательных бактерий была создана группа иммуномодулирующих лекарственных средств первого поколения (пирогенал, продигозан), широко применявшихся для стимуляции противобактериального иммунитета при терапии пневмоний, инфицированных ран, трофических язв кожи и других воспалительных процессов [15]. В настоящее время эти иммуномодулирующие средства используются ограниченно из-за их высокой пирогенности и других побочных эффектов. На смену им пришли микробные препараты второго поколения, представляющие собой лизаты бактерий (бронхомунал, бронхоаксом, ИРС-19, имудон), клиническая эффективность которых подтверждена многочисленными исследованиями [3, 15].

Способность активировать факторы иммунологической устойчивости организма была выявлена у ряда полисахаридов, продуцируемых в ходе микробиологического синтеза бактериями *Leuconostoc mesenteroides* (декстран) и *Aerobasidium pularia*

*pullulans* (пуллулан). Было установлено, что радиационно-химическая модификация этих биополимеров придает лекарственным средствам на их основе свойства направленной стимуляции гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, комплемента и интерферонотенеза [1, 4, 5].

Среди полисахаридов животного происхождения особый интерес представляют соединения, выделяемые из слизистых оболочек свиней (группоспецифические полисахариды А, ПА) и лошадей (группоспецифические полисахариды Б, ПБ), обладающие способностью к нейтрализации  $\alpha$ - и  $\beta$ -изогемагглютининов в системе АВО крови человека, что уже само по себе предполагает наличие у них иммунологических свойств. Ранее было установлено, что эти вещества усиливают цитотоксическую активность естественных киллерных клеток крови [2] и повышают пролиферативную активность гемопозитических клеток [9]. В экспериментах *in vitro* доказано отсутствие токсического действия соединений данной природы по отношению к лимфоцитам периферической крови человека [8]. Совокупность вышеперечисленных свойств послужила предпосылкой для разработки на основе ПА и ПБ новых лекарственных средств, обладающих комплексным иммуномодулирующим действием и способностью универсализации в системе АВО препаратов крови (криопреципитат) и трансплантатов гемопозитических стволовых клеток.

Целью настоящей работы являлось изучение острой и хронической токсичности группоспецифических полисахаридов А и Б – полимерной основы разрабатываемых иммуномодулирующих лекарственных средств "Фруглюмин А" и "Фруглюмин Б" [10].

### Материалы и методы.

Таблица 1 — Динамика изменения эритроцитарных индексов крови крыс при изучении хронической токсичности группоспецифических полисахаридов Б

Условия эксперимента	Исследуемый показатель			
	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л	RDW, %
1	2	3	4	5
интактные животные	52,0 ± 0,62	17,4 ± 0,22	334,4 ± 1,09	13,7 ± 0,74
1 месяц введений				
суточная доза	51,7 ± 0,65	17,1 ± 0,19	333,6 ± 2,06	15,4 ± 0,48
курсовая доза	53,3 ± 0,16	18,0 ± 0,09*	338,4 ± 1,88	13,0 ± 0,17
2 месяца введений				
суточная доза	52,6 ± 0,29	17,1 ± 0,19	331,2 ± 1,35	14,3 ± 0,79
1	2	3	4	5
курсовая доза	52,1 ± 0,49	17,9 ± 0,20	338,8 ± 1,59*	13,3 ± 0,31
3 месяца введений				
суточная доза	53,2 ± 0,49	17,9 ± 0,18	337,2 ± 1,22	13,2 ± 0,48
курсовая доза	52,4 ± 0,48	17,8 ± 0,18	337,4 ± 1,25	13,4 ± 0,34
1 месяц после окончания введения				
суточная доза	52,7 ± 0,48	17,6 ± 0,15	334,4 ± 1,22	12,8 ± 0,36
курсовая доза	52,7 ± 0,35	17,7 ± 0,19	337,2 ± 2,64	12,5 ± 0,27
3 месяца после окончания введения				
суточная доза	51,0 ± 0,59	16,8 ± 0,24	331,8 ± 1,40	12,7 ± 0,33
курсовая доза	50,0 ± 0,63	16,7 ± 0,29	331,8 ± 1,46	12,6 ± 0,40

Примечание: \* – достоверность различий по отношению к интактным животным при уровне значимости  $P < 0,05$ .

