

Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса : ОКФА, 2001. — 190 с.

4. Козько В. Н. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей у больных вирусным гепатитом С / В. Н. Козько, А. О. Соколенник, А. Е. Бондарь // *Лабораторная диагностика*. — 2004. — № 1. — С. 25-31.

5. Мартинова Т. В. Функциональная активность перитонеальных макрофагов при поражении печени мышей конканавалином А / Т. В. Мартинова, Л. І. Алексюк // *Фізіологічний журнал*. — 2007. — Т. 53, № 5. — С. 47-52.

6. Шаповалова І. О. Интерфероновый статус крови хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хро-

нічним некалькульозним холециститом та ожирінням / І. О. Шаповалова // *Український медичний альманах*. — 2009. — Т. 12, № 1. — С. 200-202.

7. Печень и иммунологическая реактивность / И. П. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, Н. В. Ильчевич. — К. : Наук. думка, 1991. — 166 с.

8. Хлыстова З. С. Становление системы иммуногенеза плода человека / З. С. Хлыстова. — М. : Медицина, 1987. — 255 с.

9. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буеверов // *Русский медицинский журнал*. — 2001. — № 13/14. — С. 608-610.

10. Полунина Т. Е. Лекарственные гепатиты / Т. Е. Полунина // *Терапев-*

тический архив. — 1999. — № 12. — С. 46-49.

11. Сивоконюк О. В. Иммуноморфология органов центрального и периферического иммуногенеза при экспериментальном токсическом гепатите / О. В. Сивоконюк // *Одеський медичний журнал*. — 2007. — № 3 (101). — С. 24-28.

12. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К. : Вища школа, 1983. — 383 с.

13. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 1990. — 383 с.

УДК 616.36-002.12-099-06:616.41/42-091

О. В. Сивоконюк, А. І. Даниленко

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Проведено иммуногистохимическое исследование основных популяций иммунных клеток, располагающихся в селезенке у крыс при введении гептрала на фоне острого токсического гепатита (ОТГ), вызванного четыреххлористым углеродом (CCl₄). Показано, что введение животным гептрала на фоне ОТГ способствует снижению С3-фракции комплемента, увеличению количества плазмочитов и макрофагов, повышению хелперно-супрессорного индекса и приближению его к нормальному состоянию. Полученные данные свидетельствуют о более сбалансированных отношениях между основными звеньями иммуногенеза в случаях развития токсического гепатита при одновременном использовании гептрала.

Ключевые слова: иммуноморфология, токсический гепатит, гептрал.

UDC 616.36-002.12-099-06:616.41/42-091

O. V. Sivokonyuk, A. I. Danilenko

PATHOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE PERIPHERAL IMMUNE SYSTEM DURING THE EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Immunohistochemical research of basic populations of immune cells located in the spleen was carried out in the rats at injections of heptal on the background of the experimental acute toxic hepatitis (ATH) caused by carbon tetrachloride. It was shown that injections of heptal decrease complement's C3-fractions. They increase amount of plasmocytose and macrophages, helper-suppressor's index, which approaches to the normal condition. Received results show more balanced relations between basic chains of immunogenesis during ATH and using heptal at the same time.

Key words: immunomorphology, toxic hepatitis, heptal.

УДК 616.832

Т. Ю. Степанова,

Т. О. Філіпова, *д-р біол. наук, проф.*,

Б. М. Галкін *д-р біол. наук, проф.*

ВПЛИВ ТИЛОРОНУ НА РІВЕНЬ ФНП- α , ІФН- γ ТА ІЛ-10 У ТКАНИНАХ МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТОМ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова МОН України

Проблема регуляції імунної відповіді за розсіяним склерозом (РС) і його експериментальною моделлю (експериментальним алергічним енцефаломієлітом — ЕАЕ) сьогодні є однією з найбільш гострих у терапії цієї складної нейро-

імунної патології. Все частіше для цього використовуються імуномодулятори з різними механізмами дії, одним з яких є тилорон (аміксин) — синтетичний низькомолекулярний індуктор ендogenous інтерферону.

