

Effect of $\alpha 7$ n-Acetylcholine Receptor Activation and Antibodies to TNF- α on Mortality of Mice and Concentration of Proinflammatory Cytokines during Early Stage of Sepsis

P. F. Zabrodskii, M. S. Gromov, and V. V. Maslyakov

Translated from *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*, Vol. 159, No. 6, pp. 713-715, June, 2015
Original article submitted March 27, 2014

Experiments on random-bred albino mice showed that activation $\alpha 7$ n-acetylcholine receptors with anabasine (0.5 LD₅₀) and the use of antibodies to TNF- α (1 mg/kg) 2 h before sepsis modeling significantly reduces mortality of mice from experimental sepsis (intraperitoneal injection of *E. coli*) due to a decrease in the blood concentration of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6. After combined administration of anti-TNF- α antibodies and anabasine, an additive effect was observed.

Key Words: cholinergic anti-inflammatory pathway; sepsis; $\alpha 7$ n-acetylcholine receptors; antibodies to TNF- α ; proinflammatory cytokines

Sepsis-related mortality constitutes, depending on various factors, from 12 to 60% of all deaths associated with diseases and their complications [12] and this parameter still grows [7]. It was found that cholinergic stimulation significantly prevents mortality of albino mice from sepsis [1] and that cholinergic receptor agonists are useful for emergency activation of unspecific antimicrobial resistance of the body in various infectious processes [2]. The revealed phenomenon is provided by implementation of the cholinergic anti-inflammatory pathway [2,3,9] that includes activation of muscarinic cholinergic receptors (mAChR) of the brain modulating the immunoregulatory function of the vagus nerve; excitation of efferent fibers of *n. vagus*; interaction of acetylcholine with $\alpha 7$ n-acetylcholine receptors ($\alpha 7$ nAChR) in cells of the monocyte-macrophage system (MMS). In MMS cells, the development of the anti-inflammatory effect is mediated by JAK2 kinase, transcription factor STAT3, and transcription factor NF- κ B. Under the influence of cholinergic stimulation, realization of these biochemical mechanisms inhibits production of TNF- α , protein B1 (HMGB1), macrophage inflammatory pro-

tein-2 (MIP-2), and interleukin (IL-1 β , IL-6) by MMS cells [5]. Activation of $\alpha 7$ nAChR in macrophages, monocytes, and neutrophils with acetylcholine reduces sepsis-related mortality [1,2,10] due to suppression of the production of proinflammatory cytokines by these cells [9]. The same effect is produced by muscarinic receptor agonist aceclidine interacting with mAChR in the *n. vagus* nucleus of the medulla oblongata [3].

It is interesting to examine the possibility of reducing sepsis-related mortality through the use of $\alpha 7$ nAChR activators [3,11] and antibodies to TNF- α [8].

Here we studied the effect of $\alpha 7$ nAChR activation, antibodies to TNF- α , and their combined effect on mortality of mice in the early phase of sepsis caused by experimental peritonitis and blood levels of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , and IL-6.

MATERIALS AND METHODS

The experiments were carried out on male and female mice weighing 18-22 g. $\alpha 7$ nAChR were activated by subcutaneous administration of anabasine (0.5 LD₅₀; Sigma-Aldrich) 2 h before sepsis modeling (LD₅₀ anabasine for mice was 10.6 $\pm$ 1.2 mg/kg) [15]. Mouse monoclonal anti-TNF- α antibodies (MATNF; clone MP6-XT22, cat# MAB4101; R&D Systems) were injected intraperitoneally in a single dose of 1

Saratov Branch of Samara Medical Institute REAVIZ, Saratov, Russia. **Address for correspondence:** pfzabrodsky@gmail.com, P. F. Zabrodskii

mg/kg. In 2 h after administration of the test preparation and their combination, sepsis was modeled by intraperitoneal injection of 24-h *E. coli* culture (2.5×10^9 microbial bodies) [1,3,14]. Mice of control group 1 received isotonic NaCl subcutaneously (0.5 ml) and in 2 h intraperitoneally (2 ml). Mice of control group 2 received subcutaneous injection of 0.5 ml isotonic solution of NaCl 2 h before sepsis modeling; mice of experimental groups 3, 4, and 5 received anabasine, MATNF, and a combination thereof, respectively, at the same term. Mortality was recorded in 4 and 24 h after sepsis modeling. The concentrations of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were measured in mouse blood by ELISA (MyBioSource) according to manufacturer's instructions. The concentrations of cytokines were measured using monoclonal antibodies from MyBioSource (cat. # MBS494184, MBS494492, and MBS670075 for TNF- α , IL-1 β , and IL-6, respectively). Blood for analysis was collected from the retroorbital sinus.