Общетоксические свойства группоспецифических ПА и ПБ исследовали в соответствии с [13]. В эксперименте использованы белые беспородные мыши обоего пола массой  $20 \pm 2$  г и крысы линии Вистар массой  $200 \pm 20$ , соответствующие кондиционным требованиям и содержащиеся в стандартных условиях специализированного вивария.

Общую токсичность оценивали на мышах, отдельно на самках ( $n=10$ ) и самцах ( $n=10$ ). Группоспецифические ПА и ПБ в 0,9% растворе натрия хлорида вводили однократно внутривенно в 5-кратной курсовой терапевтической дозе в объеме, не превышающем 1 мл. Наблюдение за экспериментальными животными проводили в течение 7 дней.

Острую токсичность растворов группоспецифических ПА и ПБ (однократно внутривенно) изучали на беспородных мышах. Токсичность нарастающих дозировок препаратов регистрировали на группах животных ( $n=6$  для каждой дозы). В качестве начальной была избрана доза 100 мг/кг, соответственно, последующие дозировки субстанций составили 200 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг и 500 мг/кг. Как и в случае изучения общей токсичности проводили наблюдение (в течение 6 часов в день введения, затем – на протяжении 14 суток) за поведенческими реакциями животных, их внешним видом, потреблением воды и пищи и другими показателями.

Исследование хронической токсичности группоспецифических ПА и ПБ проводили на крысах линии Вистар обоего пола, которым на протяжении 3 месяцев (с учетом предполагаемого 20-дневного курса клинического применения лекарственных средств "Фруглюмин А" и "Фруглюмин Б") [14], ежедневно внутримышечно вводили раствор субстанции. Эксперимент был проведен на 3 сериях крыс отдельно для группоспецифических ПА и для ПБ. Для каждой субстанции первую (контрольную) серию составили интактные животные ( $n=10$ ), кровь которых служила

общим контролем сезонности для опытных серий. Вторая включала животных ( $n=70$ ), которым раствор субстанции полисахарида вводили внутримышечно в суточной терапевтической дозе. Крысам третьей серии ( $n=70$ ) ежедневно вводили раствор субстанции полисахарида в курсовой (т.е. превышающей суточную терапевтическую в 10 раз) дозе.

Оценку токсичности группоспецифических ПА и ПБ в ходе исследования проводили по динамике поведенческих реакций, массы тела, макроструктуры внутренних органов и их весовых коэффициентов (отношение к массе тела крысы), биохимических показателей и клеточного состава крови.

Цитологические исследования выполняли на гематологическом анализаторе "COUL-TER@ACTdiffTM Analyzer" ("Beckman", США). Кровь экспериментальных животных забирали из околосердечной сумки под эфирным наркозом. Количество ретикулоцитов и лейкоцитарную формулу определяли по стандартным методикам [12]. Оценку биохимического состава крови проводили на биохимическом анализаторе Eos-Bravo ("Hospitex Diagnostics", Италия). Для определения активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) использовали колориметрические методы и наборы реактивов НТК "Анализ-Х".

Суточная терапевтическая, курсовая терапевтическая и 5-кратно превышающая ее дозы рассчитывались для каждого животного отдельно, исходя из эквивалента содержания группоспецифических ПА и ПБ в суточной терапевтической дозе лекарственной формы Фруглюмина А (ФрА) и Фруглюмина Б (ФрБ) – 0,285 мг/кг на человека среднего веса в 70 кг.

Статистическая обработка материала исследований проведена с использованием общепринятых методов.

