

П.Ф. Забродский

**ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЯДОВ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Издательство

Саратовского медицинского университета

1998

УДК (615. 015. + 615. 91) : 616 - 097.3 (024)

З 12

Забродский П. Ф. Иммуотропные свойства ядов и лекарственных средств. - Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 1998.- 214с.

Монография посвящена изучению иммуотропных свойств токсичных химических веществ (ТХВ) и лекарственных средств. Представлены современные взгляды на механизмы иммуотоксических эффектов ТХВ и ряда фармакологических препаратов. Рассмотрены вопросы фармакологической коррекции постинтоксикационных иммунодефицитных состояний.

Для врачей - токсикологов, иммунологов, терапевтов, гигиенистов, биологов, экологов, студентов медицинских вузов.

Табл. 15. Ил.7. Библиогр. 851 назв.

Рецензенты: доктор медицинских наук профессор В. К. Парфенюк, доктор медицинских наук профессор В.Ф. Спирин, кандидат биологических наук Е. Г. Герштейн, кандидат биологических наук М. В. Накарякова.

4108000000 - 171
3 _____

И 49 (03) – 98

ISBN 5 - 7213 - 0173 - 2

© П. Ф. Забродский, 1998

© Саратовский медицинский

университет, 1998

ПРЕДИСЛОВИЕ

В результате бурного развития иммунологии в течение последних 30 лет возникла и получила свое развитие определенная система взглядов на механизмы взаимодействия многоклеточного организма с живыми телами и веществами, несущими на себе признаки генетической чужеродности, основанная на представлении об иммунной системе как о многокомпонентной системе, ответственной за поддержание генетической однородности организма. В настоящее время идет процесс проникновения иммунологических идей и методов исследования в смежные области науки, что приводит к пересмотру и уточнению существующих представлений о механизмах многих процессов в организме человека и животных в норме и патологии. Этот процесс можно рассматривать как один из прикладных аспектов современной иммунологии [8,12].

В последние 20 лет сформировалось новое научное направление, занимающееся изучением влияния ксенобиотиков на неспецифическую резистентность организма и систему иммунитета - иммунотоксикология. В рамках этого перспективного направления выделяют такие разделы, как общая, специальная и промышленная иммунотоксикология. В целом дифференциация данного направления соответствует основным разделам токсикологии.

Предметом иммунотоксикологии является изучение влияния на иммунный гомеостаз токсичных химических веществ (ТХВ), фармакологических средств и биологических агентов [16]. При этом повреждение системы иммунитета может быть как результатом прямого, так и непрямого действия ксенобиотиков и/или их метаболитов. Кроме того, на ксенобиотики (или их метаболиты) может развиваться иммунная реакция с образованием антител. Следует отметить и возможность модификации токсичных соединений, в результате чего они приобретают свойства антигена. Возможно также образование антител к комплексу токсикант - антиген.

Изучение влияния ксенобиотиков на иммунный гомеостаз является одной из наиболее актуальных проблем токсикологии. Это обусловлено,

во-первых, колоссальным загрязнением окружающей среды различными соединениями, извращающими иммунные реакции и вызывающими связанные с нарушением иммунного статуса различные заболевания; во-вторых, с необходимостью коррекции нарушений иммунного гомеостаза как в случае хронических интоксикаций, так и при отравлениях, авариях на химических предприятиях, несчастных случаях на производстве, в быту, при транспортировке, хранении и уничтожении запасов отравляющих веществ; в-третьих, до сих пор может возникать необходимость иммунокоррекции пораженных при применении отравляющих веществ с военными целями, так как не исключена возможность военных конфликтов с применением химического оружия.

Глава 1

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ИММУНОЛОГИИ И ИММУНОТОКСИКОЛОГИИ

Механизмы сохранения иммунного гомеостаза включают неспецифические (неспецифическая резистентность организма - НРО) и специфические (иммунологические) реакции. Иммунологическая резистентность организма тесно связана с НРО. Это обусловлено участием моноцитарно-фагоцитарной системы (МФС), системы комплемента, лизоцима и других факторов в иммунном ответе. НРО определяется несколькими факторами защиты организма, к которым относятся бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК), лизоцим, комплемент, β -лизин, система пропердина, интерфероны, фагоцитоз (функция макрофагов и микрофагов).

