

## Influo de Oksimetacilo kaj Vitamino E al imuno

N.A. MUFAZALOVA & N.I. ŜIGAJEV (RU)

### Enkonduko

Korekto de organisma imuna stato lastatempe iĝas pli kaj pli aktuala problemo pro kresko de imunodeficioj, kies kaŭzoj povas esti diversaj, nome fizikaj, biologiaj kaj kemiaj faktoroj, inter ili multaj drogoj. Por solvi la problemon gravas ne nur serĉo de novaj imunostimuliloj, sed ankaŭ racia apliko de la malnovaj. La lasta tasko unuavice dependas de ilia farmakologia interago kun aliaj drogoj, multaj el kiuj havas imunotropan aktivecon. Unu el la plej ofte aplikataj en kliniko medikamentoj estas vitaminoj, multaj el kiuj mem influas imunon (38). Tial analizo de vitamino kaj imunostimulila imunotropa interago estas solvenda problemo. Eksperimenta studo de la problemo do estas bezonata pro la fakto, ke en klinikaj kondiĉoj, kiam tre ofta estas polipragmazio, estas ege malfacile analizi interagon de du drogoj, ĉar aliaj medikamentoj povas konsiderinde ŝanĝi ĝin.

### Pirimidinaj derivaĵoj

Unu el la ofte uzataj imunostimulilaj grupoj estas pirimidinaj derivaĵoj. Ili havas multifacetan efikon al la organismo, stimulante regeneron kaj hemopoezon, subpremante inflamon, altigante specifan kaj nespecifan rezistecon pere de la influo al nukleinaĉida metabolo (16, 21). Laŭ *Parollo* (32) pirimidinoj ne ŝanĝas primaran kaj sekundaran strukturon de DNA kaj genomon nukleotidan konsiston, do ne kaŭzas mutaciojn. Tamen estis trovita teratogena efiko de metiluracilo, ofte uzata pirimidina derivaĵo (18).

### Oksimetacilo

Unu el la plej aktivaj imunostimuliloj inter pirimidinoj estas oksimetacilo, estante preskaŭ netoksa substanco. Laŭ *Myŝkin* (27) ĝia LD 50 por musoj dum enperitonea apliko estas 2 g/kg, por ratoj 1,7 g/kg, dum ena apliko pli ol 6 ĝis 10 g/kg, por katoj dum envejna apliko 395 mg/kg. Oksimetacilo do povas signife altigi organisman kontraŭinfektan rezistecon.

La ĉefa kaŭzo de tio estas stimulado de mononuklea fagocita funkcia aktiveco. Post semajna apliko la drogo fidinde altigas la absorban kapablon de la mononuklea fagocita sistemo (MFS), agante nespecife: la efiko estas montrita por diversaj test-substancoj kaj en diversaj bestospecioj (5, 21). La aktiveco konserviĝas dum samtempa apliko de kloramfenikolo aŭ hidrokortizono (6, 15). Krom tio, oksimetacilo stimulas "hiporeaktivajn" neŭtrofilojn, kio realiĝas en altigo de la mebrana elasteco, absorba, lizosoma kaj baktericida aktiveco, spontanea migrado kaj hemotaksa respondo al C5a (11). Tamen oksimetacila stimula efiko atingas la maksimumon nur sep diurnojn post la aplika komenco (16).

Oksimetacilo fortigas antikorpoformadon al timus-dependaj kaj timusendependaj antigenoj (22). Ĝi kapablas altigi antikorpajn titrojn kaj serajn protektajn ecojn dum imunsubpremo, kaŭzita de kloramfenikolo, hidrokortizono, ciklofosfamido aŭ azatioprino (15). Pirimidinaj derivaĵoj stimulas nespecifajn rezistecajn faktorojn: induktas interferonan sintezon, altigas nivelojn de lizozimo, komplemento, properdino (20). La plej efika estas kombinaĵo de oksimetacilo kun antibiotikoj (31), ĉar la pirimidina derivaĵo baras antibiotikan imunsubpremon. Oksimetacilo havas la plej fortan antioksidantan econ inter la pirimidinaj derivaĵoj, kio ludas certan rolon en ĝia mekanismo de efiko. Eble ĝia utileco dum radia malsano estas ligita ne nur kun altigo de kontraŭinfekta rezisteco, influo al hemopoezo kaj kontraŭkatabola efiko, sed ankaŭ kun antioksidanta aktiveco, kiu determinas certajn formojn de radioprotekto (16). Pirimidinaj derivaĵoj blokas lipidan peroksidigon en ĉelaj kaj subĉelaj membranoj, protektante ilin de toksaj superoksidaj radikaloj kaj mjeloperoksidoj, superflue formiĝantaj dum "spira eksplodo" - unu el la ĉefaj vojoj de fagocita efektora kapabla realiĝo (21).

