

Иммунотропная активность координационных соединений низкомолекулярных пептидов с ионами железа и цинка

Б.М. Холназаров

Научно-исследовательский фармацевтический центр Министерства здравоохранения
и социальной защиты населения Республики Таджикистан;
Республика Таджикистан; 734025, Душанбе, ул. Шевченко, д. 69

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Холназаров Баходур Махмадназарович – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского фармацевтического центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Тел. 907577070. E-mail: bahodur.kh@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Синтетические иммуномодулирующие препараты чужеродны для человеческого организма и приводят к ряду побочных эффектов. Альтернативой им могут быть препараты на основе эндогенных пептидов, например, на основе тимусных пептидов. Один из путей модификации природных пептидов – образование координационных соединений с ионами биологически активных металлов.

Цель работы – исследование иммуностимулирующей активности координационных соединений низкомолекулярных иммуноактивных пептидов с ионами железа (II) и цинка.

Материал и методы. Использовали аминокислоты L-ряда и производные аминокислот («Reanal»). Координационные соединения получали методом взаимодействия водных растворов дипептида изолейцил-триптофан с ионами металлов. Оценивали влияние полученных соединений на гуморальный, клеточный иммунный ответ и неспецифическую резистентность организма. Гуморальный иммунный ответ изучали по влиянию на число антителообразующих клеток в селезенке мышей и титры антител после иммунизации эритроцитами барана. Неспецифическую активность устанавливали по влиянию на интенсивность фагоцитоза.

Результаты. Применение координационных соединений с ионами железа (II) и цинка способствовало усилению формирования антителообразующих клеток в селезенке мышей. Наблюдалась отчетливая тенденция к повышению титров антител к эритроцитам барана после иммунизации. Координационные соединения усиливали выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа, существенно повышали активность и интенсивность фагоцитоза.

Заключение. Координация с ионами биологически активных металлов повышает иммуностимулирующую активность низкомолекулярных пептидов. Наиболее эффективной является координация низкомолекулярных пептидов с ионами железа (II).

Ключевые слова: иммуномодулирующие препараты, тимусные пептиды, ионы железа (II), ионы цинка, иммуностимулирующая активность.

Для цитирования: Холназаров Б. М. Иммуномодулирующая активность координационных соединений низкомолекулярных пептидов с ионами железа и цинка. Фармация, 2018; 67 (7): 49–52. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-07-09>

IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF COORDINATION COMPOUNDS OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT PEPTIDES WITH IRON AND ZINC IONS

B.M. Kholnazarov

Scientific Research Pharmaceutical Center of the Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan, 69 Shevchenko St., Dushanbe 734025, Republic of Tajikistan

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Holnazarov Bahodur – Leading Researcher of the Scientific Research Pharmaceutical Center of the Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan. Тел. 907577070. E-mail: bahodur.kh@gmail.com

SUMMARY

Introduction. Synthetic immunomodulatory drugs are foreign to the body and have a number of side effects. Their alternative is preparations based on endogenous peptides, for example, on thymus peptides. One of the ways to modify natural peptides can be the formation of coordination compounds with ions of biologically active metals.

Objective: to investigate the immunotropic activity of coordination compounds of low-molecular-weight immunoactive peptides with iron (II) and zinc ions.

Materials and methods. L-series amino acids and amino acid derivatives (Reanal) were used. Coordination compounds were obtained by the interaction of aqueous solutions of dipeptide isoleucyl-tryptophan with metal ions. The effect of the obtained compounds on humoral and cellular immune responses and nonspecific resistance of the organism was evaluated. The humoral immune response was investigated from the effect on the number of antibody-forming cells in the mouse spleen and on antibody titers after immunization with sheep red blood cells. Nonspecific activity was determined by the effect on the intensity of phagocytosis.

Results. The use of coordination compounds with iron (II) and zinc ions contributed to the increased formation of antibody-forming cells in the mouse spleen. There was a clear tendency to increase antibody titers against sheep red blood cells after immunization. The coordination compounds increased the magnitude of delayed hypersensitivity reactions and substantially enhanced the activity and intensity of phagocytosis.

Conclusion. Coordination with biologically active metal ions increases immunotropic activity of low molecular weight peptides. That of low-molecular-weight peptides with iron (II) ion is most effective.

Key words: immunomodulatory drugs, thymus peptides, iron (II) ions, zinc ions, immunotropic activity.

For citation: Kholnazarov B.M. Immunomodulatory activity of coordination compounds of low-molecular-weight peptides with iron and zinc ions *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2018; 67 (7): 49–52. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-07-09>

Введение

Многие патологические состояния сопровождаются нарушениями функционирования иммунной системы, для коррекции которых используют синтетические иммуномодулирующие препараты. Последние чужеродны для организма и приводят к ряду побочных эффектов. Возможная альтернатива таким препаратам – разработка средств на основе эндогенных пептидов, обладающих иммуномодулирующей активностью. Примером могут служить препараты на основе тимусных пептидов – тималин, тактивин, тимоген, иммунофан, тимодепрессин. В основе их создания лежит изменение аминокислотной последовательности участка природного тимусного гормона. Однако природные пептиды можно модифицировать не только изменением их аминокислотной последовательности, но и образованием координационных соединений с ионами биологически активных металлов.