The data were processed statistically using Student's *t* test.

RESULTS

Administration of anabasine, MATNF, and combinations thereof 2 h prior to *E. coli* injection resulted in a decrease ($p < 0.05$) in animal mortality in 4 h in comparison with control group 2 by 2.5, 1.88, and 3.79 times, respectively (*i.e.* by 15, 11.7, and 18.4%) and after 24 h – by 1.29, 1.59, and 2.46 times, respectively (*i.e.* by 20, 33.4, and 53.4%; Table 1).

This suggests that activation of $\alpha 7nAChR$ and binding (neutralization) of MATNF substantially improved survival of the animals at the early phase of sepsis. The effect of anabasine little differed from that

TABLE 1. Effect of Anabasine (0.5 LD₅₀), MATNF (1 mg/kg), and Their Combination on Mortality of Mice after Sepsis Modeling ($M \pm m$)

Group	Mortality, %	
	in 4 h	in 24 h
Control group 2 ($n=40$)	25.0 $\pm$ 6.8	90.0 $\pm$ 4.7
Group 3 (anabasine+sepsis, $n=30$)	10.0 $\pm$ 5.4	70.0 $\pm$ 8.4*
Group 4 (MATNF+sepsis, $n=30$)	13.3 $\pm$ 6.2	56.6 $\pm$ 9.0*
Group 5 (anabasine+MATNF+sepsis, $n=30$)	6.6 $\pm$ 4.5*	36.6 $\pm$ 8.8*

Note. $p < 0.05$ in comparison with *group 2, *group 3.

of MATNF. Combined effect of $\alpha 7nAChR$ activator anabasine and MATNF was more potent than individual effects of these drugs (additive effect).

In sepsis (control group 2), the concentrations of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in the blood significantly increased in comparison with those in control group 1, especially in 4 h after injection *E. coli* suspension (by 20.22, 27.50, and 61.15 times, respectively; $p < 0.05$). $\alpha 7nAChR$ activation with anabasine before sepsis modeling led to a decrease in blood concentrations of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in 4 h by 3.18, 2.21, and 7.76 times in comparison with parameters in sepsis (control group 2; $p < 0.05$). The blood content of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 significantly ($p < 0.05$) surpassed the corresponding parameters in control group 1 (Table 2).

Under the effects of MATNF (group 4), the blood concentration of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 in 4 h after

TABLE 2. Effect of Anabasine (0.5 LD₅₀), MATNF (1 mg/kg), and Their Combination on Blood Concentration of Proinflammatory Cytokines in Mice after Sepsis Modeling ($M \pm m$)

Group	TNF- α		IL-1 β		IL-6	
	4 h	24 h	4 h	24 h	4 h	24 h
Control group 1	23 $\pm$ 3 ($n=7$)	25 $\pm$ 4 ($n=7$)	14 $\pm$ 3 ($n=7$)	18 $\pm$ 4 ($n=7$)	26 $\pm$ 5 ($n=7$)	20 $\pm$ 4 ($n=7$)
Control group 2 (sepsis)	465 $\pm$ 48* ($n=7$)	36 $\pm$ 9° ($n=4$)	385 $\pm$ 39* ($n=7$)	85 $\pm$ 23*° ($n=4$)	1590 $\pm$ 180* ($n=6$)	143 $\pm$ 37*° ($n=4$)
Group 3 (anabasine+sepsis)	146 $\pm$ 16** ($n=7$)	20 $\pm$ 4° ($n=7$)	174 $\pm$ 18** ($n=7$)	51 $\pm$ 6*° ($n=7$)	205 $\pm$ 25** ($n=6$)	59 $\pm$ 6*°° ($n=7$)
Group 4 (MATNF+sepsis)	310 $\pm$ 30*°° ($n=6$)	29 $\pm$ 5° ($n=7$)	120 $\pm$ 13*°° ($n=7$)	35 $\pm$ 4*°°° ($n=7$)	143 $\pm$ 16*°° ($n=7$)	40 $\pm$ 5*°°° ($n=7$)
Group 5 (anabasine+MATNF+sepsis)	100 $\pm$ 12*°°°° ($n=7$)	17 $\pm$ 4° ($n=7$)	84 $\pm$ 9*°°°° ($n=7$)	20 $\pm$ 3*°°°° ($n=7$)	87 $\pm$ 9*°°°° ($n=7$)	32 $\pm$ 4*°°°° ($n=7$)