**Результаты и обсуждение**

Полученные результаты сводятся к следующему.

Таблица 2 — Динамика изменения цитогематометрических показателей крови крыс при изучении хронической токсичности группоспецифических полисахаридов Б

Условия эксперимента	Исследуемый показатель	
	лейкоциты, %	лимфоциты, %
1	2	3
интактные животные	$6,4 \pm 0,65$	$75,6 \pm 1,77$
1 месяц введений		
суточная доза	$7,9 \pm 0,46$	$71,0 \pm 3,96$
курсовая доза	$8,0 \pm 1,04$	$70,8 \pm 3,57$
2 месяца введений		
суточная доза	$7,9 \pm 1,25$	$76,7 \pm 1,81$
курсовая доза	$9,1 \pm 0,80^*$	$77,3 \pm 1,64$
3 месяца введений		
суточная доза	$8,8 \pm 1,34$	$79,3 \pm 1,97$
курсовая доза	$9,5 \pm 0,50^*$	$78,2 \pm 1,01$
1 месяц после окончания введения		
суточная доза	$9,6 \pm 1,12^*$	$79,7 \pm 1,25$
курсовая доза	$8,4 \pm 0,87$	$76,6 \pm 1,46$
3 месяца после окончания введения		
суточная доза	$8,3 \pm 0,67$	$75,8 \pm 2,51$
курсовая доза	$8,4 \pm 1,18$	$74,8 \pm 1,54$

Примечание: \* – достоверность различий по отношению к интактным животным при уровне значимости  $P < 0,05$

## ■ Оригинальные научные публикации

Общая токсичность группоспецифических ПА и ПБ изучена на беспородных белых мышах обоего пола. В соответствии с требованиями ГФ XI [6] испытания веществ на токсичность проводятся при дозировке исследуемого препарата, обычно не превышающей суточную терапевтическую. Поскольку сырьем для получения разрабатываемых лекарственных средств служат слизистые оболочки желудков свиней и лошадей, а выделяемые ксеногенные полисахариды потенциально могут вызывать при их введении в организм человека неблагоприятные побочные реакции, в том числе и анафилактического типа, в данной работе изучение общей токсичности было выполнено не на суточной терапевтической дозе, а на 5-кратной курсовой, содержащей фармакологически активного вещества (субстанции) в 50 раз больше.

Все животные хорошо переносили однократное внутривенное введение группоспецифических ПА и ПБ в используемой дозировке; в течение одной недели последующих наблюдений их общее состояние и поведение не отличались от исходного при неизменности веса и отсутствии гибели.

При эвтаназии не было обнаружено выпота в грудной и брюшной полостях. Макро-скопическое исследование основных органов жизнеобеспечения (легких, сердца, печени, селезенки и почек) показало, что они имели обычную окраску и размеры, правильную форму без видимых отклонений морфоструктуры.

Таким образом, проведенное исследование общих токсикологических свойств субстанции разрабатываемых иммуномодулирующих препаратов ФрА и ФрБ показало отсутствие у полисахаридной основы способности проявлять первичную токсичность при ее внутривенном введении даже в 5-кратной курсовой терапевтической дозе, что однозначно указывает на токсикологическую безвредность самой лекарственной формы.

Острая токсичность. Внутривенное болюсное введение мышам растворов исследуемых группоспецифических ПА и ПБ в нарастающих дозах от 100 мг/кг до 500 мг/кг ни в одной из испытываемых групп животных не вызвало отклонений от нормального поведения. Ни одно животное в ходе эксперимента не погибло, что позволило сделать заключение, что группоспецифические ПА и ПБ в исследованном диапазоне дозировок не вызывают реакции острой токсичности у животных.

