

С. А. Кедик<sup>1</sup>, А. В. Панов<sup>1</sup>, И. В. Сакаева<sup>2</sup>, Ю. В. Кочкина (Черта)<sup>1</sup>, Е. И. Ярцев<sup>1</sup>**ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА И 2-МЕТИЛ-5-ВИНИЛПИРИДИНА**<sup>1</sup> ЗАО "Институт фармацевтических технологий", Москва, Россия;<sup>2</sup> ФГБУ "НЦ ЭСМП" Минздравсоцразвития России, Москва, Россия

Показано, что сополимер N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином повышает фагоцитарную активность макрофагов. Наблюдалась тенденция к увеличению доли фагоцитирующих клеток, фагоцитарного индекса и индекса завершенности фагоцитоза после его введения.

**Ключевые слова:** сополимер N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином; фагоцитарная активность.

Ранее были изложены результаты синтеза сополимеров N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина, определены их молекулярно-массовые характеристики и растворимость в воде [1], а для водорастворимых сополимеров разработаны методики количественного определения в водных растворах. Одним из перспективных направлений может быть использование водорастворимых сополимеров в качестве иммуномодуляторов и иммуностимуляторов. Известно, что некоторые сополимеры N-винилпирролидона обладают иммуностимулирующими свойствами. Например, сополимер с 5-изо-пропенилтетразолом ( $M_w = 85$  кДа, мольная доля 5-изо-пропенилтетразола 0,40 – 0,74) является иммуноадьювантом поверхностного антигена вирусного гепатита В [2], а сополимер с 2-метил-5-винилтетразолом ( $M_n = 30 - 40$  кДа, мольная доля 2-метил-5-винилтетразола 0,25 – 0,40) проявляет иммуностимулирующую активность [3].

В настоящей работе, выполненной в продолжение работ [1], изучено влияние сополимера N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином на особенности фагоцитоза макрофагов и оценена возможность его использования в качестве активатора фагоцитоза.

*Экспериментальная химическая часть*

Сополимер N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином синтезировали радикальной сополимеризацией при постоянном соотношении мономеров в реакционной массе, обеспечиваемом подпиткой [1, 4].

Таблица 1  
Влияние сополимера на фагоцитарную активность (ФА) макрофагов (исследования в присутствии красителя нейтрофильного красного)

Препарат	Доза, мг/кг	Показатели ФА			
		3 сут		5 сут	
		ФА, %	Изменение ФА, %	ФА, %	Изменение ФА, %
Контроль	0	41	100	35	100
Сополимер	5	47	115	43	123
	50	59	144	48	137

Условия синтеза подробно описаны в [1]. В качестве основного объекта исследования выбрали водорастворимый сополимер (образец 1), молекулярно-массовые характеристики которого приведены в [1].

Острую токсичность синтезированного сополимера исследовали *in vivo* на 10 здоровых беспородных белых мышах массой 18 – 20 г. Для этого из сополимера готовили 10 масс. % раствор в стерильном изотоническом растворе NaCl и вводили каждому животному по 0,4 мл раствора. Соединение считали нетоксичным, если через 7 сут наблюдения в группе не погибло ни одно животное.

Исследование фагоцитарной активности проводили с помощью модели макрофагов перитонеального экссудата на здоровых белых беспородных мышах. Мышей делили на 3 равные группы, по 10 животных в каждой. Образование интактных макрофагов индуцировали внутрибрюшинным введением 2 мл стерильной 0,05 масс. % суспензии красителя нейтрофильного красного или 2 мл 0,05 масс. % суспензии коллоидной туши в физиологическом растворе. Сополимер вводили в дозах 5 и 50 мг/кг в объеме 250 мкл водного раствора. Животным контрольной группы вводили равный объем воды для инъекций. Исследование проводили на третьи и пятые сутки после завершения курса введения препарата (или воды — для контрольной группы). В случае красителя нейтрофильного красного фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов оценивали по интенсивности поглощения ими красителя. Количество поглощенного красителя определяли по оптической плотности перитонеального лизата при длине волны 620 нм. В случае коллоидной туши через 10 мин после ее введения брюшную полость мышей промывали 5 мл изотонического раствора NaCl. Собранные клетки перитонеального экссудата трижды отмывали и суспендировали в 1 мл изотонического раствора NaCl. Долю фагоцитирующих клеток определяли по результатам микроскопического подсчета. После этого клетки осаждали центрифугированием, удаляли супернатант, и осадок клеток лизировали водой для инъекций. Лизаты помещали в фотометрические планшеты и определяли светопоглощение при длине волны 620 нм, пропорциональное