Makrofagoj samkiel neŭtrofiloj havas propran antioksidantan sistemon, kiu inkluzivas superoksid-dismutazon, forigantan superfluajn superoksidajn radikalojn, ankaŭ NADPH-dependan glutatieronreduktazon kaj glutatieronperoksidazon, neŭtraligantajn mjeloperoksidojn (19, 23). Tamen dum certaj patologiaj statoj aperas nesufiĉeco de endogenaj antioksidantoj kio postulas inhibicii lipidan peroksidigon farmakologie.

### Oksimetacilo en praktikaj studoj

Dum komparo de naŭ pirimidinaj derivaĵoj oni trovis, ke la plej forta antioksidanto el ili estas oksimetacilo (27). La drogo pli aktive ol cistamino kaj metiluracilo blokas lipidan peroksidigon en hunda serumo, rata hepata homogeneaĵo kaj mitokondria suspensio, kaj montras kontraŭ-

radikalan aktivecon rilate HO\* kaj OH\* radikaloj (16). Antioksidanta efiko de oksimetacilo estas bazo de ĝiaj antitoksa kaj membranoprotekta ecoj (27). Preventa apliko de la drogo altigas travivkapablon de musoj kaj ratoj dum toksigoj per metanolo, etanilo, strofantino, korazolo. Dum etanola kaj metanola toksigo oksimetacilo estas ne malpli efika ol konataj antioksidantoj kiel tokoferolo, EDTA, cistamino (16).

Fine de la jaro 1993 oksimetacilo estis permesata por klinika apliko en Ruslando. Ĝi estas utila por kuraci pacientojn kun akutaj kaj kronikaj bakteriaj infektoj kiel pneŭmonioj, bronkitoj, intestaj infektoj, recidivaj erizipeloj, peritonitoj, brulvunda malsano, sepsio, infektaj komplikajoj de radia kaj glukokortikoida terapio (21). Oksimetacilo estas praktike ne-toksa, ne kumulas kaj ne havas lokan ekscitigan efikon.

#### Efiko de Vitamino E

Antioksidantan aktivecon havas ankaŭ vitamino E, konata dum pli ol 60 jaroj. Ĝia kapablo neŭtraliĝi aŭtooksidigajn reagojn estiĝantajn estas tre grava ero en la patogenezado de multaj malsanoj (1, 36), kaj estas aktive studataj dum la pasintaj 20 jaroj. La nocio "vitamino E" unuigas relative grandan grupon de naturaj kaj sintetikaj substancoj, kiuj havas biologian aktivecon de alfatokoferolo diversgrade (33). Biologiaj funkcioj de vitamino E estas ligitaj kun defendo de la lipida duobla tavolo de la ĉela membrano (10). Kiel potenca antioksidanto la vitamino protektas histojn kontraŭ peroksidigo, altigas utiligon de grasaj acidoj kaj baras kumuladon de liberaj radikaloj kapablaj kaŭzi lezojn (7). Vitamino E havas membranostabiligan kapablon, dum hipoksio ankaŭ konservigantan (4, 33).

Dum la vitamino deficiito en animaloj ne signife ŝanĝiĝas maso de imunokompetentaj organoj (timuso, lieno), reagoj de ĉela kaj likvaĵa imuno kaj aktiveco de nespecificaj protektaj faktoroj (krom kresko de lizozima nivelo en sanga serumo)(29), kvankam povas esti certa malkresko de likvaĵa imuna respondo al timusdependaj antigenoj, dum la respondo al timus-sendependaj antigenoj restas plene forta (14). Tamen laŭ *Bendich* (8) sub influo de vitamino E kreskas la imuna respondo al timus-dependaj kaj timus-nedependaj antigenoj.

En la mekanismo de tokoferola imunostimula efiko la ĉefan rolon ludas ĝia inhibicia influo al generado de antigenspecificaj kaj antigenespecificaj subpremiloj (28) kaj al la kresko de B-limfocita prolifero (34). Certan signifon havas ankaŭ la aktivigo de T-helpiloj en la fortigo de likvaĵa imuna respondo al timusdependaj antigenoj samkiel mitogeninduk-

tita prolifero (8, 12). Oni montris bezonon en makrofagoj por realiĝo de la vitamino stimulado de antikorpa sintezo (14). Oni trovis stimulan efikon de vitamino E al ĉela imuno, speciale fortan dum imunsubpremo, kaŭzita de brulvundoj (35), streso (26, 30) kaj radiado (37).

