

має отримати можливість вивчити основоположні принципи і методи корекційної роботи з дитиною, дослідити проблеми її соціалізації та соціальної реабілітації. Потрібно повсюдно створювати асоціації батьків дітей із обмеженими можливостями — Асоціації батьків дітей із синдромом Дауна.

Спостерігається позитивна тенденція у всебічній роботі соціальних служб і державних соціальних установ з даними дітьми. Відкриваються спеціальні класи в корекційних освітніх установах, перевага яких полягає в тому, що дитина з хворобою Дауна живе в сім'ї та виховується в нормальних умовах середовища. Таким чином, організація соціальної допомоги дітям із хворобою Дауна сьогодні зазнає значних змін.

З метою допомоги дітям із синдромом Дауна та забезпечення доступу до навчальних закладів необхідно створити службу ранньої допомоги в Україні, яка забезпечить психолого-педагогічну підтримку сім'ї дитини з моменту народження до вступу в дошкільний навчальний заклад.

Співробітники кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки Буковинського державного медичного університету також організували догляд за цією когортою дітей. Упродовж багатьох років на лекції запрошуються педагоги, які працюють у спеціалізованому дитячому навчальному закладі № 31 Чернівців. Вони знайомлять студентів-медиків з особливостями догляду та навчання таких пацієнтів. Позитивним кроком вважаємо демонстрацію на лекціях дітей із синдромом Дауна. Запроваджуємо елементи професійної підготовки майбутніх ліка-

рів, провізорів, медичних сестер і фармацевтів, тим самим намагаємося не залишатися осторонь від такої важливої соціальної проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бочков Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков : учеб. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЕОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
2. Клінічна генетика / Т. В. Сорочман, В. П. Пішак, І. В. Ластівка [та ін.]. – Чернівці : Медуніверситет, 2006. – 449 с.
3. Медична біологія : підручник / за ред. В. П. Пішака, Ю. І. Бажори. – Вінниця : Нова книга, 2009. – С. 205–208.
4. Медична генетика / О. Я. Гречаніна, Р. В. Богатирьова, О. П. Волосовець [та ін.]. – К. : Медицина, 2007. – 536 с.
5. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование : справочник / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. В. Семанова, О. Е. Блинникова. – 2-е изд. – М. : Практика, 1996. – 416 с.
6. Пішак В. П. Навчальний посібник з медичної біології, паразитології та генетики : практикум / В. П. Пішак, О. І. Захарчук. – Чернівці : Медуніверситет, 2012. – 632 с.
7. Donepezil for Down's syndrome (comment) / P. S. Kishnani, G. A. Spiridigliozzi, J. H. Heller [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 2001. – N 158. – P. 143.
8. Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: link with the Chernobyl accident? / I. Zatselin, P. Verger, E. Robert-Gnansia [et al.] // Reprod. Toxicol. – 2007. – N 24 (3/4). – P. 289–295.
9. Holland A. J. Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study / A. J. Holland, J. Hon, A. Huppert // Journal of Intellectual Disability Research. – 2000. – N 44. – P. 138–146.
10. Temporal lobe-oriented CT scanning and dementia in Down's syndrome / B. A. Lawlor, M. McCarron, G. Wilson [et al.] // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 2001. – N 16. – P. 427–429.
11. Schupf N. Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome / N. Schupf // British Journal of Psychiatry. – 2002. – N 180. – P. 405–410.