Як відомо, за РС і ЕАЕ спостерігається посилення окисного метаболізму моноцитів, активується проліферація клітин-посередників макрофагів і, як наслідок, змінюється загальний стан цитокінового ланцюга імунітету за рахунок акти-

вації/супресії продукції як про-, так і протизапальних цитокінів (посилюється синтез (вироблення) ІФН- γ , ФНП- α [1]). Раніше нами було показано, що розвиток ЕАЕ супроводжується нагромадженням у периваскулярному просторі мононуклеарних клітин і змінами функціонального стану макрофагів поза межами ЦНС [2]. Вивчення впливу аміксину на стан макрофагального ланцюга імунітету показало, що препарат підвищує поглинальну здатність макрофагів, а також інтенсифікує окисно-відновні процеси *in vivo*. Відомо, що аміксин може впливати на деякі імунні реакції безпосередньо, тимчасом як зміна активності інших опосередковується інтерфероном [3].

У зв'язку з цим, вивчення *in vivo* зміни рівня про- і протизапальних цитокінів (насамперед ІФН- γ , ФНП- α та ІЛ-10) після введення тилорону мишам, хворим на ЕАЕ, має певне теоретичне і практичне значення.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті використовували білих мишей-самців масою 18–20 г, що знаходилися у стандартних умовах віварію з постійним доступом до води. Для індукції ЕАЕ мишам вводили 50%-й гомогенат гомологічного мозку з однаковим об'ємом пов-

ного ад'юванту Фрейнда у задні лапи під апоневроз [4].

Тилорон (виробництва «ІнтерХім») вводили мишам перорально дозою 50 мг/кг за годину до індукції ЕАЕ. Вміст ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-10 визначали у сироватці, селезінці, головному мозку тварин імуноферментним методом із використанням тест-наборів Anti-mouse Ready-Set-Go! Cytokine ELISA Kit фірми «eBioscience» (США). При виконанні аналізів керувалися інструкцією фірми-виробника. Облік результатів проводили на планшетному фотометрі «Уніплан» (Росія) при довжині хвилі 450 нм.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження вмісту ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-10 проводили на 3-тю, 7-му та 14-ту добу після введення мишам енцефалітогенної емульсії. Вибір термінів базувався на даних літератури [5] і власних дослідженнях динаміки розвитку ЕАЕ.

Вміст ІФН- γ та ФНП- α у сироватці крові мишей з ЕАЕ різко зростає на 3-тю добу, на 7-му досягає максимального значення, на 14-ту — все ще перевищує контрольні показники. На 3-тю добу вміст ІФН- γ перевищує контрольне значення в 3 рази, на 7-му добу — в 4 рази. На 14-ту добу цей показник зменшується, але контрольного рівня не дося-

гає. З аналогічною динамікою змінюється і вміст ФНП- α , при цьому максимальне значення рівня цього цитокіну перевищує контрольне у 2,5 рази. Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10, що реалізує протилежну ІФН- γ дію, є зниженим у всі терміни захворювання (рис. 1).

Підвищений рівень ІФН- γ вірогідно знижується після введення тилорону в середньому в 2 рази. Для ФНП- α спостерігається менш істотне зниження, однак у всі терміни захворювання дія тилорону приводить до нормалізації рівня цього цитокіну. У динаміці розвитку ЕАЕ вміст ІЛ-10 під впливом тилорону зростає та досягає контрольного значення.

Більш істотні зміни було зафіксовано у селезінці та головному мозку експериментальних тварин. Абсолютний вміст усіх досліджених цитокінів у цих тканинах вищий за рівень, що відмічався для сироватки. Максимальне зростання вмісту ФНП- α у селезінці становить 330 %, а в головному мозку мишей з ЕАЕ — 500 % і реєструється на 7-му добу після індукції захворювання (рис. 2). Таке значне зростання рівня цього прозапального цитокіну свідчить про загострення запального процесу в головному мозку, що підтверджується морфологічними й іншими проведеними дослідженнями.