Note. $p < 0.05$ in comparison with °group 1, *group 2, °the same parameter in 4 h, °group 3, °group 4.

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ $\alpha 7n$ - АЦЕТИЛХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ И АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ МЫШЕЙ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ В РАННЕЙ ФАЗЕ СЕПСИСА

П.Ф. Забродский, М.С. Громов, В.В. Масляков

Саратовский филиал Самарского медицинского института «РЕАВИЗ»

В эксперименте на неинбредных белых мышах установлено, что активация $\alpha 7n$ -ацетилхолинорецепторов анабазином (0.5 LD₅₀) и применение антител к ФНО- α (1 мг/кг) за 2 ч до моделирования сепсиса существенно снижает летальность мышей от экспериментального сепсиса (внутрибрюшинное введение *E. coli*) вследствие уменьшения в крови концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. При комбинированном применении антител к ФНО- α и анабазина наблюдался их аддитивный эффект.

Ключевые слова: холинергический противовоспалительный путь, сепсис, $\alpha 7n$ -ацетилхолинорецепторы, антитела к ФНО- α , провоспалительные цитокины

THE EFFECT OF ACTIVATION OF $\alpha 7n$ -ACETYLCHOLINE RECEPTORS AND ANTI- TUMOR NECROSIS FACTOR- α ANTIBODY ON MORTALITY OF MICE AND CONCENTRATION PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD IN EARLY PHASE OF SEPSIS

P.F. Zabrodskii, M.S. Gromov, V.V. Maslyakov

Saratov Branch of Samara Medical Institute «REAVIZ»

It was established in experiments on noninbred mice that the use anti-TNF- α antibody (1 mg / kg) and activation of $\alpha 7n$ AChR of anabasine (0,5 LD₅₀) for 2 hours before modeling sepsis caused significant reduction of mortality of mice from experimental sepsis ((intraperitoneal injection of *E. coli*) due to a reduction in blood of concentration of the proinflammatory cytokine TNF- α , IL-1 β , IL-6 . Combined administration of anti-TNF- α antibody and anabasine lead to an additive effect.

Keywords: cholinergic anti-inflammatory pathway, sepsis,, $\alpha 7n$ AChR, anti-TNF- α antibody, proinflammatory cytokines

Адрес для корреспонденции: pfzabrodsky@gmail.com Забродский П.Ф.

В настоящее время смертность от сепсиса в зависимости от множества факторов составляет от 12 до 60% от всех смертельных исходов, связанных с болезнями и их осложнениями [12], причем этот показатель продолжает увеличиваться [7]. В 1987 году было установлено, что холинергическая стимуляция существенно снижает летальность белых мышей от сепсиса [1], а в последующем доказана целесообразность применения холиномиметиков для экстренной активации неспецифической антимикробной резистентности организма при различных инфекционных процессах [2]. Выявленный феномен обеспечивается реализацией холинергического противовоспалительного пути (механизма) - «cholinergic anti-inflammatory pathway» [2,3,9,14], который включает: активацию м-холинорецепторов (mAChR) головного мозга, модулирующих иммунорегуляторную функцию блуждающего нерва; возбуждение эфферентных волокон п. vagus; действие ацетилхолина на $\alpha 7n$ -ацетилхолинорецепторы ($\alpha 7n$ AChR) клеток макрофагально-моноцитарной системы (ММС). В клетках ММС возникновение противовоспалительного эффекта обеспечивается киназой JAK2; фактором транскрипции STAT3; транскрипционным фактором NF- κ B. Под влиянием холинергической стимуляции реализация данных биохимических механизмов клетки ингибирует продукцию клетками ММС ФНО- α , протеина B1 - HMGB1, макрофагально-воспалительного протеина-2 - MIP-2, интерлейкинов - ИЛ-1 β , ИЛ-6 [6]. Активация ацетилхолином $\alpha 7n$ AChR макрофагов, моноцитов и нейтрофилов приводит к снижению летальности от сепсиса [1,2,10] вследствие уменьшения продукции этими клетками провоспалительных цитокинов (ПВЦ) [9]. Доказано, что такой же эффект способен вызвать м-холиномиметик ацеклидин, действующий на mAChR ядра п. vagus продолговатого мозга [3].