Таким образом, внутривенное введение растворов полисахаридов в организм животных в дозе, в сотни раз превышающей суточную терапевтическую (500 мг/кг), не вызвало изменения поведенческих реакций и гибели экспериментальных животных. Дальнейшее определение LD50 группоспецифических ПА и ПБ являлось нецелесообразным, позволив отнести субстанции ФрА и ФрБ к нетоксичным соединениям.

Хроническая токсичность группоспецифических ПА и ПБ исследовалась на крысах линии Вистар, которым длительно (на протяжении 3-х месяцев) ежедневно внутримышечно вводили растворы субстанций. Продолжительность эксперимента была обусловлена общей предполагаемой длительностью терапевтического курса иммуномодулирующих средств ФрА и ФрБ (20 дней – 10 введений, максимально – 1 раз в 2 дня).

Длительное введение растворов группоспецифических ПА и ПБ в суточной и курсовой терапевтических дозах практически не отразилось на весовых коэффициентах внутренних органов – средние значения регистрируемого показателя находились в пределах физиологических колебаний и статистически значимо не отличались от величин, характеризующих условную норму для данного вида животных.

Учитывая существование единых клеток-предшественников лимфо- и гемопоза, а также полученные ранее данные о стимулирующем действии группоспецифических ПА и ПБ на пролиферативную активность кровяных предшественников, было проведено исследование влияния указанных субстанций на цитогематометрические показатели крови крыс – количество эритроцитов, тромбоцитов, общее количество лейкоцитов и их популяционному составу, содержание гемоглобина, гематокритное число. Анализировали также изменения качественных показателей (эритроцитарных индексов) клеток крови.

Введение животным суточной и курсовой терапевтических доз раствора группоспецифических ПА и ПБ на протяжении 1 месяца практически не отражалось на показателях «красной» крови (содержании гемоглобина, количестве эритроцитов, уровне гематок-

рита). Однако дальнейшее ежедневное введение раствора полисахаридов в курсовой дозе приводило к увеличению содержания гемоглобина в крови крыс. Так, например, для группоспецифических ПА спустя 2 месяца введения наблюдалось увеличение данного показателя на 7,1%, спустя 3 месяца – на 5,5% с последующим снижением данного показателя до величин, сопоставимых с интактными животными. Хотя эти изменения носили статистически недостоверный характер, они хорошо согласуются с динамикой эритроцитарных индексов крови крыс, которая будет рассмотрена ниже на примере группоспецифических ПБ (табл. 1).

Анализировались следующие эритроцитарные индексы: объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) и % анизоцитоза (RDW). Введение раствора группоспецифических ПБ в курсовой дозе в течение 1 месяца привело к достоверному увеличению содержания гемоглобина в эритроците, а в течение 2 месяцев – к статистически значимому увеличению концентрации гемоглобина в эритроците.

Для группоспецифических ПА динамика изменений эритроцитарных индексов носила сходных характер.

При оценке воздействия исследуемых доз группоспецифических ПБ на лейкоцито- и лимфоцитопоз через 1 месяц ежедневных введений наблюдали повышение общего количества лейкоцитов: на 23,5% – для суточной терапевтической и на 25,0% – для курсовой терапевтической дозы. В серии животных, получавших суточную терапевтическую дозу, количество лейкоцитов, постоянно нарастая по ходу введения, достигало максимума через 1 месяц после окончания введения препарата, составив  $9,6 \pm 1,12$  (превышение на 50,2% по отношению к интактным животным;  $P < 0,05$ ). В серии животных, получавших курсовую терапевтическую дозу, статистически значимый лейкоцитоз наблюдали уже через 2 месяца введений, когда количество лейкоцитов превышало уровень данного показателя у интактных крыс на 42,2%. В течение последующего месяца количество лейкоцитов продолжало повышаться и спустя 3 месяца введения регистрировалось превышение данного показателя по отношению к контрольной серии на 49,1%.