Por kompreni la mekanismon de tokoferola efiko gravas ties influo al efektoraj ĉeloj de inflamo kaj al la tuta fagocita sistemo, kiu estas tre diversflanka. Aktiviĝo de neŭtrofiloj kaj makrofagoj estas akompanata de "spira eksplodo", kiam fortiĝas oksidiga metabolo kaj formiĝas liberaj oksigenaj radikaloj. La lastaj altgrade determinas baktericidajn ecojn de fagocitoj. Liberiĝo de oksigenaj radikaloj en makrofagoj estas ligita kun aktiviĝo de la membranfiksitaj fermentoj de NADPH-oksida sistemo (17). La grado de ĉela aktiviĝo multe dependas de receptora aparata stato kaj sekve de fizik-kemia stato de ĉelaj membranoj. Dum deficiito de vitamino E altiĝas mikrovizkozeco de membrana lipida fazo, akompanata de fortiĝo de lipida peroksidigo kaj kresko de oksigena radikala formiĝo (2, 8, 37). Kaj kvankam alfa-tokoferolo, induktante fagocitan superoksid-dismutazon, protektas ilin de aŭtooksidigo dum aktivado (23), en dozoj, garantiantaj klaran efikon al fagocita metabolo, la vitamino signife inhibicias baktericidan aktivecon de la ĉeloj, malgrandigas la gradon de finita fagocitozo (3, 24, 37). Ekzemple en kuniklidoj, kiuj ĉiutage ricevis vitaminon E (10 mg/kg) estis registrita forta graviĝo de salmonela infekto kun samtempa fortiĝo de fagocita absorba funkcio kaj malkresko de fagocita oksigena metabolo (25). Komprenoble en klinikaj kondiĉoj danke al polipragmazio tiu efiko de la vitamino estas malofte trovebla. Tio des pli gravas, ĉar malalta tokseco kaj multflanka pozitiva influo al organismo determinas ekstraordinare vastan spektron de indikoj al tokoferola apliko.

#### Propraj studoj: materialo kaj metodoj

Ni studis la influon de kombinaĵo "oksimetacilo+tokoferolo" al likvaĵa kaj ĉela imuno, fagocitozo, oksidiga metabolo de neŭtrofiloj kaj makrofagoj. La eksperimentoj estis faritaj en ne-stamaj adoltaj musoj ambaŭseksaj. Oksimetacilo estis aplikita enen po 50 mg/kg ĉiutage dum 7 diurnoj. Tokoferola acetato estis uzita enen po 5 IU/muso dum 3 diurnoj. La kontrolaj bestoj ricevis amelan suspension kaj olivan oleon enen.

Por taksii la likvaĵan imunon ni kalkulis la kvanton de antikorpoformantaj ĉeloj (AFC) en la lieno laŭ *Cunningham* (13). Ĉela imuna respondo estis studita en modelo de prokrastit-tipa hipersenseco al ŝafaj eritrocitoj laŭ *Bloksman* (9). La funkcia stato de la neŭtrofiloj kaj

makrofagoj, ricevitaj respektive el sango kaj peritonea likvaĵo, estis taksita laŭ ilia kapablo absorbi latekserojn kaj redukti nitrobluan tetrazolon (NBT). La lasta testo permesis trakti la oksigendependan metabolon (39).

#### Rezultoj kaj diskuto

Ni trovis, ke vitamino E dum la izola apliko signife altigis la kvanton de AFC kaj intesigis prokrastit-tipan hipersensecon, ne ŝanĝis la absorban funkcion de neŭtrofiloj kaj makrofagoj, malfortigante la fagocitan oksidigan metabolon. Sole uzita oksimetacilo modere stimulis la ĉelan kaj likvajan imunon, neŭtrofilan kaj makrofagan fagocitozon, oksidigan metabolon de fagocitoj. La kombinaĵon de la drogoj karakterizas antagonismo. Oksimetacilo konservas sian aktivecon rilate al makrofaga absorba kapablo kaj genero de AFC, sed statistike fideinde perdas la kapablon stimuli PTHSn kaj neŭtrofilan absorban funkcion. Krome, alfa-tokoferolo laŭ kelkaj kriterioj malfortigas oksimetacilan aktivigon de produktado de endogenaj bioantioksidantoj en fagocitoj. Tamen ni ne kalkulas la lastan faktoron tro grava. Entute ne estas klara la esenco de oksigena metabola aktivigo per antioksidantoj. La ekspliko pri sumo de rekta antioksidanta kaj flankaj (pere de limfokinoj kaj aliaj mediatoroj) prooksidanta efiko ne estas plene kontentiga, ĉar ankaŭ en vitraĵo oksimetacilo fortigas kemiluminescencan de polimorf nukleaj leŭkocitoj (11).

