

УДК 615.015

**І. Г. Чудотворова**, асп., **Т. Ю. Степанова** асп.  
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,  
кафедра мікробіології і вірусології,  
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

## ВПЛИВ СИНТЕТИЧНИХ ІНДУКТОРІВ ІНТЕРФЕРОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ МАКРОФАГІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

На моделі токсичного гепатиту було вивчено вплив аміксіну, лораміксіну та циклоферону на активність макрофагів. Встановлено, що синтетичні низькомолекулярні індуктори синтезу інтерферону підвищують фагоцитарну активність макрофагів у нормі та при патології. При цьому підвищується як поглинальна здатність цих клітин, так і їх активність у НСТ-тесті, що свідчить про інтенсифікацію окисно-відновних процесів.

**Ключові слова:** макрофаги, індуктори інтерферону, токсичний гепатит, фагоцитоз.

У роботах останніх років встановлено, що інтерферон є важливим фізіологічним модулятором імунореактивності. Він може стимулювати, а в деяких випадках інгібувати як клітинний, так і гуморальний імунітет. В даний час велика увага надається вивченню клітинної імунної відповіді при різних патологічних процесах, за якої фагоцитам відведена ведуча роль [1]. Сукупність наявних даних дозволяє зробити висновок, що імунологічні ефекти інтерферону пов'язані, головним чином, з його дією на лімфоїдні клітини [2].

Однак, терапія інтерфероном нерідко призводить до розвитку небажаних реакцій, а результати лікування, як правило, виявляються незадовільними. Застосування препаратів, що індукують синтез ендogenous інтерферону, має ряд переваг перед рекомбінантними інтерферонами [3].

Метою роботи було вивчення впливу низькомолекулярних індукторів інтерферону на функціональну активність макрофагів в нормі та при патологічних станах.

### Матеріали та методи дослідження

В експерименті використовували білих мишей-самців масою 18 – 20 г, що містилися у стандартних умовах віварію з постійним доступом до води. Остання годівля відбувалася за 24 години до експерименту.

Досліджувані сполуки (аміксин, лораміксин, циклоферон) вводили тваринам за 3 дні до експерименту одноразово перорально у еквімолярних дозах (0,1 ммоль/кг). Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин.

Для індукції гепатиту мишам ін'єкували  $CCl_4$  з розрахунку 2 моль/кг у рослинній олії, підшкірно, двічі [4]. Тварин брали в експеримент наступного дня після останнього введення  $CCl_4$ .

Макрофаги із перитонеальної порожнини виділяли за методом [5].  
 Інтенсивність фагоцитозу оцінювали за кількістю клітин дріжджів ( $\cdot 10^6$ ), поглинутих  $10^6$  макрофагами [6].  
 Стан окисно-відновних систем макрофагів оцінювали за кількістю відновленого ними до диформазану нітросинього тетразолію (НСТ-тест) [7].

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати враховували через 1 і 3 доби після введення препаратів здоровим мишам. При цьому отримали наступні результати (рис.1). Інтенсивність фагоцитозу за введення аміксину і лораміксину зростає через добу на 28% і 22% відповідно, а за введення циклоферону — на 60%. Через три доби ці показники для перших двох препаратів складають 54% і 44% відповідно. Інтенсивність фагоцитозу у тварин, яким вводили циклоферон, на третю добу після ін'єкції виявилася на 11% нижчою, ніж у контролі.

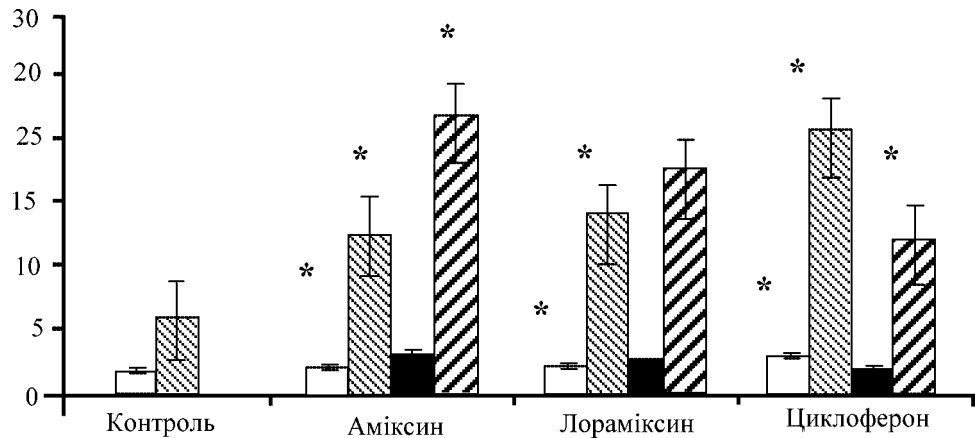


Рис. 1. Вплив індукторів інтерферону на функціональну активність макрофагів мишей в різні строки після введення

Примітка: по вертикалі – кількість клітин дріжджів ( $\cdot 10^6$ ), поглинутих  $10^6$  макрофагами та мкг диформазану, відновленого  $10^6$  макрофагами.