УДК 615.33:612.017:615.37

Є. П. Москвичов

ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ В УМОВАХ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ДОКСОРУБИЦИНУ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.33:612.017:615.37

Е. П. Москвичев

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ДОКСОРУБИЦИНА И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В опытах на крысах установлено, что курсовое четырехкратное введение доксорубицина в дозе 5,0 мг/кг вызывает нарушение содержания и соотношения компонентов липидного матрикса и разнонаправленные изменения активности аденозиндезаминазы и 5'-нуклеотидазы в лимфоцитах мезентериальных лимфатических узлов. Профилактическое введение иммуномодуляторов амиксина, иммунофана и полиоксидония с различной эффективностью содействует сохранению в мембранах лимфоцитов содержания фосфолипидов, природного соотношения холестерина/фосфолипиды и активности мембранлокализованных ферментов. Стабилизирующее влияние полиоксидония на структурно-функциональное состояние мембран лимфоцитов оказалось, в сравнении с референс-препаратами, более выразительным.

Ключевые слова: мембраны лимфоцитов, доксорубицин, фармакологическая коррекция.

CHANGE IN THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL LYMPHOCYTE MEMBRANES CONDITION UNDER DOXORUBICIN COURSE INPUT AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

In experiments on rats it was found that a course fourfold administration of doxorubicin at a dose of 5.0 mg/kg causes violation of content and, value components of the lipid matrix and multidirectional changes in activity of adenosine deaminase and 5'-nucleotidase in mesenteric lymph nodes' lymphocytes. Prophylactic administration of immunomodulators of amixin, immunofan and polyoxydonium with different efficiency contributes to keeping in lymphocyte membranes phospholipids level, natural ratio of cholesterol/phospholipids and membrane-localized enzymes activity. Polyoxydonium stabilizing effect on the structural and functional state of the lymphocyte membrane turned out to be more expressive as compared to reference drugs.

Key words: lymphocyte membranes, doxorubicin, pharmacological correction.

Перспективним напрямом сучасної фармако-терапії в онкології є пошук ефективних і безпечних шляхів зниження імунотоксичної дії протипухлинних препаратів без послаблення їхньої специфічної активності. З огляду на провідну роль оксидативного стресу в механізмах цитотоксичної дії доксорубіцину [1], цілком логічним був пошук засобів профілактики імунотоксичних ефектів цього препарату серед імуномодуляторів із мембранопротекторною й антиоксидантною активністю. У цьому аспекті особливу увагу привернув вітчизняний індуктор ендогенного інтерферону аміксин, який є високоактивним засобом у профілактиці та лікуванні вірусних захворювань і вторинних імунодефіцитів, та сучасні імуномодулятори пептидної структури з протипухлинною і детоксикуючою активністю — імунофан і поліоксидоній [2–5]. Проте молекулярні механізми імунотропної дії зазначених препаратів і можливості їхнього регуляторного впливу на структурно-функціональний стан мембран лімфоцитів в умовах доксорубіцин-індукованих розладів імунітету залишаються нез'ясованими. Отже, метою роботи було дослідити індивідуальні особливості впливу імуномодуляторів аміксину, імунофану та поліоксидонію на зміни структурно-функціонального стану мембран лімфоцитів в умовах курсового введення доксорубіцину та визначити засіб, здатний найбільш ефективно коригувати зазначені зміни.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані на 148 білих нелінійних щурах масою 180–220 г, вирощених у розпліднику віварію Одеського національного медичного університету на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP. Контрольній групі тварин вводили доксорубіцин дозою 5,0 мг/кг внутрішньом'язово один раз на тиждень протягом 4 тиж. [6]. Як імунокоректори використовували препарати: аміксин-ІС («Інтерхім», Україна) дозою 2,0 мг/кг внутрішньочеревинно; імунофан («Біонокс», РФ) — 20,0 мкг/кг внутрішньочеревинно; поліоксидоній («Біонокс», РФ) — 0,3 мг/кг внутрішньочеревинно. Усі засоби вводили профілактично щодня протягом