Количество лимфоцитов в отслеживаемом временном интервале претерпевало схожие по направленности изменения. Спустя 3 месяца введения группоспецифических ПБ в суточной и курсовой терапевтических дозах увеличение количества лимфоцитов также достигало максимального уровня. Эти изменения, хотя и не достигали статистически значимых величин, в совокупности с результатами патоморфологических исследований лимфоузлов (данные не приведены), свидетельствуют об умеренном иммуномодулирующем действии субстанции ФрБ на лимфопоз.

Необходимо отметить, что при оценке влияния на клеточный состав периферической крови курсового введения группоспецифических ПА, а также эффекта их последствия, получены принципиально схожие результаты.

Таким образом, результаты исследования влияния группоспецифических ПА и ПБ на цитогематометрические показатели крови крыс свидетельствуют об отсутствии токсических проявлений при их длительном введении экспериментальным животным. Кроме того, сочетание выявленного умеренного стимулирующего действия обоих исследуемых субстанций на лейкоцито- и лимфоцитопоз в комплексе с ранее установленным их иммуномодулирующим действием в отношении полиморфноядерных лейкоцитов, проявляющемся в усилении хемотаксиса за счет положительной регуляции экспрессии молекул адгезии (CD18) и рецепторов ИЛ-8 преимущественно II типа (CXCR2) [7], позволяет предполагать высокую эффективность разрабатываемых препаратов в комплексной терапии заболеваний, вызванных бактериальными инфекциями.

Дополнительным доказательством токсической безопасности группоспецифических ПА и ПБ, являющихся основным действующим веществом разрабатываемых иммуномодулирующих лекарственных средств ФрА и ФрБ, явились результаты определения в плазме крови экспериментальных животных (крысы) концентрации общего белка и альбумина (позволяют судить о белок-синтезирующей функции печени), а также конечных метаболитов азотистого обмена – мочевины и креатинина (свидетельствуют о выделительной способности почек).

Установлено, что длительное, на протяжении 3 месяцев, введение группоспецифических ПА и ПБ, оказывает умеренное стимулирующее влияние на белок-синтезирующую функцию печени, особенно в плане продукции ею основного транспортного белка плазмы альбумина. При этом, к моменту завершения введения более высокие абсолютные значения прироста как общего белка, так и альбумина отмечаются в плазме крови крыс, получавших курсовую терапевтическую дозу (таблица 3).

Подтверждением стимулирующего влияния группоспецифических ПБ на белок-синтезирующую функцию печени явилось то обстоятельство, что по завершению их введения в плазме крови экспериментальных животных длительное время (через 1 и 3 месяца) регистрировали значения показателей белкового обмена, близкие к верхней границе физиологической нормы. Так, для курсовой терапевтической дозы значения общего белка и альбумина превышали величины у интактных животных в анализируемые сроки после завершения введения на 12,1%, 15,2% и 9,3%, 20,3%, соответственно. Для суточной терапевтической дозы это превышение составило – 8,2%, 14,6% и 8,3%, 19,9%, соответственно.

Схожее влияние на показатели белкового обмена прослеживалось и в серии крыс с введением группоспецифических ПА.

Следует отметить, что все полученные данные по динамике изменений концентрации протеинов в плазме крови экспериментальных крыс, потенцируемые введением исследуемых субстанций ФрА и ФрБ, находились в пределах физиологической нормы, характерной для данного вида животных. Негативного влияния длительного введения группоспецифических ПА и ПБ на белок-синтезирующую функцию печени выявлено не было.

Обнаруженный в наших экспериментах эффект умеренного стимулирующего влияния группоспецифических полисахаридов на белковообразовательную функцию печени является фактом, с нашей

точки зрения, положительно характеризующим исследуемые полисахаридные субстанции в качестве основного действующего вещества фармакологического средства. Область предполагаемого применения в клинике иммуномодулирующих лекарственных препаратов на их основе охватывает круг патологических состояний, зачастую сопровождающихся тяжелыми изменениями со стороны белкового гомеостаза, усилением реакций катаболической направленности. Поэтому, обнаруженный эффект умеренной и длительной активации протеинообразующей функции печени, потенцируемый группоспецифическими ПА и ПБ, безусловно является позитивным.