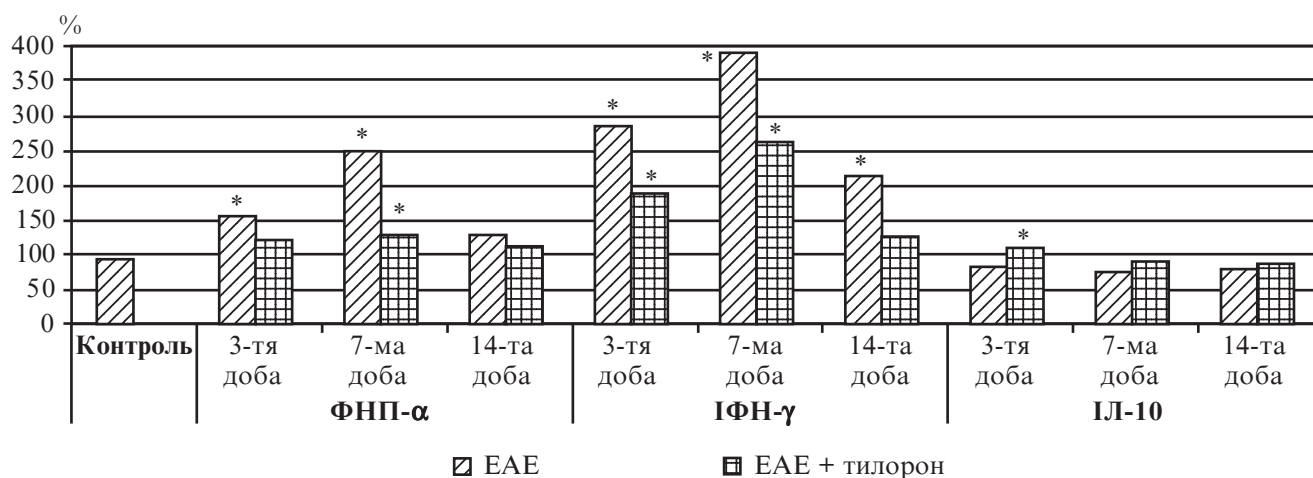


Рис. 1. Вплив тилорону (50 мг/кг) на вміст деяких цитокінів у сироватці крові мишей з ЕАЕ (n=20); на рис. 1–4: * — різниця вірогідна порівняно з інтактним контролем (P<0,05)

Імуномодулятор тилорон знижує рівень ФНП- α у всі терміни захворювання: на 3-тю–7-му добу вміст ФНП- α як у печінці, так і в головному мозку знижується в середньому в 1,5 рази; на 14-ту добу відмічено загальне (але незначне — близько 20 %) зниження рівня ФНП- α , що, можливо, пов'язане із затуханням запалення. Таким чином, найвираженіший ефект спостерігається за різкою зміною рівня цитокіну у початковій і гострій фазах запалення.

Для ІФН- γ характерна аналогічна динаміка змін за ЕАЕ (рис. 3). Необхідно відмітити, що загальне зростання вмісту цього цитокіну в досліджених тканинах мишей з ЕАЕ на 3-тю–7-му добу після індукції становить 10–12 разів. Це підтверджується даними інших авторів щодо зростання секреції ІФН- γ [6–8], роль якого в патогенезі ЕАЕ полягає у промоції запалення.

На 3-тю і 7-му добу вміст ІФН- γ у селезінці та мозку перевищує контрольне значення майже в 10 разів. На 14-ту добу цей показник знижується, але ж усе ще перевищує контроль на 376 % у селезінці та на 469 % у мозку. Як і для ФНП- α , для ІФН- γ відмічено значне (у деяких випадках дворазове) зниження рівня під впливом тилорону як у селезінці, так і в мозку мишей із ЕАЕ у всі досліджені терміни захворювання. Показане зростання вмісту ІФН- γ є маркером розвитку запального процесу. При цьому зниження вмісту ІФН- γ та ФНП- α в усіх досліджених тканинах, що спостерігається після введення тилорону, пов'язане, можливо, зі зміною активності основних імунокомпетентних клітин, що продукують ці цитокіни, а також з індукцією тилороном синтезу ІФН- α і - β .