терміну введення доксорубіцину. Інтактна група тварин отримувала відповідно по 0,5 мл води для ін'єкцій. Після закінчення експерименту тварин декапітували під легким ефірним наркозом. У ліпідних екстрактах лімфоцитів, виділених із мезентеріальних лімфатичних вузлів (ЛВ) щурів, визначали зміни вмісту холестерину (ХС) і фосфоліпідів (ФЛ), а в лімфоцитах — активність аденозиндезамінази (АДА) і 5'-нуклеотидази (5'-НК) [7].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані, наведені в табл. 1, свідчать про те, що оксидативний стрес на фоні курсового введення доксорубіцину супроводжується глибокою перебудовою структурних елементів, які становлять основу ліпідного матриксу лімфоцитів. Найбільш стабільним компонентом ліпідної структури мембран лімфоцитів в умовах курсового застосування доксорубіцину виявився холестерин, вміст якого протягом усього терміну експерименту вірогідно не змінювався, хоча фіксувалася досить чітка тенденція до його поступового зростання з $(1,71 \pm 0,12)$ ммоль/ 10^8 клітин у інтактних тварин до $(1,91 \pm 0,14)$ ммоль/ 10^8 клітин ($P > 0,05$), що, на нашу думку, можна пояснити досить високою стійкістю ХС до переокисного окиснення. Натомість зміни вмісту більш лабільних до ліпопероксидації мембранних ФЛ були набагато вираженішими і вже після третього введення доксорубіцину нами фіксувалося зниження їхнього рівня щодо показника інтактної групи на 12,3 % ($P < 0,05$), а після четвертого введення цитостатика — на 17,8 % ($P < 0,05$), що було цілком очікуваним, оскільки мембранні ФЛ є головним субстратом переокиснення в умовах оксидативного стресу, що спричинюється введенням доксорубіцину [1]. Внаслідок подібних кількісних змін головних компонентів ліпідного матриксу, в умовах збільшення терміну застосування доксорубіцину, вже починаючи з 3-го тижня, вірогідно підвищується співвідношення ХС/ФЛ до $0,49 \pm 0,04$ ($P < 0,05$), а після чотириразового введення цитостатика —

Вплив засобів імунорекції на вміст і співвідношення холестерину та фосfolіпідів у лімфоцитах мезентеріальних лімфатичних вузлів у безпородних щурів в умовах курсового введення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг, n=8–10, M±m

Показник	Інтактна група	Контроль	Засіб імунорекції		
			Аміксин	Імунофан	Поліоксидоній
Одноразове введення доксорубіцину					
Вміст загального ХС, ммоль/10 ⁸ клітин	1,71±0,12	1,68±0,11	1,62±0,08	1,76±0,06	1,65±0,07
Вміст загальних ФЛ, ммоль/10 ⁸ клітин	4,22±0,24	4,27±0,10	4,18±0,08	4,29±0,10	4,35±0,11
Коефіцієнт ХС/ФЛ	0,40±0,03	0,39±0,04	0,38±0,03	0,41±0,04	0,38±0,02
Дворазове введення доксорубіцину					
Вміст загального ХС, ммоль/10 ⁸ клітин	1,71±0,12	1,76±0,09	1,86±0,08	1,80±0,07	1,76±0,05
Вміст загальних ФЛ, ммоль/10 ⁸ клітин	4,22±0,24	4,02±0,23	3,98±0,07	4,10±0,09	4,15±0,12
Коефіцієнт ХС/ФЛ	0,40±0,03	0,43±0,03	0,46±0,04	0,44±0,04	0,42±0,03
Триразове введення доксорубіцину					
Вміст загального ХС, ммоль/10 ⁸ клітин	1,71±0,12	1,84±0,10	1,92±0,12	1,81±0,08	1,75±0,07
Вміст загальних ФЛ, ммоль/10 ⁸ клітин	4,22±0,24	3,70±0,13*	4,02±0,06#	3,95±0,07#	4,15±0,06#
Коефіцієнт ХС/ФЛ	0,40±0,03	0,49±0,04*	0,47±0,03*	0,46±0,05	0,42±0,03
Чотириразове введення доксорубіцину					
Вміст загального ХС, ммоль/10 ⁸ клітин	1,71±0,12	1,91±0,14	1,82±0,05	1,84±0,05	1,76±0,08
Вміст загальних ФЛ, ммоль/10 ⁸ клітин	4,22±0,24	3,47±0,12*	3,69±0,05**	3,73±0,08**	3,97±0,12#
Коефіцієнт ХС/ФЛ	0,40±0,03	0,55±0,05*	0,49±0,03*	0,49±0,04*	0,44±0,04#

Примітка. У табл. 1 і 2: * — P<0,05 порівняно з інтактною групою; # — P<0,05 порівняно з контрольною групою.