Динамика изменений в плазме крови экспериментальных животных уровня конечных продуктов азотистого обмена – мочевины и креатинина также свидетельствовала об отсутствии токсического влияния длительного введения группоспецифических ПА и ПБ в суточной и курсовой дозах на детоксикационную и экскреторно-выделительную функцию печени и почек. Несмотря на некоторое повышение содержания креатинина в крови животных опытных серий через 2 месяца введения с последующим снижением данного показателя до уровня контрольной серии все регистрируемые значения находились в пределах физиологической нормы.

Таким образом, результаты проведенного исследования влияния длительных инъекций курсовой и суточной доз группоспецифических ПА и ПБ на некоторые показатели белкового метаболизма в плазме крови экспериментальных животных позволяют констатировать, что введение они не оказывает токсического влияния на белок-синтезирующую функцию печени, а также выделительную способность почек. При этом умеренная стимуляция протеин-синтезирующей функции печени носит пролонгированный характер.

Длительное введение группоспецифических ПА и ПБ не вызвало изменений активности аминотрансфераз и содержания глюкозы в плазме крови крыс, а также не сопровождалось ста-

Таблица 3 — Динамика изменения некоторых показателей белкового и азотистого обмена при длительном введении крысам курсовой дозы группоспецифического полисахарида Б

Условия эксперимента	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, мМ/л	Креатинин, мкМ/л
1	2	3	4	5
интактные животные	68,2 ± 1,25	34,6 ± 1,64	4,6 ± 0,41	61,7 ± 2,20
1 месяц введения				
суточная доза	64,9 ± 1,76	31,8 ± 1,34	4,3 ± 0,80	61,1 ± 1,81
курсовая доза	67,7 ± 2,55	36,1 ± 1,18	5,3 ± 0,87	65,8 ± 2,20
2 месяца введения				
суточная доза	70,6 ± 1,036	32,8 ± 0,558	2,8 ± 0,62*	77,0 ± 2,23*
курсовая доза	71,6 ± 2,91	34,4 ± 2,25	4,1 ± 0,37	74,0 ± 1,54*
3 месяца введения				
суточная доза	73,2 ± 2,40	35,2 ± 1,41	4,5 ± 0,65	62,8 ± 3,57
курсовая доза	79,4 ± 2,56*	37,4 ± 0,71*	4,4 ± 0,32	62,4 ± 1,01
1 месяц после завершения введения				
суточная доза	73,8 ± 1,65*	37,5 ± 0,77	4,5 ± 0,26*	70,3 ± 0,74
курсовая доза	76,4 ± 1,29*	37,9 ± 0,82*	5,5 ± 0,34	62,3 ± 1,46
3 месяца после завершения введения				
суточная доза	78,2 ± 1,32*	41,5 ± 0,75*	3,7 ± 0,46*	61,4 ± 1,77
курсовая доза	78,6 ± 2,30*	41,7 ± 1,66*	4,3 ± 0,25*	67,7 ± 2,28

Примечание: \* – достоверность отличия от соответствующего интактного контроля при уровне значимости P < 0,05.

## ❑ Оригинальные научные публикации

тистически значимым усилением интенсивности процессов перекисного окисления липидов как на всем протяжении курсового введения, так и в отдаленные сроки после его окончания.

Комплексное экспериментальное исследование токсикологических свойств группоспецифических ПА и ПБ (субстанций иммуномодулирующих лекарственных средств “Фруглюмин А” и “Фруглюмин Б”), позволяет сделать следующие выводы:

- группоспецифические ПА и ПБ не проявляют общетоксических свойств даже при их введении беспородным мышам в 5-кратной курсовой терапевтической дозе;

- длительное (на протяжении 3-х месяцев) ежедневное внутримышечное введение крысам группоспецифических ПА и ПБ в суточной и курсовой терапевтических дозах не вызывает существенных изменений основных параметров гомеостаза, не провоцирует активацию процессов перекисного окисления липидов, не оказывает токсического влияния на основные параметры белкового обмена и функционирование органов детоксикации и экскреции (печень, почки).