Цель настоящей работы – исследование иммуностимулирующей активности координационных соединений низкомолекулярных иммуноактивных пептидов с ионами железа (II) и цинка.

Материал и методы

В работе использовались аминокислоты L-ряда и производные аминокислот («Reanal», Венгрия). Координационные соединения получали методом взаимодействия водных растворов дипептида изолейцил-триптофан с ионами металлов [1–4]. Синтезированное соединение с ионом железа (II) получило название «Тимофер», с ионом цинка – «Тимоцин».

Фармакологическую активность изучали в соответствии с требованиями к исследовани-

ям веществ с иммуностимулирующей активностью [6]. Оценили влияние соединений на гуморальный, клеточный иммунный ответ и неспецифическую резистентность организма. Влияние на гуморальный иммунный ответ оценивали по влиянию на число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей и титры антител после иммунизации мышей эритроцитами барана; неспецифическую активность – по влиянию на интенсивность фагоцитоза в экспериментах на мышах. Препаратом сравнения служил дипептид глутамил-триптофан («Тимоген»), близкий по фармакологическим и химико-технологическим свойствам с установленной ранее иммуномодулирующей активностью [5]. Дозы испытуемых соединений и препарата сравнения в экспериментах на животных рассчитывались с учетом межвидового переноса доз [6]. Тимоген применяется в клинике в дозе 50–100 мкг при подкожном введении 1 раз в сутки. С учетом этого для мышей терапевтическая доза составила 18 мкг/кг, 5-кратная терапевтическая доза равнялась 90 мкг/кг.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования влияния испытуемых соединений на формирование АОК в селезенке мышей (табл. 1) показали существенное увеличение значения АОК при введении препарата сравнения тимогена, что соответствует существующим представлениям об иммуностимулирующей активности тимусных пептидов [7, 8]. Применение координационных соединений с ионом железа (II) и цинка способствовало усилению эф-

фекта в исследованном диапазоне доз. Тимофер превосходил по эффективности тимоцин и препарат сравнения тимоген.

При дальнейшем изучении влияния соединений на антителообразование наблюдалась отчетливая тенденция к повышению титров антител к эритроцитам барана (5×10^6) через 14 сут после иммунизации, что свидетельствует о наличии у них иммуностимулирующего эффекта (табл. 2). По тесту влияния на титр гемагглютининов после иммунизации наибольший эффект проявил тимофер, который превосходил по активности тимоцин и препарат сравнения тимоген.

Для оценки влияния препарата на клеточный иммунный ответ использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Как показали результаты проведенных исследований, в опытах на мышах (аллергический отек

лапы) тимофер усиливал выраженность реакции ГЗТ и превосходил по активности тимоцин и тимоген (табл. 3).

Важным показателем влияния веществ на неспецифическую резистентность организма служит оценка активности фагоцитоза. Тимофер, тимоцин и тимоген существенно повышали активность и интенсивность фагоцитоза и достоверно не отличались друг от друга по выраженности эффекта (табл. 4).

Таблица 1

Влияние тимофера, тимоцина и тимогена на формирование антителообразующих клеток в селезенке мышей (n=10)

Препарат	Доза	Пол животных	Число антителообразующих клеток	
			на 10^6 ядродержащих клеток селезенки	на весь орган
Тимофер	1 ТД	♂	18,1±0,7* ^o	1765±59* ^o
		♀	19,6±0,8* ^o	2034±62* ^o
	5ТД	♂	22,3±0,9* ^o	2315±73* ^o
		♀	24,0±1,2* ^o	2484±69* ^o
Тимоцин	1 ТД	♂	15,2±0,8*	1433±52*
		♀	15,8±0,6*	1504±64*
	5ТД	♂	17,3±1,0*	1689±77*
		♀	18,2±0,9*	1742±69*
Тимоген	1 ТД	♂	12,6±0,7*	1292±32*
		♀	13,1±0,9*	1372±72*
	5ТД	♂	13,9±1,1*	1326±57*
		♀	14,5±0,8*	1447±46*
Контроль	♂	5,7±0,5	1126±66	
	♀	5,8±0,4	1094±54	

Примечание: Здесь и в табл. 2–4: * – различия с контролем достоверны при $p < 0,05$; ^o – различия тимофера с тимогеном достоверны при $p < 0,05$; ^x – различия тимофера с тимоцином достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2

Титр гемагглютининов в сыворотке крови мышей после применения препаратов после иммунизации эритроцитами барана (n = 10)