до 0,55±0,05 (P<0,05), що на 37,5 % вище порівняно з інтактною групою. Така перебудова ліпідного матриксу в умовах курсового введення доксорубіцину може свідчити про зниження плинності та зміну рідинно-еластичних властивостей мембран, порушення їхньої ригідності, що в остаточному підсумку може негативно вплинути на функціональну активність лімфоцитів, зокрема виступати одним із механізмів розвитку ферментемії, порушення клітинної рецепції, кооперативних відношень лімфоцитів, а також на їх диференціювання, проліферацію та формування імунної відповіді [8]. Таким чином, виражена деліпоїдизація мембранних структур із вимиванням ФЛ і порушенням співвідношення ХС/ФЛ лежить у основі перебудови ліпідного матриксу мембран лімфоцитів в умовах курсового введення доксорубіцину, усунення якої — необхідна передумова ефективності проведення імунорегуляторної терапії.

Проведені дослідження довели здатність засобів імунорекції суттєво обмежувати вираженість змін ліпідного матриксу лімфоцитів в умовах оксидативного стресу. На початкових етапах експерименту (одно- та дворазове введення доксорубіцину) жоден з імуноректорів кількісно не змінював вмісту та співвідношення ФЛ/ХС у мембранах лімфоцитів. При збільшенні тривалості використання доксорубіцину до 3 і 4 тиж. усі засоби проявили односпрямованість протективного впливу, однак ефективність поліоксидонію щодо корекції найбільш глибоких змін ліпідного матриксу виявилася найвищою

(табл. 1). В умовах профілактичного використання цього засобу вміст і співвідношення ліпідних фракцій у мембранах лімфоцитів фактично зберігалися на фізіологічному рівні. Зокрема якщо максимальне зростання співвідношення ХС/ФЛ у цьому періоді спостережень у тварин без імунорекції становило 37,5 % (P<0,05), то на фоні профілактичного введення аміксину й імунофану відповідний коефіцієнт зростав на 22,5 % (P<0,05), а поліоксидонію — лише на 10,0 % (P>0,05). Отже, поліоксидоній в умовах тривалого оксидативного стресу, спричиненого чотириразовим введенням доксорубіцину, найвиразніше зменшував деградацію ФЛ і утримував на фізіологічному рівні співвідношення ХС/ФЛ, що, на нашу думку, може сприяти збереженню найважливіших властивостей мембран лімфоцитів і пов'язаних із ними функцій.

Відомо, що мембранлокалізовані ферменти лімфоцитів АДА і 5'-НК відіграють важливу роль у формуванні та регуляції імунної відповіді [9], але значення зміни їх активності в патогенезі доксорубіцин-індукованих розладів імунітету та механізмах імунотекторної дії препаратів до цього часу не встановлено. Інтерес до цього питання пояснюється ще й тим, що зазначені ферменти ліпідзалежні, їх активність значною мірою опосередкована морфофункціональним станом клітинних мембран, які, як відомо з попередніх досліджень, в умовах курсового введення доксорубіцину зазнають значних змін. Отже, визначення активності зазначених ферментів у лімфоцитах

мезентеріальних ЛВ, на наш погляд, було актуальним як з точки зору вивчення одного з імовірних патогенетичних механізмів доксорубіцинової імуносупресії, так і встановлення можливості їх корекції за допомогою досліджуваних нами імунотуляторів.