Як і у сироватці крові, у досліджених тканинах спостерігається незначне зниження рівня ІЛ-10. Це відмічено у всі досліджені терміни захворювання. При цьому загальна дина-

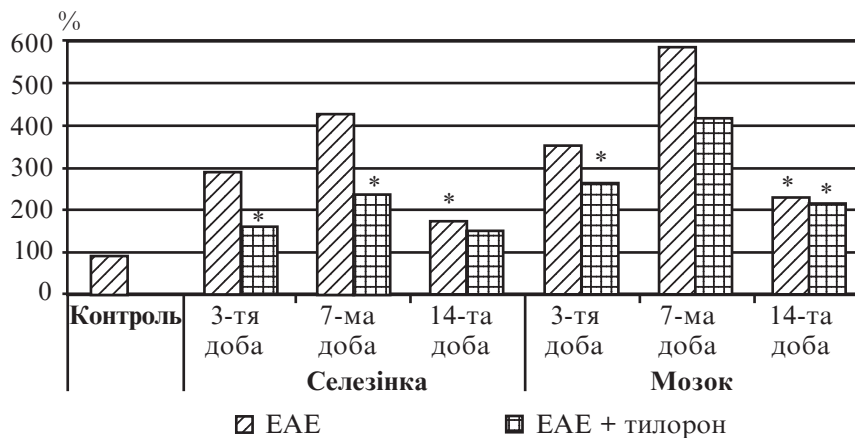


Рис. 2. Вплив тилорону (50 мг/кг) на вміст ФНП- α в селезінці та головному мозку мишей з ЕАЕ (n=20)

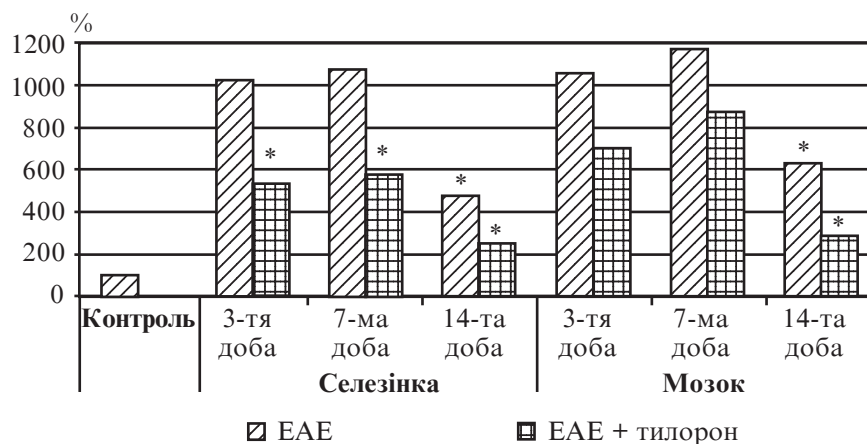


Рис. 3. Вплив тилорону (50 мг/кг) на вміст ІФН- γ у селезінці та головному мозку мишей з ЕАЕ (n=20)

міка зберігається. У період загострення запалення на фоні різкого зростання рівня прозапальних цитокінів спостерігається найсуттєвіше зниження рівня ІЛ-10 (на 20 % у селезінці та 23 % у мозку). Тилорон підвищує вміст ІЛ-10 у всі досліджені терміни захворювання.

Максимальне зростання у тканинах, що були досліджені, спостерігається на 3-тю добу — 26 % у селезінці та 30 % у мозку (рис. 4).

Зміна рівня ІЛ-10 є критичним фактором регуляції Т-клітинної активності і, як наслідок, важливим фактором для загаль-

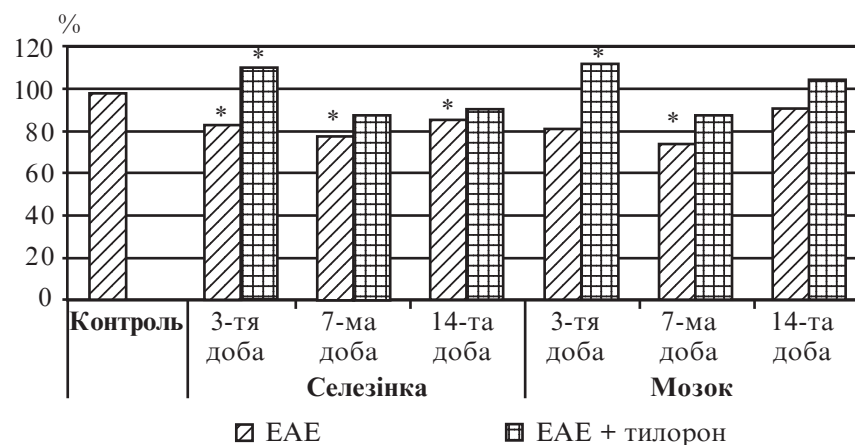


Рис. 4. Вплив тилорону (50 мг/кг) на вміст ІЛ-10 у селезінці та головному мозку мишей з ЕАЕ (n=20)

ної оцінки стану імунної системи за ЕАЕ. Тилорон, що підвищує рівень ІЛ-10 у всі терміни захворювання, можливо, реалізує свою дію через активацію Т-супресорів і зниження інтенсивності імунної відповіді. Крім того, можливою є й активація механізму зворотного зв'язку, при якому зростання рівня ІЛ-10 супроводжується зниженням продукції ІФН- γ .

