

УДК 616-056.43+616-092:612.017.1]-02:615.355:577.152.13]-036.8-07

Н. Н. Вольский, И. Г. Цырлова, В. А. Козлов

**СЕЛЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЗИКСОРИНА, ИНДУКТОРА
ЦИТОХРОМА Р-450, НА ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ
ОТВЕТ И РЕАКЦИЮ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА**

Институт клинической иммунологии СО АМН СССР, Новосибирск

Лекарственный препарат «зиксорин» индицирует цитохром Р-450 в печени животных и человека по типу фенобарбитала, но обладает значительно меньшей токсичностью [11]. Он предназначен для лечения тех патологических состояний, при которых индукция ферментативной системы, метаболизирующей лекарственные вещества и

некоторые эндогенные субстраты, дает лечебный эффект. Отмечено также благоприятное воздействие зиксорина при пероральном введении у больных с пищевой аллергией [12].

Показано, что фенобарбитал и другие индукторы цитохрома Р-450 оказывают иммуномодулирующее действие [1]. В последние годы высказы-

ваются предположения, что иммуномодулирующее действие индукторов цитохром Р-450 обусловлено существованием функциональной взаимосвязи между этой ферментативной системой и системой иммунитета [2].

Цель данной работы — исследование возможного модулирующего влияния зиксорина на показатели гуморального и клеточного иммунитета.

Методика исследований. В экспериментах использовали мышей-самцов гибридов (СВА × С57ВL)F₁ массой 19—21 г, полученных из питомника АМН СССР «Столбовая».

Зиксорин (3-трифторметил- α -этилбензгидрол; RGH-3332; Zixopin[®], «Гедеон Рихтер») был любезно предоставлен нам фирмой «Медимпекс». Разные дозы зиксорина вводили животным перорально в 0,1 мл оливкового масла 1 раз в сутки в течение 3 дней. Контрольные мыши получали перорально по 0,1 мл оливкового масла. На 4-й день после начала введения препарата животных иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) или в этот день у них определяли клиренс коллоидного угля.

Гуморальный иммунный ответ оценивали по количеству IgM-продуцирующих антителообразующих клеток (АОК) в селезенке на 4-е сутки после внутривенного введения $2 \cdot 10^8$ ЭБ [7].

В качестве показателя клеточного иммунного ответа использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). Мышей иммунизировали введением внутрибрюшинно ЭБ в дозах 10^5 , 10^6 , 10^7 и 10^8 клеток. На 4-е сутки после иммунизации в подушечку задней лапки животного вводили 10^8 ЭБ в 50 мкл физиологического раствора, одновременно в подушечку контралатеральной лапки — 50 мкл физиологического раствора. Выраженность РГЗТ оценивали через 24 ч после введения разрешающей дозы по разности между толщиной лапки, в которую были введены ЭБ, и контралатеральной лапки.

Фагоцитарную активность клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) оценивали с помощью методики определения клиренса коллоидного угля [3]. Клиренс определяли после внутривенного введения 2,0 мг коллоидного угля в 0,2 мл 3 % раствора желатина.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Полученные данные указывают на стимуляцию антителообразования под действием зиксорина (рис. 1). Стимулирующий эффект увеличивается с повышением дозы зиксорина от 13 до 120 мг на 1 кг массы животного за 1 сут, последующее увеличение дозы препарата до 500 мг/кг не сопровождалось существенным повышением эффекта (различия между эффектами доз 120, 200, 300 и 500 мг/кг статистически недостоверны). В пределах использованных доз зиксорин не влиял на клеточность селезенки (данные не приведены).

В противоположность своему влиянию на гумо-

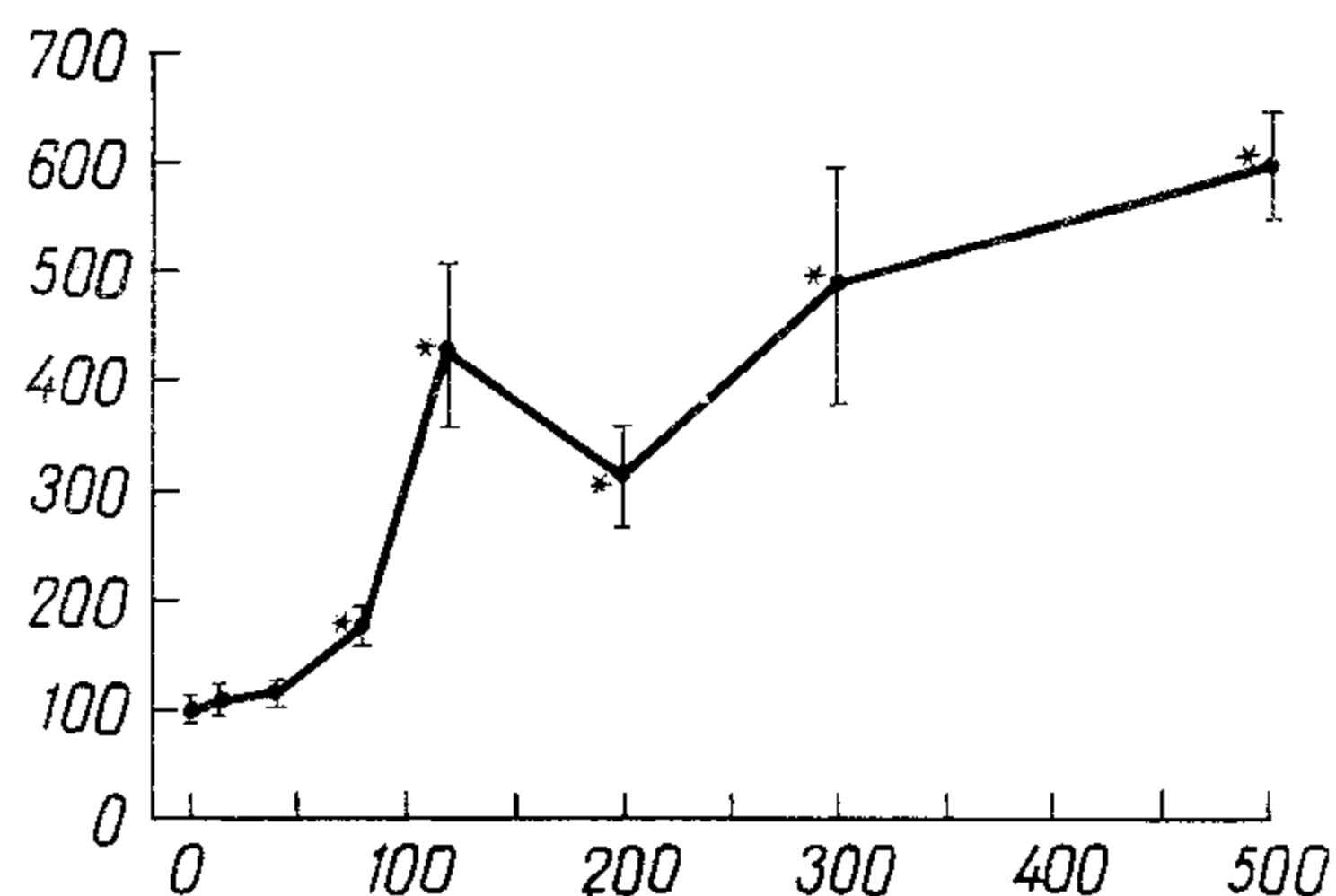


Рис. 1. Стимуляция зиксоринем антителообразования в селезенке мышей при иммунном ответе на ЭБ.

По оси абсцисс — доза зиксорина, вводимая перорально в течение 3 дней (в мг на 1 кг за 1 сут); по оси ординат — количество АОК на 10^6 ядеросодержащих клеток селезенки (в % от контроля). Звездочка — достоверное отличие от контроля ($p < 0,01$).

ральный иммунный ответ зиксорин оказывал супрессирующее действие на РГЗТ. В контрольной группе животных иммунизация разными дозами ЭБ обнаруживает зависимость реакции ГЗТ от сенсibilизирующей дозы с максимальной выраженностью реакции при внутрибрюшинном введении 10^7 ЭБ, что соответствует данным литературы [13]. Предварительное пероральное введение зиксорина (в дозе 200 мг/кг) приводило к сглаживанию этой зависимости и уменьшению выраженности РГЗТ в ответ на оптимальную сенсibilизирующую дозу (рис. 2). Было также обнаружено, что эффект зиксорина дозозависим и

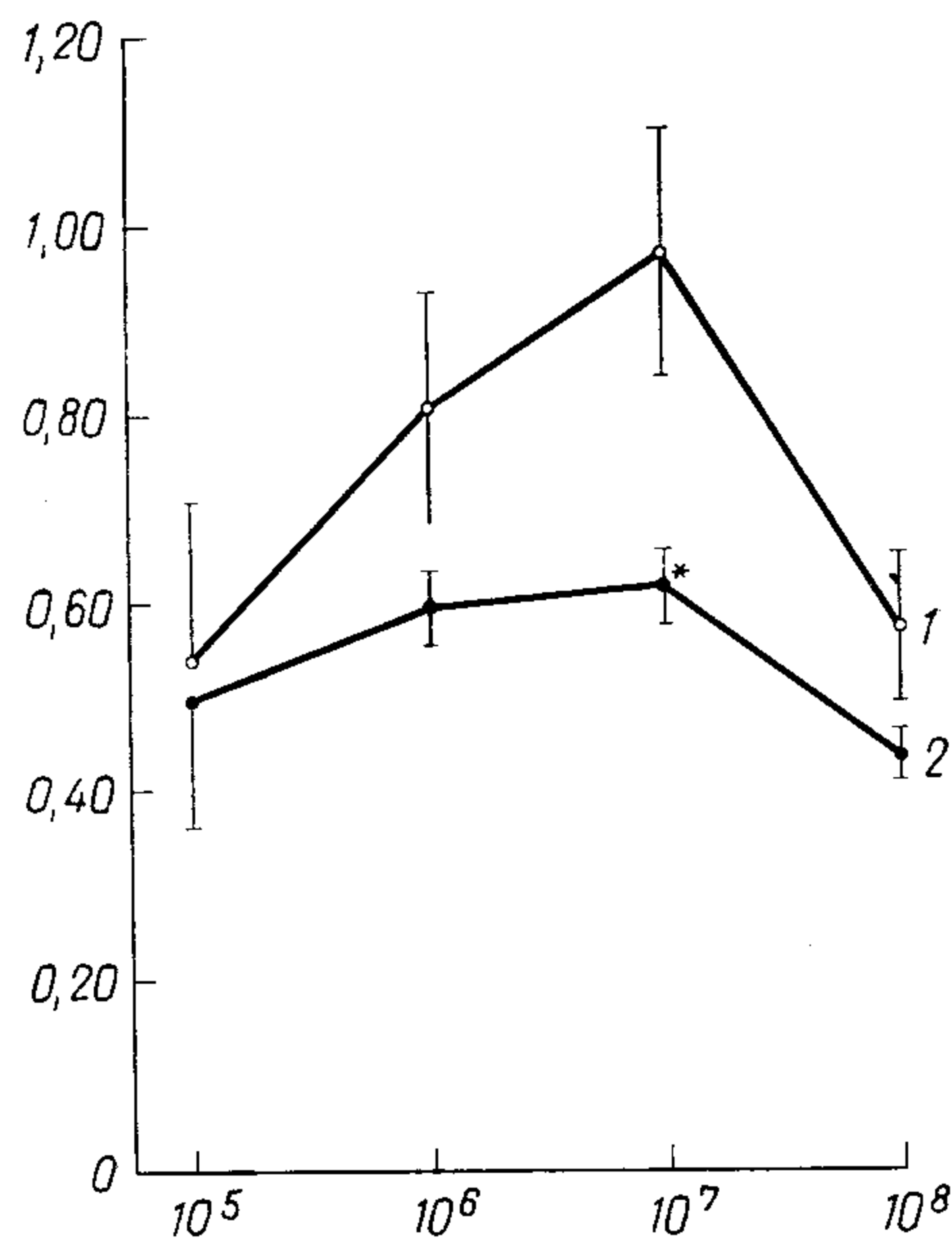


Рис. 2. Супрессирующее действие зиксорина на РГЗТ при сенсibilизации мышей разными дозами ЭБ.

По оси абсцисс — сенсibilизирующая доза ЭБ (число клеток); по оси ординат — припухлость лапки через 24 ч после введения разрешающей дозы ЭБ (в мм). 1 — контрольные животные, 2 — мыши, получавшие зиксорин в дозе 200 мг на 1 кг массы за 1 сут. Звездочка — достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

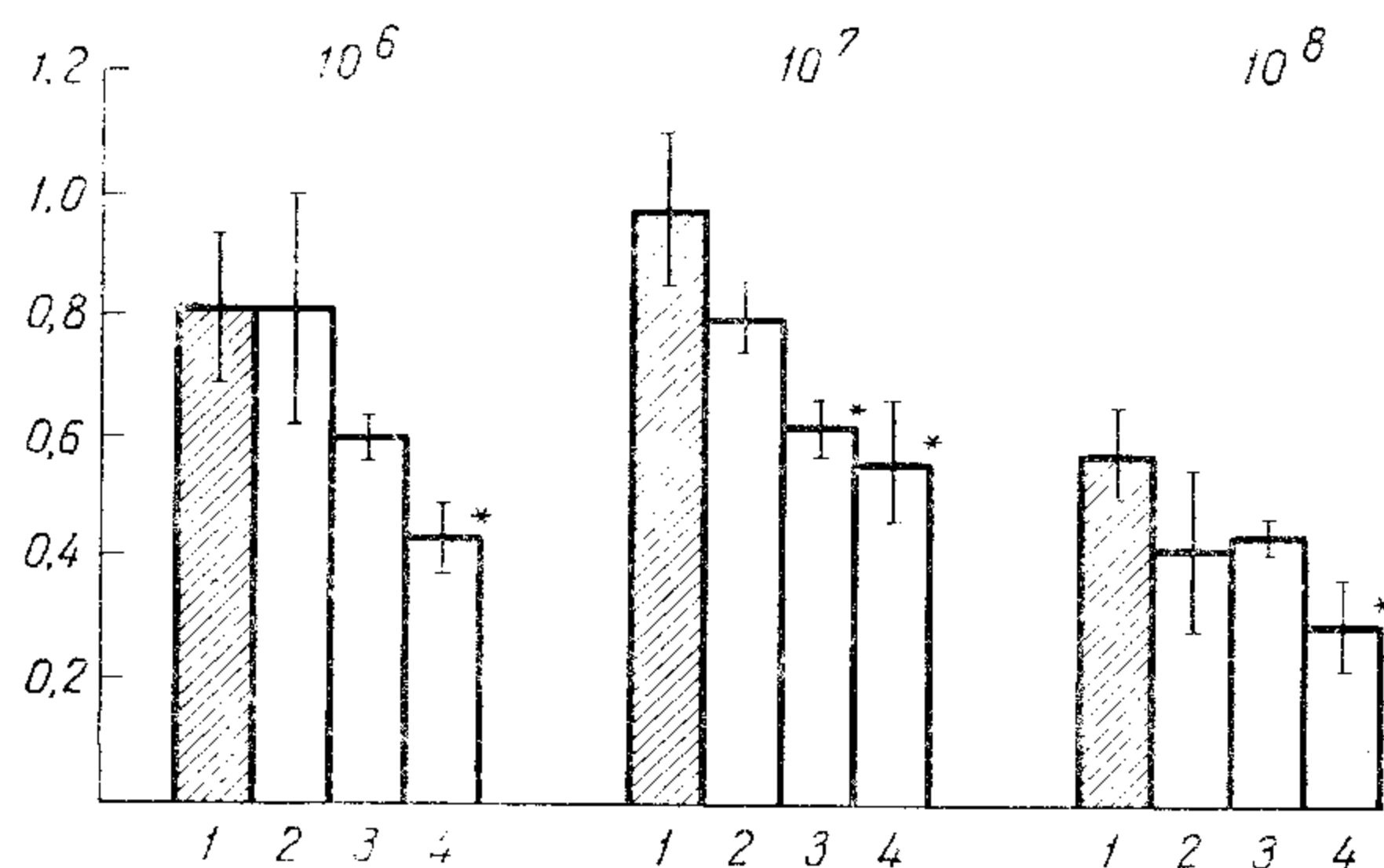


Рис. 3. Подавление РГЗТ в зависимости от вводимой дозы зиксорина.

По оси ординат — припухлость лапки через 24 ч после введения разрешающей дозы ЭБ (в мм). Цифры сверху — сенсibilизирующая доза ЭБ (число клеток). 1 — контрольные животные, 2, 3, 4 — мыши, получавшие зиксорин соответственно в дозах 80, 200 и 500 мг на 1 кг массы за 1 сут. Звездочка — достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

усиливается с увеличением дозы препарата (рис. 3).

Таким образом, наши данные показывают, что зиксорин оказывает селективное действие на разные виды иммунного ответа, стимулируя одну реакцию и в то же время супрессируя другую.