Дослідження виявили значну залежність зміни активності зазначених ферментів від тривалості курсу доксорубіцину. Зокрема, після одноразового введення доксорубіцину активність АДА в лімфоцитах мезентеріальних ЛВ вірогідно підвищувалася на 14,8 %, а активність 5'-НК залишалася незмінною. Дворазове введення цитостатика спричинило зменшення активності АДА і 5'-НК щодо інтактної групи відповідно на 22,6 і 12,1 % ($P < 0,05$). На фоні збільшення терміну введення доксорубіцину подальші зміни активності обох ферментів мали зворотний характер — підвищення активності 5'-НК супроводжувалося суттєвим зниженням активності АДА. Максимальний характер таких змін фіксувався після чотириразового введення цитостатика і становив щодо інтактної групи +53,8 % для 5'-НК ($P < 0,05$) і -42,9 % для АДА ($P < 0,05$).

Відомо, що активність 5'-НК знаходиться у оборотному зв'язку з інтенсивністю клітинного метаболізму, що дало підставу вважати 5'-НК ферментом «деградації». Ступінь його активності практично повністю визначається функціональним станом мембрани та характером зв'язку з її структурними елементами, особливо з ФЛ. При цьому зв'язку ферменту з мембраною несе на собі «функцію пригнічення» його активності [10; 11]. Суттєва активація 5'-НК у лімфоцитах мезентеріальних ЛВ в умовах доксорубіцин-індукованої імуносупресії свідчить не тільки про перевагу клітинного катаболізму в лімфоцитах, але й про можливе вивільнення цього ферменту внаслідок можливого перекисного ушкодження мем-

брани. З другого боку, цьому також може сприяти характерне для оксидативного стресу зниження в клітинах рівня АТФ і креатинфосфату, які є природними інгібіторами цього ферменту [11]. Отже, встановлений характер зрушень активності мембранних маркерів, зафіксований на фоні курсового введення доксорубіцину, цілком узгоджується з виявленими змінами структурного стану мембран і безперечно свідчить про тяжкі порушення ферментного апарату і метаболізму лімфоцитів, може виступати одним із важливих факторів зниження функціональної активності цих клітин в імунних реакціях.

Проведені дослідження дозволили встановити, що фармакологічна корекція суттєво пом'якшує ініційовані доксорубіцином порушення ферментативної активності мембранних маркерів у всі терміни спостереження (табл. 2). На фоні профілактичного введення досліджуваних імунотуляторів активність АДА і 5'-НК у лімфоцитах щурів протягом перших 2 тиж. спостережень вірогідно не відрізнялася від рівня інтактної групи. В умовах глибших ферментативних зрушень, спричинених три- та чотириразовим введенням доксорубіцину, профілактична активність поліоксидонію виявилася вищою порівняно з аміксином та імунофаном. Зокрема, у тварин, які на фоні доксорубіцину отримували поліоксидоній, активність АДА перевищувала відповідний показник контрольної групи в 1,42 разу ($P < 0,05$). Водночас у тварин без імунотуляторної корекції активність цього ферменту знижувалася майже вдвічі — зі $(120,5 \pm 6,7)$ до $(68,8 \pm 5,7)$ нмоль/хв на 10^8 лімфоцитів ($P < 0,05$). Усі імунотуляторні засоби також запобігали значній активації 5'-НК у лімфоцитах. Якщо після чотириразового введення доксорубіцину максимальне відхилення від норми активності АДА і 5'-НК становило відповідно -42,9 % ($P < 0,05$) і +53,8 % ($P < 0,05$), то на

Таблиця 2

Вплив засобів імунотуляції на зміни активності аденозиндезамінази і 5'-нуклеотидази (нмоль/хв на 10^8 клітин) у лімфоцитах мезентеріальних лімфатичних вузлів у безпородних щурів на фоні курсового введення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг, нмоль/ 10^6 клітин, $n=8-10$, $M \pm m$

