

**КОРРЕКЦИЯ ПОЛИОКСИДОНИЕМ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО
СТАТУСА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ**

Забродский П.Ф.

Саратовский военный институт биологической и химической безопасности,
Саратов

**THE CORRECTION OF POLYOXIDONIUM OF DISTURBANCES OF
IMMUNE STATUS AT POISONING BY ORGANOPHOSPHORUS
COMPOUNDS**

P. F. Zabrodskii

Saratov Military Institute of Biological and Chemical Safety, Saratov

Широкое использование фосфорорганических соединений (ФОС) в сельском хозяйстве и быту может приводить к загрязнению окружающей среды, вызывать острые, подострые и хронические интоксикации [1]. Кроме того, в настоящее время химическое оружие (ХО) на основе ФОС уничтожаются согласно Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения ХО и его уничтожении [1,2]. При этом не исключена возможность возникновения аварийных ситуаций и поражение людей.

Данные литературы позволяют предполагать, что применение полиоксидония (ПО), обладающего иммуностимулирующими, антиоксидантными, детоксикационными и мембраностабилизирующими свойствами [4], способно обеспечить восстановление показателей Т- и В-системы иммунитета после отравления ФОС.

Целью исследования являлась оценка эффективности иммуномодулятора полиоксидония при хронической интоксикации ФОС хлорофосом и метафосом на иммунные реакции, связанные с функцией Th1-

и Th2-лимфоцитов, а также на синтез продуцируемых лимфоцитами и другими клетками крови цитокинов.

Опыты проводили на беспородных белых крысах обоего пола массой 180-240 г. Хлорофос и метафос вводили подкожно ежедневно в течение 30 сут в дозе 0,02 DL₅₀. При оценке эффективности иммуномодулятора ПО его вводили внутримышечно в течение 7 сут в дозе 700 мкг/кг (ежесуточно, однократно), начиная с 24 сут после первой инъекции ФОС. Показатели системы иммунитета оценивали общепринятыми методами в экспериментальной иммунологии и иммунитоксикологии [1,3] после хронической интоксикации ФОС через 30 сут после первой инъекции антихолинэстеразных веществ. Функцию Th1-лимфоцитов определяли по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и по реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) соответственно через 4 и 5 сут после иммунизации эритроцитами барана (ЭБ), которую проводили внутрибрюшинно в дозе $2 \cdot 10^8$ на 26 сут после первого введения ФОС. Разрешающую дозу ЭБ ($5 \cdot 10^8$) вводили под апоневроз стопы задней лапы крысы через 4 сут после иммунизации. Активность Th2-лимфоцитов исследовали по числу АОК, синтезирующие IgG к ЭБ, в селезенке на пике продукции данного иммуноглобулина (на 14 сут после иммунизации). При этом крыс иммунизировали внутрибрюшинно ЭБ в дозе $2 \cdot 10^8$ клеток на 17 сут после первого введения ФОС. Концентрацию цитокинов γ -интерферона (ИФН- γ), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 исследовали в плазме крови крыс через 30 сут после первой инъекции ФОС методом ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), используя наборы (ELISA Kits) фирмы BioSource Int. При этом ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли через 4 сут после иммунизации эритроцитами барана (ЭБ), а ИЛ-4 - на 14 сут. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента.

Под влиянием хлорофоса и метафоса происходило снижение гуморального иммунного ответа к Т-зависимому антигену (по числу АОК

к ЭБ в селезенке), характеризующему функцию Th1-лимфоцитов и синтез IgM, через 4 сут после иммунизации по сравнению с контрольным уровнем соответственно в 1,73 и 1,51 раза ($p < 0,05$).

После отравления хлорофосом и метафосом отмечалась также существенная редукция активности Th1-лимфоцитов, оцениваемая по реакции ГЗТ, соответственно в 1,75 и 1,59 раза ($p < 0,05$). На 14 сут после иммунизации ЭБ отмечалась супрессия продукции IgG (по числу АОК в селезенке), отражающая преимущественно функцию Th2-лимфоцитов, после интоксикации хлорофосом и метафосом, соответственно в 1,40 и 1,31 раза ($p < 0,05$).

Это свидетельствует о том, что под влиянием антихолинэстеразных ядов в большей степени поражается функция Th1-лимфоцитов по сравнению с Th-лимфоцитами второго типа.

Полученные данные в отношении большей редукции активности Th1-лимфоцитов по сравнению с Th2-лимфоцитами при интоксикации ФОС, подтверждается оценкой концентрации цитокинов в крови крыс. После хронической интоксикации хлорофоса и метафоса выявлено уменьшение концентрации ИФН- γ на 5 сут после иммунизации ЭБ в 1,64 и 1,59 раза ($p < 0,05$), а ИЛ-4 на 14 сут после иммунизации ЭБ - в 1,40 и 1,29 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Установлено, что при действии хлорофоса и метафоса соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 было существенно ниже контрольного уровня равного 9,5 и составляло в среднем 7,3. Уменьшение соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 характеризует снижение функциональной активности лимфоцитов Th1-типа по сравнению с функцией Th2-клеток [1,3].

Полученные данные позволяют полагать, что относительное увеличение активности Th2-лимфоцитов по сравнению с функцией Th1-клеток после отравления ФОС может приводить к увеличению вероятности вирусных инфекций (по сравнению с микробными) [1,3].

При исследовании концентрации в плазме крови крыс цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 установлено уменьшение их содержания через 30 сут после хронического действия хлорофоса соответственно в 1,49; 1,53 и 1,38 раза ($p < 0,05$), а при действии метафоса – в 1,45; 1,60 и 1,41 раза ($p < 0,05$).

Применение ПО восстанавливало показатели иммунных реакций, а также функцию лимфоцитов Th1- и Th2- типа, оцениваемую по продукции ими соответственно ИФН- γ и ИЛ-4, содержание цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10 в крови практически до контрольного уровня.

Таким образом, хроническое действие ФОС (хлорофоса и метафоса) в течение 30 сут в суммарной в дозе, составляющей 0,6 DL₅₀ (по 0,02 DL₅₀ ежедневно), в большей степени снижает иммунные реакции, связанные с функцией Th1-лимфоцитов по сравнению с иммунным ответом, обусловленным активацией Th2-клеток. После хронического воздействия ФОС концентрация в крови ИФН- γ , продуцируемого Th1-лимфоцитами, снижается в большей степени, чем содержание ИЛ-4, синтезируемого Th2-клетками. Хроническая интоксикация ФОС снижает концентрацию в крови ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10. Применение ПО восстанавливает показатели системы иммунитета практически до контрольного уровня.

Список литературы

1. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов, СВИБХБ. 2007. 420 с.
2. Петров А.Н., Софронов Г.А., Нечипоренко С.П., Сомин И.Н. // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. Хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 2004. Т. XLVIII. № 2. С.110-116.
3. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / пер. с англ. М.: Мир, 2000. 582 с.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. 2005. Т. 26. № 4. С. 197.