

Г. А. Шахмурова<sup>1</sup>, Н. З. Мамадалиева<sup>2</sup>, А. А. Жанибеков<sup>2</sup>, З. А. Хушбактова<sup>2</sup>,  
В. Н. Сыров<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ СУММАРНОГО ЭКДИСТЕРОИДНОГО ПРЕПАРАТА ИЗ *SILENE VIRIDIFLORA* НА ИММУННЫЙ СТАТУС ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В НОРМЕ И ПРИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

<sup>1</sup> Ташкентский государственный педагогический университет им. Низами, Ташкент, Узбекистан;

<sup>2</sup> Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Приводятся сведения о выделении суммарного экдистероидного препарата из *Silene viridiflora*. Показана эффективность его использования в качестве иммуномодулирующего средства как у нормальных животных (мыши 18 – 20 г), так и у животных с вторичными иммунодефицитными состояниями, развивающимися при облучении, остром токсическом гепатите и длительной физической нагрузке. По своей активности в этом плане сумма экдистероидов из *S. viridiflora* не уступала известному стимулятору процессов иммунитета в организме Т-активину — препарату полипептидной природы, получаемому из вилочковой железы крупного рогатого скота.

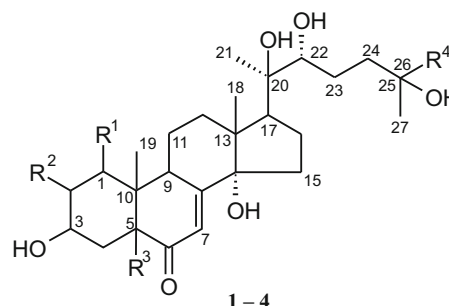
**Ключевые слова:** суммарный экдистероидный препарат, *Silene viridiflora*, иммуномодулирующий эффект.

Род *Silene* (сем. *Caryophyllaceae*) — один из крупнейших в мировой флоре, насчитывающий около 700 видов [1]. На территории Центральной Азии произрастает 84 вида растений этого рода [2]. Большой интерес эти растения представляют в связи с тем, что во многих из них (более чем в 130 видах) обнаружены фитоэкдистероиды. Соединения этого класса в последние годы интенсивно изучаются в качестве средств, оказывающих общеукрепляющее, адаптогенное, тонизирующее действие на организм высших животных и человека. На основе некоторых из них (как индивидуальных, так и суммарных экстрактивных субстанций) уже созданы различные медикаментозные препараты [3, 4]. Поскольку наиболее распространенным видом рода *Silene* является *S. viridiflora*, выделение из нее фитоэкдистероидов и изучение их биологических свойств представлялось весьма актуальной задачей. В настоящей работе проанализировано действие суммарного экдистероидного препарата из *S. viridiflora* на реакции иммуногенеза в организме.

### Экспериментальная химическая часть

Сумму экдистероидов получали из растения *Silene viridiflora*, интродуцированного в Институте химии растительных веществ АН РУз. Выделение суммы экдистероидов из надземных частей (листья, цветки, стебли) *Silene viridiflora* проводили по ранее описанной методике [5]. Надземные части растения (400 г) измельчали и экстрагировали метиловым спиртом (2 л, 5 раз) при комнатной температуре. Полученный в вакууме метанольный остаток (16,6 г) (4,15 % от воздушно-сухого сырья) растворяли в воде (300 мл) и экстрагировали хлороформом (1 л, 5 раз). После удаления гидрофобных примесей водный остаток экстрагировали *n*-бутанолом (0,5 л, 5 раз), упаривали и получили 8,4 г (2,13 %) бутанольного экстракта. Бутанольный