По горизонталі — □ — фагоцитоз через одну добу; ▨ — фагоцитоз через три доби; ■ — НСТ-тест через одну добу; ▩ — НСТ-тест через три доби; \* — достовірно у порівнянні з контролем

У НСТ-тесті спостерігається підвищення активності в 2, 2,5 і 4,5 рази через добу після введення аміксину, лораміксину та циклоферону відповідно. Через три доби інтенсивність окисно-відновних процесів у тварин, яким вводили аміксин, зросла в 3,6 рази у порівнянні з контролем. У тварин, яким вводили лораміксин, відбулося дворазове підвищення активності макрофагів у НСТ-тесті. На третю добу після введення циклоферону активність макрофагів знизилася вдвічі (рис. 1). Це може бути обумовлене тим, що циклоферон належить до ранніх індукторів інтерферону [8]. У цьо-

му випадку рівень цитокіну є максимальним через 18 годин після введення препарату і падає вже на кінець першої доби після ін'єкції. Аміксин і лораміксин індукують більш пізню продукцію інтерферону – через 36 – 40 годин після введення їх тваринам.

За ін'єкцій зазначених препаратів мишам з токсичним гепатитом також спостерігали підвищення інтенсивності фагоцитозу (рис. 2).

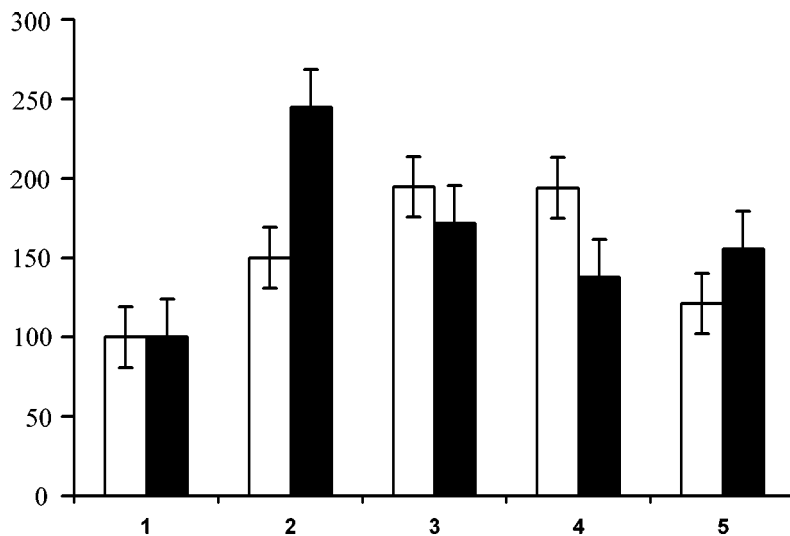


Рис. 2. Вплив індукторів інтерферону на функціональну активність макрофагів мишей з токсичним гепатитом

Примітка: по вертикалі – інтенсивність фагоцитозу та активність у НСТ-тесті, %. По горизонталі - 1-інтактні тварини; 2-введення гепатотоксину; 3, 4, 5 – введення аміксіну, лораміксіну, циклоферону відповідно на фоні гепатотоксину)

□ — фагоцитоз; ■ — НСТ-тест

Це підвищення було незначним за введення циклоферону. У мишей, яким вводили гепатотоксин, було очевидним збільшення фагоцитарної активності у порівнянні зі здоровими тваринами. Це можна пояснити тим, що  $CCl_4$  вводиться в масляному розчині, а жирні кислоти, як відомо, можуть підвищувати функціональну активність макрофагів [9].

Активність макрофагів у НСТ-тесті у мишей з індукованим токсичним гепатитом за введення всіх використаних препаратів дещо зменшувалась у порівнянні з нелікованими тваринами. Можливо, це пов'язано зі здатністю цих сполук інгібувати процеси перекисного окиснення ліпідів [10], за рахунок яких зростає активність макрофагів у НСТ-тесті під впливом  $CCl_4$  [11].