Показник	Інтактна група	Контроль	Засіб імунотуляції		
			Аміксин	Імунофан	Поліоксидоній
Одноразове введення доксорубіцину					
Активність АДА	120,5±6,7	138,4±8,3*	130,1±10,1	133,4±11,3	128,4±8,8
Активність 5'-НК	9,1±0,6	9,2±0,5	8,8±0,7	9,4±0,7	9,4±0,6
Дворазове введення доксорубіцину					
Активність АДА	120,5±6,7	93,3±7,0*	113,5±9,7#	105,5±8,6	115,0±7,8#
Активність 5'-НК	9,1±0,6	8,0±0,3	9,4±0,7#	8,9±0,4#	9,0±0,7
Триразове введення доксорубіцину					
Активність АДА	120,5±6,7	90,1±5,4*	100,4±9,7*	99,5±6,0*	102,3±8,7*
Активність 5'-НК	9,1±0,6	13,1±0,8*	11,8±0,9*	11,1±0,7**	10,4±0,7#
Чотириразове введення доксорубіцину					
Активність АДА	120,5±6,7	68,8±5,7*	88,9±7,0**	85,8±6,6**	97,5±8,1**
Активність 5'-НК	9,1±0,6	14,0±0,9*	11,5±1,1**	12,0±0,5**	10,8±0,6**

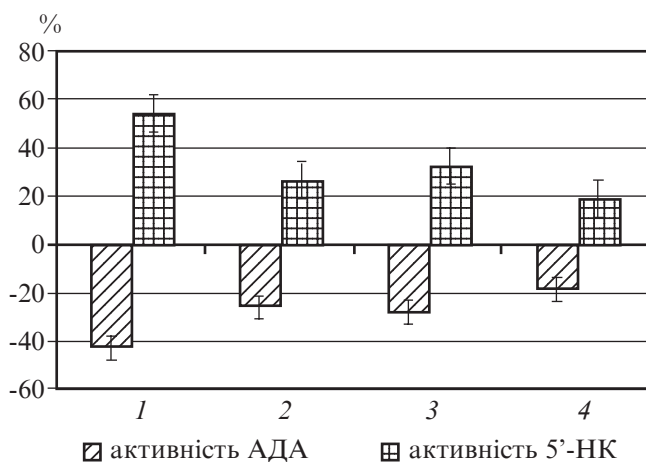


Рис. 1. Вплив засобів імюнокорекції на зміни активності аденозиндезамінази і 5'-нуклеотидази в лімфоцитах мезентеріальних лімфатичних вузлів у безпородних щурів на фоні 4-разового введення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг (у відсотках відхилення від показників інтактної групи): 1 — доксорубіцин; 2 — доксорубіцин + аміксин; 3 — доксорубіцин + імунофан; 4 — доксорубіцин + поліоксидоній

фоні профілактичного введення поліоксидонію відповідні зміни ферментативної активності мембранних маркерів становили -19,1 % ($P < 0,05$) і +18,7 % ($P < 0,05$), на фоні профілактичного введення аміксину — відповідно -26,2 % ($P < 0,05$) і +26,4 % ($P < 0,05$) і у тварин, які отримували імунофан, — відповідно -28,8 % ($P < 0,05$) і +31,9 % ($P < 0,05$) (рис. 1). Це вказує на здатність імюнокоригувальних засобів, і в першу чергу поліоксидонію, запобігати передчасному виснаженню мембранлокалізованих ферментів, які визначають напрямок імунних реакцій у організмі.