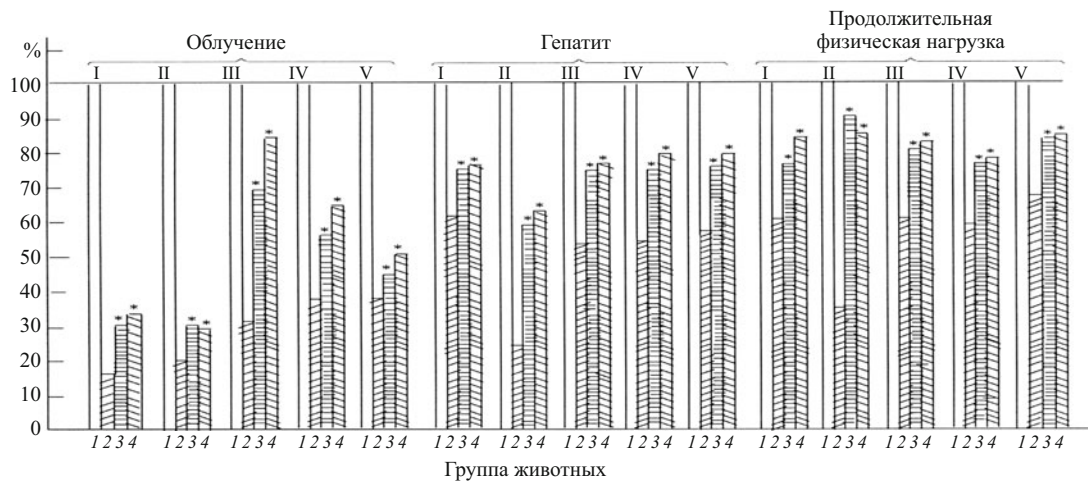
экстракт хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя системой хлороформ — метанол (4:1). Фракции, содержащие по данным ТСХ экдистероиды, собрали и получили сумму экдистероидов (6,4 г) (1,6 %). ТСХ-анализ проводили на пластинках силифола и силикагеля в системе хлороформ — метанол (4:1, 9:1). В составе суммы нами обнаружены такие мажорные индивидуальные экдистероиды как 26-гидроксиполиподин В (1), 2-дезоксиде-20-гидроксиэкдизон (2), 20-гидроксиэкдизон (син. экдистерон) (3), интегрисстерон А (4) и др. [5 – 7].



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	H	ОН	ОН	CH <sub>2</sub> ОН
2	H	H	H	CH <sub>3</sub>
3	H	ОН	H	CH <sub>3</sub>
4	ОН	ОН	H	CH <sub>3</sub>

### Экспериментальная биологическая часть

В работе использовали белых мышей-самцов массой 18 – 20 г. Для оценки иммунобиологического действия суммарного экдистероидного препарата (СЭП) применяли интегративную методику, позволяющую выявить кооперативный ответ Т- и В-систем на тимус-зависимый антиген — метод локального гемолиза в геле [8]. Иммунизацию животных осуществляли эритроцитами барана (ЭБ) в дозе  $2 \cdot 10^8$  внутрибрюшинно,



Влияние суммарного экидистероидного препарата (СЭП) из *Silene viridiflora* на некоторые показатели иммунного статуса организма мышей при развитии вторичных иммунодефицитных состояний ( $n = 8 - 10$ ). Обозначения: I — число ядросодержащих клеток селезенки  $\times 10^6$ , II — число антителообразующих клеток на 1 млн ядросодержащих клеток селезенки, III — количество клеток тимуса  $\times 10^6$ , IV — количество клеток костного мозга  $\times 10^6$ , V — количество лимфоцитов брыжеечных узлов  $\times 10^6$  (в % к показателям интактных животных). 1 — интактные животные, 2 — контроль, 3 — сумма экидистероидов из *S. viridiflora*, 4 — Т-активин. \* — Достоверность к контролю ( $p < 0,05$ ).

после чего вводили СЭП в дозе 5 мг/кг. На 5-е сутки животных забивали декапитацией (под легким эфирным наркозом) и в селезенке подсчитывали число ядросодержащих и антителообразующих клеток (АОК). Параллельно с этим подсчитывали общее количество клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (брыжеечные лимфатические узлы) органах иммунитета.