Препарат	Доза	Группа животных	Титр гемагглютининов (log 2)
			общий титр
Тимофер	1 ТД	♂	10,7±0,2* ^o ^x
		♀	10,4±0,2* ^o ^x
	5 ТД	♂	10,9±0,1* ^o ^x
		♀	10,5±0,1* ^o ^x
Тимоцин	1 ТД	♂	9,5±0,1*
		♀	9,7±0,1*
	5 ТД	♂	9,8±0,1*
		♀	9,6±0,2*
Тимоген	1 ТД	♂	8,7±0,1*
		♀	8,6±0,2*
	5 ТД	♂	8,7±0,2*
		♀	8,9±0,1*
Контроль	♂	7,7±0,1	
	♀	7,8±0,2	

Таблица 3

Реакция подопытных мышей-самцов на введение препаратов при моделировании аллергической реакции замедленного типа (n=10)

Препарат	Доза	Индекс реакции (в %)
Тимофер	1 ТД	23,3±1,16 ^o ^x
	5ТД	27,3±0,86 ^o ^x
Тимоцин	1 ТД	16,3±0,44
	5ТД	18,7±1,12
Тимоген	1 ТД	9,9±0,77
	5ТД	14,7±1,17

Таблица 4

Влияние тимофера, тимоцина и тимогена на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов у мышей (n=10)

Препарат	Доза	Активность фагоцитоза, %	Интенсивность фагоцитоза
Тимофер	1 ТД	69,0±3,2*	7,8±0,2*
	5 ТД	74,2±2,0*	8,3±0,2*
Тимоцин	1 ТД	64,3±2,3*	7,6±0,2*
	5 ТД	69,1±2,2*	7,9±0,2*
Тимоген	1ТД	60,8±2,1	7,5±0,2
	5ТД	66,8±2,2*	7,7±0,3*
Контроль		53,7±2,8	6,9±0,2

Заключение

Таким образом, изучение иммуотропной активности координационных соединений низкомолекулярных иммуоактивных пептидов с ионами железа (II) и цинка показало, что координация с ионами биологически активных металлов повышает иммуотропную активность низкомолекулярных пептидов. Выявлено, что наиболее эффективна координация низкомолекулярных пептидов с ионом железа (II).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Леглер Е.В., Казбанов В.И., Казаченко А.С. Комплексообразование в системе Ag(I)-триптофан. Журнал неорганической химии, 2002; 47 (2): 341–3.
2. Холназаров Б.М., Бунятян Н.Д., Бобиев Г.М. Разработка иммуотропного лекарственного препарата на основе координационных соединений синтетического

низкомолекулярного тимусного пептида с ионом железа. Химико-фармацевтический журнал, 2014; 48 (9): 54–6.

3. Бунятян Н.Д., Саядян Х.С., Саповский М.М. Иммуоактивные пептиды и их координационные соединения в медицине. М.: ИД «Русский врач», 2009; 228.
4. Бобизода Г.М., Бунятян Н.Д., Шахматов А.Н. Стандартизация пептидного препарата тимоцин. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2016; 1: 45–9.
5. Клиническая фармакология тимогена. Под ред. В.С. Смирнова. СПб., 2003; 106.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. Часть 1. М.: Гриф и К, 2012; 944.
7. Мясоедов Н.Ф. Пептиды и новые возможности лечения ряда заболеваний. Всероссийская конференция «Фундаментальные науки – медицине». Новосибирск, 2005; 55.
8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: 1995; 219.

Поступила 21 мая 2018 г.

References

1. Legler E.V., Kazbanov V.I., Kazachenko A.S. Complexation in the Ag (I) -tryptophan system. Zhurnal neorganicheskoy himii, 2002; 47 (2): 341–3 (in Russian).
2. Kholnazarov B.M., Bunatyan N.D., Bobiev G.M. Development of an immunotropic drug on the basis of coordination compounds of a synthetic low-molecular thymus peptide with an iron ion. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 2014; 48 (9): 54–6 (in Russian).
3. Bunatyan N.D., Sayadyan Kh.S., Sapovskiy M.M. Immunoactive peptides and their coordination compounds in medicine. Moscow: ID «Russkiy vrach», 2009; 228 (in Russian).
4. Bobizoda G.M., Bunatyan N.D., Shachmatov A.N. Standardization of thymocin peptide. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya, 2016; 1: 45–9 (in Russian).
5. Clinical pharmacology of thymogen (by ed. V.S. Smirnov). SPb., 2003; 106 (in Russian).
6. A guide to preclinical drug research (by ed. A.N. Mironov). Part 1. Moscow: Grif i K, 2012; 944 (in Russian).
7. Myasoedov N.F. Peptides and new possibilities of treatment of a number of diseases. Vserossiyskaya konferentsiya «Fundamentalnie nauki – meditsine». Novosibirsk, 2005; 55 (in Russian).
8. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Istamov Kh. I. Ekologicheskaya immunologiya. Moscow, 1995; 219 (in Russian).