Отримані дані свідчать про те, що синтетичні індуктори інтерферону сприяють функціональній активації макрофагів. При цьому підвищується як поглинальна здатність цих клітин, так і їхня активність у НСТ-тесті, що свідчить про інтенсифікацію окисно-відновних процесів. Ефекти цих спо-

лук визначаються динамікою продукування в організмі цитокіну. Так, циклоферон – швидкий індуктор інтерферону [8] – викликає максимальний ефект вже через 24 год. після введення. У той же час аміксин і лораміксин, що забезпечують більш пізню появу інтерферону і його пролонговану циркуляцію [3] в організмі, викликають поступове зростання активності макрофагів, максимум якої досягається через три доби. Таким чином, пізні індуктори забезпечують більш тривалий стимулюючий ефект.

За токсичного гепатиту, який викликано тетрахлорметаном, спостерігається підвищення фагоцитарної активності і здатності макрофагів відновлювати НСТ. Інтенсифікація функцій макрофагів за цих умов, очевидно, обумовлена комплексом причин: запальним процесом у печінці, деструкцією гепатоцитів, а також олією, у якій вводився гепатотоксин. Крім того, істотно збільшення активності клітин у НСТ-тесті частково відбувається за рахунок посилення перекисного окиснення ліпідів.

Таким чином, отримані результати приводять до висновку, що серед механізмів дії синтетичних низькомолекулярних індукторів інтерферону істотне місце займає функціональна активація макрофагів.

### Література

1. *Учитель И. Я.* Макрофаги в иммунитете. – М.: Медицина, 1978. — 198 с.
2. *Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 238 с.
3. *Малашенкова И. К., Тазулахова Э. Б., Дидковский Н. А.* Интерфероны и их индукторы // Терапевтический архив. – 1998. – №.11. – С. 35 – 39.
4. *Гацура В. В., Саратиков А. С.,* Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии. – Томск: Медицина, 1977. — 143 с.
5. *Новые методы культуры живых тканей/* Под редакцией Ю. М. Оленова. – М.: Мир, 1976. – 148 с.
6. *Kaminski N. E., Roberts I. F., Guthrie F. E.* A rapid spectrophotometric method for assessing macrophage phagocytic activity//Immunology Lett. — 1985. — V. 10, № 6. — P. 329 – 331.
7. *Raichvarg D., Marchand E., Sarfati G., Agneray J.* Technique colorimetrique d'evaluation de l'activite phagocytere des macrophages peritoneaux de souris//Ann. immunol. — 1980. — D. 131, № 1. — P. 71 – 78.
8. *Ершов Ф. И., Новохатский А. С.* Интерферон и его индукторы. – М.: Медицина, 1980. – 174 с.
9. *Учитель И. Я., Харитонова А. М.* Общие закономерности реакции макрофагов при введении различных антигенов и фагоцитозе микроорганизмов // Журнал микробиологии. – 1979. – № 2. – С. 29 – 32.
10. *Губский Ю. И.* Коррекция химического поражения печени. – К.: Наукова думка, 1989. — 127 с.
11. *Фрейдлин И. С., Артеменко Н. К.* Изменения функциональной активности макрофагов, их морфологии и метаболизма под влиянием некоторых биологически активных веществ // Цитология. — 1985. — № 2. — С. 181 – 187.

**И. Г. Чудотворова, Т. Ю. Степанова**

Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова,  
кафедра микробиологии и вирусологии  
ул. Дворянская 2, Одесса, 65026, Украина

**ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА НА  
ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

**Резюме**

На модели токсического гепатита было изучено влияние амиксина, лорамиксина и циклоферона на активность макрофагов. Установлено, что синтетические низкомолекулярные индукторы интерферона повышают фагоцитарную активность макрофагов в норме и при патологии. При этом повышается как поглотительная способность этих клеток, так и их активность в НСТ-тесте, что свидетельствует об интенсификации окислительно-восстановительных процессов.

**Ключевые слова:** макрофаги, индукторы интерферона, токсический гепатит, фагоцитоз.

**I. G. Chudotvorova, T. Y. Stepanova**

Odessa National I.I. Mechnikov University,  
Department of Microbiology and Virology,  
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

**THE INFLUENCE OF SYNTHETIC INDUCERS OF INTERFERON ON  
THE MACROPHAGE FUNCTIONAL ACTIVITY AT EXPERIMENTAL  
TOXIC HEPATITIS**

**Summary**

The influence of amixin, loramixin and cyclopheron on macrophage activity has been studied on the model of toxic hepatitis. It has been shown that low molecular weight interferon inducers increase the activity of phagocytes in normal and pathological state. At the same time the phagocytic activity and the activity in TNB-test increase. This fact testifies that the processes of reduction-oxidation are intensified.

**Key words:** macrophages, interferon inducers, toxic hepatitis, phagocytosis.