При изучении действия СЭП в условиях вторичных иммунодефицитных состояний у мышей вызывали либо острый токсический гепатит, вводя подкожно  $CCl_4$  в виде 20 % масляного раствора по 0,2 мл в течение 3 дней, либо подвергали их тотальному облучению в сублетальной дозе 5 Гр, либо подвергали принудительному плаванию в течение 1 ч в емкости с кипяченой водой ( $t = 18^\circ C$ ). В первом случае иммунизацию животных ЭБ и введение СЭП осуществляли в последний день введения избранного токсиканта, во втором — ЭБ и СЭП вводили по прошествии 5 дней после облучения, в третьем — ЭБ и СЭП вводили сразу после завершения физической нагрузки. При установлении выраженности иммуностропного действия суммарного экидистероидного препарата из *S. viridiflora* его сравнивали с известным иммуномодулирующим средством — Т-активин [9], который также вводили внутривентриально в дозе 0,5 мг/кг в условиях, аналогичных вышеописанным.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что суммарный экидистероидный препарат (СЭП) из *S. viridiflora* при однократном введении животным после иммунизации тимус-зависимым антигеном — эритроцитами барана — заметно стимулирует реакции иммунитета в

их организме. Причем в этом отношении СЭП лишь немного уступает Т-активину. Так, если число АОК на 1 млн ядросодержащих клеток селезенки у интактных животных составляет  $12,8 \pm 0,90$ , у получавших СЭП оно доходило до  $19,1 \pm 1,4$ , а у получавших Т-активин — до  $22,1 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$ ). Число ядросодержащих клеток селезенки ( $\times 10^6$ ) у интактных животных составляет  $171,0 \pm 8,3$ , у получавших исследуемые препараты оно также возрастает — при введении СЭП до  $205,2 \pm 10,0$ , а при введении Т-активина — до  $197,0 \pm 8,2$ ). Число клеток тимуса, костного мозга и брыжеечных лимфатических узлов ( $\times 10^6$ ) составляло у интактных животных  $21,4 \pm 1,1$ ,  $16,7 \pm 1,3$ ,  $13,2 \pm 0,8$ . Под действием СЭП оно возрастало до  $37,8 \pm 7,1$  ( $p < 0,05$ ),  $18,4 \pm 1,4$ ,  $37,1 \pm 2,6$  ( $p < 0,05$ ), под действием Т-активина — до  $40,2 \pm 7,6$  ( $p < 0,05$ ),  $18,7 \pm 1,1$ ,  $40,2 \pm 2,0$  ( $p < 0,05$ ). Достаточно четко иммуностимулирующее действие СЭП проявляется и при ряде моделируемых вторичных иммунодефицитных состояний. Из представленного рисунка видно, что при облучении животных, а также при гепатите и при длительной физической нагрузке процесс антителообразования в ответ на введение антигена резко снижен. Это касается как уменьшения АОК в селезенке, так собственно и числа клеток в центральных и периферических органах иммунитета. В этих условиях СЭП, аналогично Т-активину, оказывает достоверное иммуностимулирующее действие. И хотя в соответствующей постановке эксперимента ни у одного животного с развившимся вторичным иммунодефицитным состоянием количество АОК в селезенке в ответ на иммунизацию их ЭБ, как и клеточность органов иммунитета (тимуса, костного мозга и брыжеечных лимфатических узлов), не достигали интактного уровня, тем не менее все эти показатели были значительно и достоверно выше контроля. Схожая картина прослежива-

лась и в отношении ядросодержащих клеток селезенки (рисунок).

Таким образом, суммарный экистероидный препарат из *S. viridiflora* может в перспективе рассматриваться как потенциальное иммуномодулирующее средство, не только позитивно влияющее на иммунный статус организма в нормальных условиях, но и в значительной степени устраняющий его нарушения, часто наблюдаемые при развитии вторичных иммунодефицитных состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. W. S. Greuter, *Taxon*, **44**, 543 – 581 (1995).

2. О. Н. Бондаренко, *Определитель растений Средней Азии*, Фан, Ташкент (1971), сс. 2, 253.
3. В. Н. Сыров, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **57**(5), 61 – 66 (1994).
4. В. Н. Сыров, Ж. И. Исламова, З. А. Хушбактова и др., *Вестник "Тинбо" (Ташкент)*, № 2, 77 – 83 (2010).
5. Н. З. Мамадалиева, Л. Н. Зибарева, З. Саатов, Р. Лафонт, *Химия природ. соедин.*, № 2, 150 – 153 (2003).
6. N. Z. Mamadalieva, L. N. Zibareva, N. Edvard-Todeschi, et al., *Col. Czech. Chem. Commun.*, **69**(8), 1675 – 1680 (2004).
7. N. Z. Mamadalieva, A. A. Janibekov, R. Lafont, J. P. Girault, *Nat. Prod. Com.*, **5**(10), 1579 – 1582 (2010).
8. N. K. Jerne, A. A. Nordin, *Science*, **140**, 405 – 407 (1963).
9. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА "Новая волна", Москва (2008), сс. 736 – 737.

Поступила 14.03.11

## EFFECT OF TOTAL ECDYSTEROID PREPARATION FROM *SILENE VIRIDIFLORA* ON IMMUNE STATE OF EXPERIMENTAL ANIMALS UNDER NORMAL AND SECONDARY IMMUNODEFICIENCY CONDITIONS

G. A. Shakhmurova<sup>1</sup>, N. Z. Mamadalieva<sup>2</sup>, A. A. Zhanibekov<sup>2</sup>, Z. A. Khushbaktova<sup>2</sup>, and V. N. Syrov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizami Tashkent State Pedagogical University, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

The isolation of total ecdysteroid composition from *Silene viridiflora* plant is described. The preparation acts as effective immunomodulator in normal animals (mice weighing 18 – 20 g) as well as in mice with secondary immunodeficiency developing under irradiation, acute toxic hepatitis, and prolonged physical load conditions. The immunomodulating activity of the total ecdysteroid preparation from *Silene viridiflora* is comparable with that of the known immunity stimulator, T-activin, a preparation of polypeptide nature from cattle thymus.

**Key words:** Total ecdysteroid preparation, *Silene viridiflora*, immunostimulating effect



### КОМПАНИЯ BIND BIOSCIENCES, INC. ПРЕДСТАВИЛА НА AACR РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ УНИКАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА BIND-014

**BIND-014** – уникальный нанопрепарат, объединяющий лиганды целевого действия и наночастицы терапевтического действия. BIND-014 содержит доцетаксел, противоопухолевый препарат с хорошо известным действием, показанный при многих формах рака, в том числе, при раке молочной железы, простаты и легких, препарат инкапсулирован в биосовместимые полимеры, распадающиеся в биологических средах (одобрено FDA). BIND-014 имеет целевую направленность в отношении специфичного мембранного антигена простаты (PSMA), поверхностного антигена, который экспрессируется на мембранах раковых клеток и на новообразованных кровеносных сосудах, которые снабжают солидные опухоли. В доклинических моделях было доказано, что доставка доцетакселя к опухолевой ткани на фоне применения BIND-014 в 10 раз превышает показатели на фоне применения собственно доцетакселя. Накопление доцетакселя в патологическом очаге способствует выраженной положительной динамике по показателям противоопухолевой активности и переносимости. Препарат BIND-14 в настоящее время проходит 1 фазу клинических исследований при лечении пациентов с солидными злокачественными опухолями. (NCT01300533). Ранние этапы разработки BIND-014 спонсировались National Cancer Institute (Национальным Институтом рака), U. S. National Institutes of Standards and Technology (Национальными институтами стандартизации и технологии, США, NIST) в рамках Advanced Technology Program (Программы высоких технологий, ATP).

**ООО «БАЙНД (РУС)»** — российская компания, созданная в 2011 году компанией BIND Biosciences Inc. и ОАО «РОСНАНО». «БАЙНД (РУС)» совместно с BIND Biosciences, Inc. будет заниматься разработкой адресных лекарственных препаратов на основе терапевтических агентов Accurins™. Терапевтические агенты Accurins обладают обширным потенциалом для разработки лучших в своем классе препаратов для лечения широкого спектра заболеваний. Портфель разработок BIND Biosciences Inc. включает в себя ряд противораковых препаратов, противовоспалительных и сердечнососудистых лекарственных средств.

**Пресс-служба BIND в России:** Александра Дробышева, bind@prp.ru; тел: +7 (495) 937-3170