Висновки

1. Розвиток ЕАЕ у мишей супроводжується суттєвим підвищенням вмісту ІФН- γ та ФНП- α у всіх досліджених тканинах тварин (сироватці крові, селезінці та головному мозку) в усі досліджені терміни захворювання. Це супроводжується незначним зниженням рівня ІЛ-10 у всіх досліджених варіантах.

2. Тилорон дозою 50 мг/кг після перорального одноразового введення мишам з ЕАЕ проявляє імунокоригувальну дію, що проявляється у підвищенні рівня ІЛ-10 і зменшенні рівня ІФН- γ та ФНП- α в окремих тканинах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чекнев С. Б. Патогенез рассеянного склероза: иммуностимуляция или иммунодефицит? / С. Б. Чекнев // Иммунология. — 1994. — № 2. — С. 9-17.
2. Степанова Т. Ю. Функциональный стан макрофагов та активність катепсину D у мишей з експериментальним алергічним енцефаломієлітом / Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін // Досягнення біології та медицини. — 2005. — Т. 5, № 1. — С. 57-61.
3. Chandra P. Tilorone hydrochloride: the drug profile / P. Chandra, G. J. Wright // Top. Curr. Chem. — 1977. — Vol. 72, N 1. — P. 125-148.

4. Заргарова Т. А. Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит — модель рассеянного склероза / Т. А. Заргарова, О. О. Фаворова // Иммунология. — 1999. — № 2. — С. 5-9.

5. Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике / под ред. Д. А. Маркова. — Минск : Наука и техника, 1969. — 265 с.

6. Малышева О. А. Проблемы и перспективы лечения больных рассеянным склерозом / О. А. Малышева, В. С. Ширинский // Аллергология и иммунология. — 2002. — № 1. — С. 84-99.

7. Функциональное состояние иммунокомпетентных клеток в селезенке и головном мозге крыс после индукции ЭАЭ / Н. И. Лисяный, О. В. Маркова, О. Б. Горобец [и др.] // Иммунология та алергологія. — 1998. — № 1. — С. 98-103.

8. Interferon-gamma-oligodendrocyte interactions in the regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis / R. Balabanov, K. Strand, R. Goswami [et al.] // J. Neurosci. — 2007. — Vol. 27, N 8. — P. 2013-2024.

УДК 616.832

Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін
ВПЛИВ ТИЛОРОНУ НА РІВЕНЬ ФНП- α , ІФН- γ
ТА ІЛ-10 У ТКАНИНАХ МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕН-
ТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТОМ

На моделі експериментального алергічного енцефаломієліту було вивчено вплив тилорону на рівень ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-10 у селезінці, головному мозку та сироватці крові мишей. Спостерігається, що тилорон справляє імунокоригувальний ефект, збільшуючи рівень протизапального ІЛ-10 і зменшуючи вміст ФНП- α та ІФН- γ в усіх досліджених тканинах у різні терміни після індукції ЕАЕ.

Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаломієліт, тилорон, цитокіни.

UDC 616.832

T. Yu. Stepanova, T. O. Filipova, B. M. Galkin
TILORONE EFFECT ON TNF- α , IFN- γ , IL-10 LEVEL
IN TISSUES OF MICE WITH EXPERIMENTAL ALLER-
GIC ENCEPHALOMYELITIS

The changes of TNF- α , IFN- γ , IL-10 level in the spleen, brain and blood serum of mice with the experimental allergic encephalomyelitis were studied after tilorone administration. Tilorone had shown an immunomodulating effect, increasing anti-inflammatory IL-10 level and decreasing TNF- α , IFN- γ level in all studied tissues on different terms after EAE induction.

Key words: experimental allergic encephalomyelitis, tilorone, cytokines.

Передплачуйте
і читайте
журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї