

УДК: 57.084+578.825:577.27

МАКРОФАГАЛЬНА ЛАНКА ІМУНІТЕТУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕРПЕТИЧНОМУ
МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТІ

Скороцька О.І.* , Жолобак Н.М., Співак М.Я., Карпов О.В.*

*01033, м. Київ, вул. Володимирська, 68, Національний університет харчових технологій

E-mail: Skrotska@yandex.ru, тел.: (044) 227-92-41

03143, м. Київ, вул. Заболотного, 154, Інститут мікробіології і вірусології НАН України, тел.: (044) 526-94-25

Вивчали здатність молекулярного комплексу дріжджова РНК-тилорон (МК) стимулювати макрофагальну ланку імунітету при експериментальному герпетичному менінгоенцефаліті мишей. Ефективність стимуляції визначали за показниками фагоцитозу (ПФ), фагоцитарного індексу (ФІ) та функціонального резерву (ФР). Введення хворим тваринам МК призводило до зростання на 9-й день після інфікування вірусом простого герпесу I типу ПФ на 72,67 %, ФІ – на 16,15 та ФР – на 17,00 % в порівнянні з контрольною групою. Препарати порівняння – віролекс та *poly(I)-poly(C)*, виявились менш ефективними, ніж МК. Зроблено висновок щодо активуючої дії МК на макрофаги при даній інфекції.

Ключові слова: вірус простого герпесу, імунітет, макрофаги, дріжджова РНК, тилорон.

Вступ. На сьогоднішній день одним із найпоширеніших вірусних захворювань є герпетична інфекція. Вона характеризується тривалою персистенцією вірусу, що, у свою чергу, призводить до розвитку різних імунодефіцитних станів. Останні обумовлені послабленням окремих ланок імунної системи, зокрема макрофагальної, і як наслідок – нездатністю організму до елімінації вірусу [1]. Тому доволі актуальною задачею є пошук та розробка речовин, що виявляють не лише протигерпетичну дію, але і підвищують інтенсивність неспецифічної імунної відповіді. Раніш нами показано, що молекулярний комплекс дріжджова РНК-тилорон (МК) при терапевтичному застосуванні зменшує смертність тварин, обумовлену герпесвірусною інфекцією [2]. Метою даної роботи

було вивчення впливу МК на макрофагальну ланку імунітету організму при експериментальному герпетичному менінгоенцефаліті.

Об'єкт та методи

Для створення моделі герпетичного менінгоенцефаліту мишей лінії *Balb/c* вагою 10-12 г інфікували внутрішньомозково вірусом простого герпесу I типу (ВПГ-1), штам Л-2 (НДІ вірусології ім. Д.І. Івановського РАМН, Москва, Росія) в дозі 100 LD₅₀/0,025 мл (титр вірусу – 5 lg LD₅₀). Розчин МК готували, як описано раніш [3]. Препаратами порівняння були: стандартний протигерпетичний препарат – віролекс (“KRKA”, Словенія) та еталонний індуктор $\alpha\beta$ -інтерферону – *poly(I)-poly(C)* (“Sigma”, Німеччина). Досліджувані препарати вводили тваринам за терапевтичною схемою – двократно внутрішньоочередно (через добу та через три доби після інфікування ВПГ-1) у дозах: МК – 1,46 мг/кг; *poly(I)-poly(C)* – 0,66 мг/кг [4]; віролекс – 100 мг/кг ваги тварин [5]. Групам контрольних тварин вводили фізіологічний розчин. Перитонеальні макрофаги експериментальних мишей отримували за методикою [6]. Вивчення поглинальної активності перитонеальних макрофагів проводили з використанням *Staphylococcus aureus* шт. 8325. Розраховували показник фагоцитозу (ПФ) – процент макрофагів, що містять поглинуті бактерії від загальної кількості проглянутих клітин, та фагоцитарний індекс (ФІ) – середню кількість бактерій, поглинутих одним макрофагом [7]. Кисень-залежну бактерицидну активність макрофагів досліджували цитоморфологічним методом в спонтанному (НСТ-сп) та стимульованому (НСТ-ст) тестах відновлення нітросинього тетразолію [8]. При цьому підраховували процент клітин, що містять гранули диформагану зі 100 проглянутих фагоцитів, та розраховували величину функціонального бактерицидного резерву (ФР) фагоцитів – різницю між результатами НСТ-ст та НСТ-сп тестів. Статистичну обробку ортиманих результатів проводили, використовуючи t-критерій Стьюдента [9].

Результати та їх обговорення

Стан макрофагальної ланки імунної системи тварин контрольної групи характеризувався показниками ПФ та ФІ 49,33 % та 6,72 відповідно (Табл.1). Розвиток герпетичної інфекції викликав на 9 добу після інфікування прогресуюче зниження ПФ та ФІ відповідно в 3,6 та 4,74 раз. Введення МК інфікованим ВПГ-1 тваринам, вже на 2 добу викликало суттєве зростання як ПФ = 79,67 %; так і ФІ = 13,92, які є вищими від таких значень у здорових тварин. Повторне введення МК (за схемою) викликало подальше збільшення ПФ і ФІ. Застосування *poly(I)-poly(C)* за ефективністю було близьким до МК, хоча значення ФІ були дещо нижчими. Віролекс у інфікованих тварин зумовлював відновлення ПФ та ФІ до значень, близьких для інтактних тварин.

Таблиця 1

Поглиняльна активність перитоніальних макрофагів при експериментальному герпетичному менінгоенцефаліті

№ п/п	Препарат	Доба, після інфікування ВПГ-1			
		2	4	6	9
		Показники фагоцитозу: ПФ, % (верхній ряд) ФІ (нижній ряд)			
1	МК	79,67±0,43 13,92±0,06	86,00±0,14 16,78±0,05	84,00±0,14 18,03±0,04	86,67±0,22 17,58±0,05
2	<i>poly(I)-poly(C)</i>	76,33±0,22 12,47±0,07	80,67±0,22 14,26±0,05	81,33±0,30 14,00±0,01	86,67±0,46 14,93±0,02
3	Віролекс	66,00±0,14 8,69±0,01	53,33±0,59 8,70±0,04	53,67±0,54 8,79±0,04	55,00±0,28 9,13±0,11
4	Контрольні інфіковані тварини	44,00±0,43 5,78±0,01	36,67±0,22 3,61±0,01	24,33±0,36 1,71±0,03	14,00±0,28 1,43±0,01
5	Інтактні тварини	50,00±0,71 6,67±0,03	48,33±0,50 6,76±0,05	48,67±0,50 6,68±0,02	50,33±0,30 6,78±0,01

Виявлено, що розвиток вірусної інфекції пригнічує процеси респіраторного вибуху та синтезу реактогенних метаболітів кисню у макрофагах: на 9 добу показники окислювальної активності були майже в 4 рази нижчими, ніж у

здорових мишей. Введення МК підвищувало ефекторний потенціал системи фагоцитів: на 9 добу НСТ-сп збільшився на 59,33 %, а ФР – на 17 % в порівнянні з контрольною інфікованою ВПГ-1 групою. Ефективність застосування *poly(I)-poly(C)* була аналогічною МК. Віролекс компенсував пригнічуючу дію інфекції до рівня інтактних мишей, що є, імовірно, недостатнім для ефективної відповіді на інфекцію.

Таблиця 2

Кисень-залежна бактерицидна активність перитоніальних макрофагів при експериментальному герпетичному менингоенцефаліті

№ п/п	Препарат	Доба, після інфікування ВПГ-1			
		2	4	6	9
		Показники окислювальної активності, % НСТ-сп (верхній ряд) ФР (нижній ряд)			
1	МК	60,33±0,36	61,67±0,36	64,33±0,30	64,33±0,22
		14,67±0,57	19,00±0,14	15,33±0,08	17,67±0,33
2	<i>poly(I)-poly(C)</i>	61,00±0,38	61,00±0,28	61,67±0,36	64,00±0,14
		13,00±0,74	16,67±0,36	18,33±0,78	16,67±0,54
3	Віролекс	21,00±0,14	20,33±0,30	22,67±0,50	17,67±0,36
		7,00±0,28	7,33±0,54	5,00±0,14	8,67±0,16
4	Контрольні інфіковані тварини	16,33±0,22	13,33±0,22	8,00±0,14	5,00±0,28
		0,33±0,16	1,00±0,14	0,33±0,08	0,67±0,08
5	Інтактні тварини	20,00±0,28	20,67±0,50	21,67±0,50	19,67±0,36
		7,33±0,30	4,67±0,67	6,00±0,28	5,33±0,08

Висновки

Виявлене пригнічення макрофагальної ланки імунітету на фоні розвитку герпетичного менингоенцефаліту у мишей компенсується як МК, так і препаратами порівняння віролексом та *poly(I)-poly(C)*. Введення МК призводить до істотного стійкого підвищення поглинальної здатності перитонеальних макрофагів та їх метаболічної активності. Ймовірно, що саме тривала і значна активація функціональної активності та кисень-

залежних процесів у макрофагах тварин, що отримували МК зумовила показаний раніше високий рівень їх виживання [2].

Література:

1. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема // Інфекційні хвороби. – 2001 – №2. – С. 5 – 11.
2. Скроцька О.І., Жолобак Н.М., Карпов О.В., Антоненко С.В., Спивак М.Я. Вплив комплексного індуктору інтерферону на експериментальну герпесвірусну інфекцію // Доп. НАН України – 2005 – №5 – С. 164 – 166.
3. Карпов А.В., Жолобак Н.М. Продукция интерферонов I типа в организме под действием молекулярных комплексов дрожжевая РНК - тилорон // Вопр. вирусол. – 1996 – №1 – С.13 – 16.
4. Карпов О.В., Жолобак Н.М. Интерферогенні властивості комплексів дріжджова РНК-тилорон // Доп. НАНУ. – 1996 - №3 – С. 128 -131.
5. Haruhiko M., Takao I., Noriyuki A. Comparison of antiviral efficacies of 1- β -D-arabinofuranosyl-E-5-(2-bromovinyl)uracil (brovavir) and acyclovir against herpes simplex virus type 1 infections in mice // Antiviral Research – 1990 – Vol. 14 – p. 99 – 108.
6. Практикум по иммунологии: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / И.А. Кондратьева, А.А. Ярилин, С.Г. Егорова и др.; Под ред. И.А. Кондратьевой и А.А. Ярилина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: “Академия”, 2004. – 272 с.
7. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – К.: Фитосоциоцентр, 2002. – 164 с.
8. Современные методы диагностики вирусных респираторных инфекций и их терапии с использованием препаратов интерферона и его индукторов / Метод. рекомендации под ред. Мозалева А.Ф., Дяченко Н.С., Спивака Н.Я., Киев. – 1984. – 18 с.
9. Лакин Т.Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1990. – 351 с.

МАКРОФАГАЛЬНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА

Скроцька О.І. *, Жолобак Н.М., Спивак Н.Я., Карпов А.В. *

*01033, г. Киев, ул. Владимирская, 68, Национальный университет пищевых технологий

E-mail: Skrotska@yandex.ru, тел.: (044) 227-92-41

03143 г. Киев, ул.Заболотного, 154, Институт микробиологии и вирусологии НАН Украины, тел.: (044) 526-94-25

Изучали способность молекулярного комплекса дрожжевая РНК-тилорон (МК) стимулировать макрофагальное звено иммунитета при экспериментальном герпетическом менингоэнцефалите мышей. Эффективность стимуляции определяли по показателям фагоцитоза (ПФ), фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного резерва (ФР). Введение больным животным МК приводило к увеличению ПФ на 72,67 %, ФИ – на 16,15 и ФР – на 17 % в сравнении с контрольной группой на 9 день после инфицирования вирусом простого герпеса I типа. Препараты сравнения – виролекс и *poly(I)-poly(C)*, оказались менее эффективными, чем МК. Сделано вывод относительно активирующего действия МК на макрофаги при данной инфекции.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, иммунитет, макрофаги, дрожжевая РНК, тилорон.

MACROPHAGAL LINK OF IMMUNITY DURING THE MURINE HERPETIC ENCEPHALYTIS

Skrots'ka O.I. *, Zholobak N.M., Spivak N.Y., Karpov O.V. *

* 01033, Kiev, Volodymyrs'ka str., 68, National University of Food Technology.

E-mail: Skrotska@yandex.ru,

tel.: (044) 227-92-41

03143 Kiev, Zabolotnogo str., 154, Zabolotny Institute of

Microbiology and Virology of Natl. Acad. Sci. of Ukraine,

The authors have studied the ability of the yeast RNA-tilorone molecular complex (MC) to stimulate the macrophagal link of immunity during the murine herpetic encephalytis. The stimulatory effectivity has been determined according to phagocytosis value (PhV), index of phagocytosis (IPh) and functional reserv (FR). The MC administration to ill animals have caused the PhV increase by 72,67%, IPh by 16,15, and FR by 17% comparing to the control group on the 9th p.i. Two contral drugs – virolex and *poly(I)-poly(C)*, have been shown to be less effective comparing to the MC. The authors conclude the MC to possess the macrophage stimulate activity.

Key vords: herpes simplex virus, immunity, macrophages, yeast RNA, tilorone.