### Литература

1. Вознюк, А.В., Потапнев М.П., Гапанович В.Н. и др. Усиление продукции антител и антибактериальной функции нейтрофилов под действием неорондекса // Респ. научн.-практ. конф. “Совершенствование трансфузиологического обеспечения в Республике Беларусь. Разработка, экспериментальное изучение и клиническое применение препарата неорондекс” / Тез. докл., Могилев, 24-27 мая 1994 г. – Могилев, 1994. – С. 15-18.

2. Гапанович, В.Н., Кривенко С.И., Мельнова Н.И. и др. Влияние группоспецифических полисахаридов животного происхождения на цитотоксическую активность естественных киллерных клеток крови человека // Медицинский журнал. – 2005. – № 4 – с. 37-38.

3. Гарашенко, Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Вакцинальные реакции и меры по их предупреждению // Детский доктор. – 2001. – №1. – с.24-29.

4. Горецкая, И.С., Давыдов О.В., Петров П.Т. и др. Изучение в культуре клеток интерферогенных свойств неорондекса // Тез. докл. Межд. научн. конф. “Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника”. Минск, 14-16 ноября 2001 г.– Минск, 2001. – С. 53-56.

5. Горецкая, И.С., Давыдов О.В., Петров П.Т. и др. Полисахариды, содержащие металлокомплексы – индукторы интерферона // Тез. докл. Межд. научн. конф. “Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника”. Минск, 14-16 ноября 2001 г.– Минск, 2001. – С. 62-63.

6. Государственная Фармакопея СССР. – М.: «Медицина», 1989. – Издание XI, Т. 2. – С. 182.

7. Кривенко, С.И., Белевцев М.В., Гапанович В.Н. Регуляция экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2 нейтрофильных лейкоцитов периферической крови человека под действием иммуномодулирующих препаратов на основе полисахаридов животного происхождения // Известия НАНБ. Серия медицинских наук. – 2007. – № 3. – С. 49-51.

8. Кривенко, С.И., Гапанович В.Н., Старцева А.Ю. и др. Митогенные и лимфотоксические эффекты группоспецифических в системе АВО полисахаридов животного происхождения // Медицинский журнал. – 2006. – № 1 – С. 58-60.

9. Кривенко, С.И., Кушнерова Г.И., Гапанович В.Н. и др. Влияние нового кровезаменителя на основе полисахарида пуллулана на пролиферативную активность кроветворных предшественников костного мозга человека и мыши in vitro // Тез. докл. Междунар. научн. конф. “Лекарственные препараты на основе модифицированных полисахаридов”. – Минск, 1998. – С. 39-41.

10. Кривенко, С.И., Пинчук Л.А., Гапанович В.Н. и др. Перспективы применения группоспецифических полисахаридов в лабораторной и клинической практике / Мат. НИИ эпидемиологии и микробиологии по итогам выполнения ГНТП «Инфекции и медицинские биотехнологии» 2001-2005 гг. – Минск, 2005 – С. 403-409.

11. Вакцинология / Медуницын Н.В. // М.: Триада-Х, 2004.- 448 с.

12. Методы клинических лабораторных исследований / Под ред. В.С. Камышниковой. – Мн.: Бел. Наука, 2001. – 695 с.

13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / В.П. Фисенко, Е.В. Арзамасцев, Э.В. Бабаян и др. – М., 2000. – 398 с.

14. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ: Временные методические рекомендации. – М, 1985. – 19 с.

15. Хаитов, Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. 2003. - N4. - С. 196-203.

Поступила 20.08.2012