На нашу думку, подібний профілактичний вплив досліджуваних імюнокоригувальних препаратів в умовах модельованої імюносупресії пояснюється, перш за все, їхніми антиоксидантними властивостями, здатністю до активної корекції порушень компонентів ліпідної фази мембран лімфоцитів. Імовірно, що за даних умов експерименту подібні властивості у поліоксидонію щодо мембран лімфоцитів є вищими порівняно з аміксином та імунофаном. Отже, одним із провідних механізмів імюнокоригувальної дії аміксину, імунофану та поліоксидонію в умовах експериментальної доксорубіцин-індукованої імюносупресії є стабілізація активності ферментів обміну аденозину в лімфоцитах імюнокомпетентних органів. При цьому на фоні курсового введення доксорубіцину поліоксидоній найбільш радикально усуває порушення активності маркерних ферментів.

Таким чином, результати досліджень дозволяють зробити такі висновки:

1. Курсове введення доксорубіцину спричинює порушення вмісту та співвідношення компонентів ліпідного матриксу та різноспрямовані зміни активності мембранних ферментів обміну аденозину — АДА і 5'-НК у лімфоцитах мезентеріальних ЛВ. Характер цих зрушень значною мі-

рою залежить від тривалості застосування доксорубіцину.

2. Імюномодулюючий вплив аміксину, імунофану та поліоксидонію в умовах курсового введення доксорубіцину пов'язаний з їхньою здатністю до збереження в мембранах лімфоцитів вмісту ФЛ, природного співвідношення ХС/ФЛ і активності мембранлокалізованих ферментів.

3. Стабілізуючий вплив поліоксидонію на структурно-функціональний стан мембран лімфоцитів в умовах доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу виявився, порівняно з референс-препаратами, більш вираженим. Це може вказувати на те, що лімфоцити є клітинами-мішенями в реалізації імюнотропної дії поліоксидонію, а отже, корекція порушень функціональної активності цих клітин є пріоритетним напрямом у реалізації імюномодулюючої дії цього препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron* / T. Simůnek, M. Stěrba, O. Popelová [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2009. – Vol. 61, N 1. – P. 154–171.
2. *Вивчення впливу інтерферогену «Аміксин-ІС» на інтерферогенез і цитотоксичну активність НК-клітин у хворих на хронічний гепатит С* / Є. В. Нікітін, К. Л. Сервельський, К. М. Усиченко, О. О. Буйко // *Досягнення біології та медицини.* – 2008. – № 2 (12). – С. 4–8.
3. *Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers* / D. S. Silin, O. V. Lyubomska, F. I. Ershov [et al.] // *Current Pharmaceutical Design.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1238–1247.
4. *The effect of immunofan on the immunity system characteristics and lipid peroxidation parameters upon acute chemical poisoning* / P. F. Zabrodskii, V. G. Germanchuk, M. L. Nodel' [et al.] // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2004. – Vol. 67, N 5. – P. 28–30.
5. *Gein O. N. Influence of polyoxidonium on IL-1 beta, TNF-alpha and IL-6 production by mononuclears and monocytes under the dexamethasone effect* / O. N. Gein, K. G. Gorshkova, S. V. Gein // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* – 2010. – N 1. – P. 10–13.
6. *Трофімова Т. С. Експериментальні дослідження ефективності тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії* : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Т. С. Трофімова. – Одеса, 2008. – 20 с.
7. *Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике* / А. М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.
8. *Ковальчук Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии* : учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. – 640 с.
9. *Тапбергенев С. О. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунный статус при стрессорных состояниях разного происхождения* / С. О. Тапбергенев, Т. С. Тапбергенев // *Успехи современного естествознания.* – 2009. – № 7. – С. 92–93.
10. *Chalmers A. H. Lymphocyte 5'-ectonucleotidase: an indicator of oxidative stress in humans?* / A. H. Chalmers, J. S. Blake-Mortimer, A. H. Winefield // *Redox Rep.* – 2000. – Vol. 5. – P. 89–91.
11. *Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase* / S. P. Colgan, H. K. Eltzschig, T. Eckle [et al.] // *Purinergic Signalling.* – 2006. – Vol. 2, N 2. – P. 351–360.