Таблица 2  
Влияние сополимера на показатели фагоцитарной активности макрофагов (исследования в присутствии коллоидной туши)

Препарат	Доза, мг/кг	Доля фагоцитирующих клеток, %	Фагоцитарный индекс	Индекс завершенности фагоцитоза
Контроль	0	56,0 ± 5,7	7,0 ± 1,0	13,5 ± 5,1
Сополимер	5	61,0 ± 3,9	6,8 ± 0,7	24,5 ± 5,5
	50	68,7 ± 1,3	9,3 ± 1,0	31,4 ± 12,8

количеству туши, поглощённой перитонеальными фагоцитами. Фагоцитарный индекс вычисляли, как отношение светопоглощения к числу фагоцитирующих клеток. Индекс завершенности фагоцитоза рассчитывали, как отношение среднего числа частиц (доли фагоцитирующих клеток), поглощённых 1 фагоцитирующей клеткой за 1 ч к этой же величине за 2,5 ч.

### Результаты и их обсуждение

Предварительные исследования острой токсичности сополимера N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпирридином показали, что в группе из 10 мышей в течение 7 сут после введения 0,4 мл 10 масс. % раствора сополимера не погибло ни одно животное. Это свидетельствует об отсутствии острой токсичности сополимера.

Результаты исследования активности перитонеальных макрофагов в присутствии красителя нейтрофильного красного и коллоидной туши представлены соответственно в табл. 1 и 2. Из табл. 1 видно, что фагоцитарная активность макрофагов закономерно увеличивается с дозой сополимера, причем это увеличе-

ние, по сравнению с контрольной группой, статистически достоверно и составляет от 15 до 44 % в зависимости от дозы сополимера. Данные табл. 2 свидетельствуют, что при увеличении дозы сополимера доля фагоцитирующих клеток, фагоцитарный индекс и индекс завершенности фагоцитоза увеличиваются. Другими словами, повышается степень активации фагоцитоза и улучшается переваривающая способность фагоцитов. При этом переваривающая способность макрофагов возрастает в 1,5–2 раза при увеличении доли фагоцитирующих клеток всего лишь на 9–22 %.

По результатам исследования фагоцитоза перитонеальных макрофагов белых беспородных мышей при введении специально синтезированного сополимера N-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпирридином было установлено, что с введением сополимера и увеличением его дозы повышается фагоцитарная активность макрофагов, а также наблюдаются тенденции к увеличению доли фагоцитирующих клеток, фагоцитарного индекса и индекса завершенности фагоцитоза. Сравнение показателей показывает, что индекс завершенности фагоцитоза, характеризующий переваривающую способность макрофагов, заметно возрастает при относительно небольшом увеличении доли фагоцитирующих клеток.

### ЛИТЕРАТУРА

1. С. А. Кедик, А. В. Панов, И. В. Сакаева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(8), 19–22 (2012).
2. А. с. СССР 1578143 (1990).
3. Патент РФ 2 000 004 (1993).
4. Е. К. Федоров, О. Е. Лобанов, Л. Ф. Мосалова и др., *Высокомолек. соедин., Сер. А*, **36**(9), 1446–1451 (1994).

Поступила 09.11.11.

## PHAGOCYtic ACTIVITY OF COPOLYMERS OF N-VINYLPYRROLIDONE AND 2-METHYL-5-VINYLPYRIDINE

S. A. Kedik<sup>1</sup>, A. V. Panov<sup>1</sup>, I. V. Sakaeva<sup>2</sup>, J. V. Kochkina (Cherta)<sup>1</sup>, and E. I. Yartsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pharmaceutical Technology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

A copolymer of N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine increases the phagocytic activity of macrophages. In addition, a tendency to increase in the fraction of phagocytic cells, phagocytic index, and index of phagocytosis completeness under the action of copolymer was observed.

**Key words:** Copolymer of N-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine; phagocytic activity