Подобное разнонаправленное действие на показатели гуморального и клеточного иммунитета было обнаружено у некоторых веществ, дающих иммуномодулирующий эффект. Так, было показано, что тилорон [9], пирансополимер [4] и декстран с мол. массой 186 000 дальтон [6] стимулируют у животных возникновение АОК в селезенке при иммунном ответе на введение антигена и одновременно подавляют иммунные реакции клеточного типа, в том числе и РГЗТ. Все вышеперечисленные вещества оказывают также стимулирующее влияние на клетки РЭС, повышая их фагоцитарную активность. Сходное разнонаправленное действие на разные виды иммунного ответа обнаружено и при введении животным вируса лактатдегидрогеназы, который размножается в клетках РЭС [8, 10].

Учитывая эти данные литературы, а также тот факт, что по сравнению с другими непосредственно участвующими в иммунном ответе клетками активность цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ наиболее выражена в клетках макрофагального ряда [5], мы исследовали влияние перорального введения зиксорина на фагоцитарную активность клеток РЭС. Результаты опытов приведены в таблице, из которой видно, что зиксорин увеличивает клиренс частиц угля клетками РЭС, при этом максимальный стимулирующий эффект достигался при дозе препарата 120 мг/кг. Эти данные позволяют предположить, что иммуномодулирующее действие зиксорина опосредуется его влиянием на фагоцитирующие клетки и, возможно, связано с перераспределением антиге-

№	Доза зиксорина, мг/кг	Время полувыведения, мин	Фагоцитарный индекс	p
1	0	$4,70 \pm 0,38$	$0,065 \pm 0,005$	—
2	80	$3,68 \pm 0,35$	$0,085 \pm 0,008$	$p_{1-2} > 0,05$
3	120	$2,68 \pm 0,23$	$0,115 \pm 0,012$	$p_{1-3} < 0,01$
4	200	$3,38 \pm 0,32$	$0,092 \pm 0,007$	$p_{1-4} < 0,05$

на в организме при введении его на фоне действия зиксорина.

Выводы

1. Пероральное действие зиксорина стимулирует антителообразование и подавляет реакцию гиперчувствительности замедленного типа у мышей в ответ на эритроциты барана.

2. Иммуномодулирующее действие зиксорина опосредуется, по-видимому, его стимулирующим влиянием на фагоцитарную активность клеток ретикулоэндотелиальной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Ковалев И. Е., Борисова Л. Н. — Журн. микробиол., 1981, № 4, с. 42—45.
- Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Антитела к физиологически активным соединениям. М., 1981.
- Учитель И. Я. Макрофаги в иммунитете. М., 1978.
- Baird L. G., Kaplan A. M. — Cell. Immunol., 1975, v. 20, p. 167—176.
- Bast R. C., Miller H., Rapp H. J. et al. — J. nat. Cancer Inst., 1981, v. 67, p. 359—364.
- Battisto J. R., Pappas F. — J. exp. Med., 1973, v. 138, p. 176—193.
- Cunningham A. J. — Nature, 1965, v. 207, p. 1106—1107.
- Howard R. J., Notkins A. L., Mergenhagen S. E. — Ibid., 1969, v. 221, p. 873—874.
- Megel H., Raychaudhuri A., Goldstein S. et al. — Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1974, v. 145, p. 513—518.
- Notkins A. L., Mergenhagen S. E., Rizzo A. A. et al. — J. exp. Med., 1966, v. 123, p. 347—362.
- Szeberenyi Sz., Palosi E., Szporny L. — Arzneimittel-Forsch., 1978, Bd 28, S. 663—668.
- Varadi A. — Ibid., S. 678—679.
- Yoshikai Y., Miake S., Matsumoto T. et al. — Immunology, 1979, v. 38, p. 577—583.

Поступила 25.03.83

SELECTIVE EFFECTS OF ZIXORIN, AN INDUCER OF CYTOCHROME P-450, ON THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE AND DELAYED HYPERSENSITIVITY. N. N. Volsky, I. G. Tsyrlava, V. A. Kozlov

The effects of zixorin, an inducer of cytochrome-450, on varying types of the immune response and phagocytic activity of the reticuloendothelial cells were studied. Oral zixorin administration during three days induced a rise in the level of the antibody-producing cells in the spleen of mice immunized with sheep red blood cells. This effect was dose-dependent and reached the maximum when the dose was 120 mg/kg bw/day. Zixorin in a dose of 200 mg/kg bw/day suppressed delayed hypersensitivity by 40%. It was shown that colloid carbon clearance by the reticuloendothelial cells increased under the effect of zixorin. It is suggested that the immunomodulating effect of zixorin is associated with its stimulant action on macrophages.