В настоящее время представляют интерес исследования, направленные на изучение возможности снижения летальности при сепсисе путем применения активаторов $\alpha 7n$ AChR [3,11], а также антител к цитокину ФНО- α [4,8].

Целью исследования являлась оценка влияния активации $\alpha 7n$ AChR и антител к ФНО- α , а также их комбинированного эффекта на летальность мышей в ранней фазе сепсиса, вызванного экспериментальным перитонитом, и содержание провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на беспородных белых мышах обоего пола массой 18-22 г. Активацию $\alpha 7n$ AChR проводили подкожным введением анабазина [15] (Sigma-Aldrich) (0,5 DL₅₀) за 2 ч до моделирования сепсиса (DL₅₀ анабазина составляла для мышей 10,6 $\pm$ 1,2 мг/кг). Мышиные анти-ФНО- α моноклональные антитела (МАФНО)

(клон MP6-XT22, R&D Systems, номер в каталоге MAB4101), вводили внутривентально однократно в дозе 1 мг/кг. Через 2 ч после применения препаратов, а также их комбинации, у мышей вызывали сепсис внутривентальным введением $2,5 \cdot 10^9$ суточной культуры микробных тел *E. coli* [1,3,13]. В контрольную группу 1 входили мыши, которым вводили изотонический раствор хлорида натрия соответственно подкожно (0,5 мл), а через 2 ч – внутривентально (2,0 мл). Регистрацию летальности мышей после моделирования септического процесса проводили через 4 и 24 ч без применения препаратов (контрольная группа 2; мыши за 2 ч до введения взвеси *E. Coli* получали подкожно по 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия), с применением анабазина (группа 3), МАФНО (группа 4) и комбинации анабазина и МАФНО (группа 5). Концентрацию ПВИ ФНО- α , ИЛ1 β и ИЛ-6 исследовали в плазме крови всех групп мышей (группы 1, 2, 3, 4, 5) методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits MyBioSource) в соответствии с инструкциями изготовителя. Для определения концентрации ПВИ применяли моноклональные антитела MyBioSource (ФНО- α , ИЛ1 β , ИЛ-6 - номера в каталоге соответственно MBS494184, MBS494492, MBS670075). Кровь для исследований забирали из ретроорбитального венозного синуса. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение анабазина, МАФНО, а также их комбинации за 2 ч до введения *E. coli* приводило к снижению ($p < 0,05$) летальности через 4 ч по сравнению с контрольной группой 2 (сепсис) соответственно в 2,50; 1,88 ($p > 0,05$) и 3,79 раза ($p < 0,05$) (на 15,0; 11,7 и 18,4%), а через 24 ч – в 1,29; 1,59 и 2,46 раза (на 20,0; 33,4 и 53,4%) ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Влияние анабазина ($0,5 \text{ DL}_{50}$), моноклональных антител к ФНО- α (МАФНО; 1 мг/кг) и их комбинированного действия на летальность мышей после моделирования сепсиса ($M \pm m$)

Серии опытов	Срок исследования летальности после введения <i>E. coli</i> , ч	
	4	24
Сепсис (контрольная группа 2, n = 40)	25,0 $\pm$ 6,8	90,0 $\pm$ 4,7
Анабазин + сепсис (группа 3, n = 30)	10,0 $\pm$ 4,8	70,0 $\pm$ 8,4*
МАФНО + сепсис (группа 4, n = 30)	13,3 $\pm$ 6,2	56,6 $\pm$ 9,2*
Анабазин + МАФНО + сепсис (группа 5, n = 30)	6,6 $\pm$ 4,5*	36,6 $\pm$ 8,7**

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем (группа 2); ** - $p < 0,05$ по сравнению с контролем и группами 3 и 4.

Это свидетельствует о том, что активация $\alpha 7nAChR$ и связывание (нейтрализация) МАФНО ФНО- α , существенно увеличивают выживаемость животных в ранней фазе сепсиса. При этом эффект анабазина существенно не отличается от действия МАФНО. Комбинированное действие активатора $\alpha 7nAChR$ анабазина и МАФНО вызывало больший эффект, чем изолированное воздействие данных препаратов ($p<0,05$) (аддитивное действие).

При сепсисе (контрольная группа 2) в крови существенно увеличивалось содержание ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 по сравнению с группой 1 (интактные животные), особенно выраженное через 4 ч после внутрибрюшинного введения взвеси *E. coli* (соответственно в 20,22 и 27,50 и 61,15 раза ($p<0,05$). Активация $\alpha 7nAChR$ анабазином за 2 ч до моделирования сепсиса приводило через 4 ч после введения *E. coli* мышам (группа 3) к снижению концентрации в крови ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в по сравнению показателями при сепсисе (контрольная группа 2) без применения препаратов соответственно в 3,18; 2,21 и 7,76 раза ($p<0,05$). При этом содержание ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови достоверно ($p<0,05$) превышало показатели контрольной группы 1 (табл. 2).

Таблица 2. Влияние анабазина (0,5 DL₅₀), моноклональных антител к ФНО- α (МАФНО; 1 мг/кг) и их комбинированного действия на концентрацию провоспалительных цитокинов в крови мышей после моделирования сепсиса, пг/мл ($M \pm m$)

Серии опытов	ФНО α		ИЛ1 β		ИЛ-6	
	4	24	4	24	4	24
Контрольная группа 1	23 $\pm$ 3 (7)	25 $\pm$ 4 (7)	14 $\pm$ 3 (7)	18 $\pm$ 4 (7)	26 $\pm$ 5 (7)	20 $\pm$ 4 (7)
Сепсис (контрольная группа 2)	465 $\pm$ 48 ^a (7)	36 $\pm$ 9 ^c (4)	385 $\pm$ 39 ^a (7)	85 $\pm$ 23 ^{ac} (4)	1590 $\pm$ 180 ^a (6)	143 $\pm$ 37 ^{ac} (4)
Анабазин + сепсис (группа 3)	146 $\pm$ 16 ^{ab} (7)	20 $\pm$ 4 ^c (7)	174 $\pm$ 18 ^{ab} (7)	51 $\pm$ 6 ^{ac} (7)	205 $\pm$ 25 ^{ab} (6)	59 $\pm$ 6 ^{abc} (7)
МАФНО + сепсис (группа 4)	310 $\pm$ 30 ^{abd} (6)	29 $\pm$ 5 ^c (7)	120 $\pm$ 13 ^{abd} (7)	35 $\pm$ 4 ^{abcd} (7)	143 $\pm$ 16 ^{abd} (7)	40 $\pm$ 5 ^{abcd} (7)
Анабазин + МАФНО + сепсис (группа 5)	100 $\pm$ 12 ^{abde} (7)	17 $\pm$ 4 ^c (7)	84 $\pm$ 9 ^{abde} (7)	20 $\pm$ 3 ^{abcde} (7)	87 $\pm$ 9 ^{abde} (7)	32 $\pm$ 4 ^{abcd} (7)

Примечание. 4 и 24 – время после моделирования сепсиса, ч; в скобках – число животных; ^a - $p<0,05$ по сравнению с контролем (группа 1); ^b - $p<0,05$ по сравнению с соответствующим параметром при сепсисе (контрольной группы 2); ^c - $p<0,05$ по сравнению с показателем через 4 ч; ^d - $p<0,05$ по сравнению с показателем при воздействии анабазина; ^e - $p<0,05$ по сравнению с показателем при назначении МАФНО.

Содержание ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови мышей через 4 ч после моделирования сепсиса при применении МАФНО за 2 ч до введения взвеси *E. coli* (группа 4) уменьшалось по сравнению с параметрами при сепсисе (контрольная группа 2) соответственно в 1,50; 3,21 и 11,12 раза ($p < 0,05$).

Концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови мышей через 4 ч после внутрибрюшинного введения взвеси *E. coli* при активации $\alpha 7nAChR$ анабазином и введения мышам МАФНО (комбинированное действие препаратов) за 2 ч до моделирования сепсиса (группа 5) уменьшались по сравнению с показателями контрольной группы 2 соответственно в 4,65; 4,58 и 18,16 раза ($p < 0,05$). Содержание ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови статистически значимо ($p < 0,05$) превышало показатели контрольной группы 1.

Через 24 ч после моделирования сепсиса концентрация ФНО- α в крови мышей по сравнению с показателями контрольной группы 1 существенно не изменялась. При этом отмечались менее выраженные, но статистически значимые изменения ($p < 0,05$) содержания ИЛ-1 β и ИЛ-6, чем через 4 ч после введения *E. coli*, в группах 2, 3, 4, 5.

Концентрация ФНО- α при экспериментальном перитоните с использованием комбинации анабазина и МАФНО снижалась максимально по сравнению изолированным эффектом препаратов, причем по сравнению с воздействием МАФНО эффекты анабазина и его комбинации с МАФНО были более выражены (соответственно в 2,12 и 3,10 раза, $p < 0,05$). При этом эффект анабазина (уменьшение ФНО- α) превышал действие МАФНО ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что содержание в крови ИЛ-1 β и ИЛ-6 при сепсисе и активации $\alpha 7nAChR$ анабазином через 4 и 24 ч (группа 3) снижалось в меньшей степени ($p < 0,05$), чем при использовании МАФНО (группа 4), а комбинированное действие анабазина и МАФНО (группа 5) вызывало уменьшение ПВЦ в крови большее, чем при их изолированном применении ($p < 0,05$). Это позволяет заключить, что реализуется аддитивный эффект препаратов.

Редукция концентраций в крови ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 при назначении анабазина связано с его активацией $\alpha 7nAChR$ моноцитов, макрофагов, нейтрофилов (а также лимфоидных дендритных клеток) [6,9,15]. Снижение содержания ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови при применении МАФНО, вызывающего нейтрализацию ФНО- α , обусловлено уменьшением их продукции, которая стимулируется данным цитокином (ФНО α) [5].

Таким образом, применение антител к ФНО- α и активация $\alpha 7nAChR$ анабазином за 2 ч до моделирования сепсиса вызывают существенное снижение летальности мышей от экспериментального сепсиса (внутрибрюшинное введение взвеси микробных тел *E.*

coli) вследствие уменьшения в крови концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. Комбинированное использование анабазина и МАФНО и приводило к их аддитивному эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Забродский П.Ф. // Фармакол. и токсикол. 1987. Т 49, №2. С. 57-60.
2. Забродский П.Ф. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1995. Т. 119, № 8. С. 164 - 167.
3. Забродский П.Ф., Лим В.Г., Шехтер М.С., Кузьмин А.В.// Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 5. С. 656 - 659.
4. Aikawa N., Takahashi T., Fujimi S. et al. // J. Infect. Chemother. 2013. Vol. 19, №5. P. 931-940.
5. Bradley JR. // J. Pathol. 2008. Vol. 214, №2. P.149-160.
6. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M. et al. // Nature. 2000. Vol. 405, № 6785. P. 458-462.
7. Martin G.S. // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2012. . Vol. 10. №6. P. 701-706.
8. Newham P., Ross D., Ceuppens P. et al. // Inflamm . Res. 2014. Vol. 63, №2. P. 149-160.
9. Oke S.L., Tracey K.J. // J. Leukoc. Biol. 2008. Vol. 83, №3. P. 512-517.
10. Pavlov V.A.// Int. J. Clin. Med. 2008. Vol. 1, №3. P. 203-212.
11. Pohanka M. // Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13, № 2. P. 2219-2238.
12. Pruett S.B., Fan R., Cheng B. et al. // Toxicol. Sci. 2010. Vol. 117. №2. P. 314–324
13. Song D.J., Huanq X.Y., Ren L.C. et al. // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2009. Vol. 25, №1. P. 36-41.
14. Tracey K.J. // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117, № 2. P.289-296.
15. Welch K.D., Pfister J.A., Gardner D.R. et al. // J. Appl .Toxicol. 2013. Vol. 33, №9. P.1017-1026.