Oksimetacilo influas la rezultojn de la NBT-testo malforte kaj nestabile. Ekzemple ĝi signife ŝanĝiĝas depende de la aĝo. Verŝajne la produktado de oksigenaj radikaloj ne multe gravas por la efiko de oksimetacilo. Tion atestas ankaŭ nekutime malrapida aktivigo de fagocitoj kaj kresko de kontraŭinfekta rezisteco, kiuj aperas 5 ĝis 7 diurnojn post oksimetacila aplika komenco (21). Samtempe estas konata fakto, ke kvanto de oksigensendependaj baktericidaj faktoroj, situantaj en la fagocitaj granuloj (al kiu apartenas kationaj albumenoj, peptidaj antibiotikoj, defensinoj, lizozimo, laktoferino kaj aliaj) ne dependas de ĉela stimulado. Formiĝantaj dum granulogenezo ili ekzistas en fagocito, nur estante utiligantaj dum stimulado (23). Kaj eble piramidinoj, stimulante leŭkopoezon, influas formiĝon de oksigensendependaj baktericidaj faktoroj. Antagonisma interago de la studitaj drogoj ne permesas rekomendi la kombinaĵon por klinika apliko.

Adreso de la aŭtoroj: Natalja A. MUFAZALOVA & Nikolaj I. ŜIGAJEV  
Ak 13, Ufa-14, RU-450014 Baŝkortostan

#### Literaturo (ĉe la aŭtoroj)

1. Afanasjev JI, Boroniĥina TV (1987). Uspeĥi sovr biol 104(3):400-401
2. Afonina GB, Borodonos VG (1990). Immunologija 6:33-35
3. Agafonova NA, Lunina NV (1987). Fiziol ĵurn 1:57-63
4. Ajdarĥanov BB, Lokŝina EA (1989). Voprosi med ĥimii 3:2-9
5. Aljoĥin EK (1969). Vlijanije proizvodniĥ pirimidina... Avtoref diss
6. Bakirov AB, Lazareva DN (1986). Lekarstvennije vozdejstvija... Ufa:11-14
7. Ball S k.a. (1986). Free radic aging diseases, NY:427-436
8. Bendich A (1990). Anti-oxidants. Amer chem soc symp, NY:1-12
9. Bloksman N (1986). J endocrinol 111:256
10. Chazan J, Szulc M (1987). Cah nutr and diet 22:66-67
11. Ĉernov VA (1991). Koliĉestvennaja ocenka funkcional... Avtoref diss...kms
12. Corwin L, Shloss J (1980). J Nutr 110:916-923
13. Cunningham A (1965). Nature 207:1106-1107
14. Gebremichael A k.a. (1984). J Nutr 117:1297-1305
15. Jafarova NB, Lazareva DN (1974). Kazan med ĵurnal 3:72-73
16. Kamilov FĤ k.a. (1992). Pirimidini i iĥ primeneniye v medicine, Ufa
17. Karnovsky M, Badway J (1983). J clin chem 21: 545-553
18. Kosmaĉevskaja EA (1966). Mat konf stud i asp morfolog... L:24-25
19. Kulinskij VI, Kolesniĉenko LS (1993). Uspeĥi sovr biol 113(1):107-123
20. Lapirova SB, Ŝaripov NN (1989). Tez dokl 15 nauĉ konf ĥirurg. Ufa: 116-117
21. Lazareva DN, Aljoĥin EK (1985). Stimulatori immuniteta, M
22. Lazareva DN, Sarmanajev SĤ (1986). Tez Vses konf, Ĉernogolovka:138
23. Majanski AN, Majanskij DN (1983). Oĉerki o nejtrofile..., Novosibirsk
24. Martinenko LD k.a. (1990). Ĵurn mikrobiol epidemio i immunol 10:113-117
25. Martinenko LD, Ŝepelev AP (1991). Antibiotiki i ĥimioterapija 6:38-41
26. Meerson FZ k.a. (1985). Bull eksper biol med 6:646-647
27. Myŝkin VA k.a. (1982). Perspektivi bioorganičeskoj.. Tez dok simp Riga:198
28. Plecitij KD (1985). Immunolija 2:72-73
29. Plecitij KD k.a. (1981). Vopr med ĥim 5:669-672
30. Plecitij KD k.a. (1988). Patol fiziol i eksper terapija 1:38-41
31. Plecev VV ((1973). Aktualnije voprosi allergii, immuniteta... Ufa:94-96
32. Porollo VI (1980). Farmakologičeskaja sstimulaci.. Avtoref diss...dms, Kazan
33. Reznik BJ k.a. (1984). Pediatrija 7:59-60
34. Roy R k.a. (1991). Immunopharmacol and Immjnotoxico 13:531-550
35. Rundus C k.a. (1984). Burns 11:11-15
36. Sejfulla VD, Borisova IG (1990). Farmakol i toksiko 6:3-10
37. Ŝarmanov AG k.a. (1986). Bull eksper biol med 6:723-728
38. Ŝigajev NI k.a. (1992). Sci Rev 43(1):9-18
39. Ŝubiĉ MG, Mednikova VG (1978). Laboratornoje delo 9:515-518