К факторам НРО относятся также биологические барьеры (кожные и слизистые оболочки), бактерицидные субстанции тканей, гидролитические ферменты, лактопероксидаза, лактоферрин. Важную роль в обеспечении НРО играют нервная и эндокринная системы, а также пассивные механизмы защиты, определяемые генетическим контролем синтеза клеточных структур, развития стволовых кроветворных клеток и т.п.

Система иммунитета, обеспечивающая иммунологическую резистентность, определяет также реализацию таких форм специфических реакций, как синтез иммуноглобулинов, формирование различных видов гиперчувствительности, иммунологической памяти, иммунологической толерантности, идиотип-антиидиотипических взаимодействий [12].

1.1. Неспецифическая резистентность организма

1.1.1. Бактерицидная активность сыворотки крови

БАСК является интегральным показателем естественной способности крови к самоочищению от микроорганизмов. Бактерицидное действие сыворотки крови распространяется как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии. БАСК зависит от многих

неспецифических факторов защиты организма и является одним из параметров, используемых для изучения влияния химических соединений на организм. Данный показатель служит чувствительным тестом для выявления ранних изменений в организме под влиянием химических веществ. В основе существующих методов определения БАСК лежит оценка индекса ее бактерицидности, подсчет и изучение морфологии микробных клеток, а также изменение оптической плотности микробной взвеси до и после контакта с сывороткой [13]. Следует отметить, что в последние годы этот метод оценки НРО используется крайне редко.

1.1.2. Лизоцим

Лизоцим (мурамидаза) - один из важных факторов неспецифической защиты организма. Он был открыт в 1909 г. П.К.Лашенковым и изучен в 1922 г. А.Флемингом. Это термостабильный кристаллический белок типа муколитического энзима молекулярной массой от 10000 до 25000. Содержится во многих секретах, жидкостях и тканях. Ферментативная специфичность лизоцима заключается в разрушении связи между N-ацетилмураминовой кислотой и N-ацетилглюкозамином в мукополисахариде, образующем оболочку многочисленных микроорганизмов, особенно грамположительных [3]. Образующиеся гликопептиды обладают адьювантной активностью, стимулируют продукцию антител, повышают митотическую активность иммуноцитов, индуцируют гиперчувствительность замедленного типа. Источником лизоцима являются нейтрофильные гранулоциты и моноциты. Некоторые иммунологические реакции связаны с активностью лизоцима. Так, комплекс "IgA-антиген" проявляет антибактериальную и нейтрализующую активность после активации комплементом только в присутствии мурамидазы.

Использование показателя лизоцимной активности для оценки неблагоприятного действия химических факторов на организм характеризует данный тест как высокочувствительный. Как правило, химические соединения вызывают снижение лизоцимной активности сыворотки крови. Однако свидетельством отрицательного воздействия ксенобиотиков на организм может являться также и повышение содержания лизоцима в крови. Метод определения лизоцима основан на

его способности растворять индикаторный микрококк (*Micrococcus lysodeicticus*).

1.1.3. Комплемент

Комплемент (в прошлом назывался α -лизин) представляет собой сложную биологическую систему из 20 компонентов, активация которой может иметь два основных последствия: необратимое повреждение мембран чужеродных клеток и активация специфических функций иммунных клеток. Компоненты комплемента: существуют в плазме в неактивной форме и активируются в строгой последовательности (каскадный механизм). Известны два пути активации комплемента - классический, запускаемый реакцией антиген-антитело, и альтернативный (неспецифический). Система комплемента играет важную роль в защите организма от инфекции, принимая участие в неспецифической и иммунологической резистентности организма [9,11,21]. Разносторонняя биологическая активность комплемента обеспечивает высвобождение гистамина и других вазоактивных аминов, стимуляцию окислительного метаболизма, активацию внутриклеточных процессов, инициацию направленной миграции лейкоцитов, антителозависимую клеточную цитотоксичность, потенцирование фагоцитоза, модуляцию иммунных реакций, лизис бактерий и вирусов. Бактерии уничтожаются либо в результате прямого литического действия, либо путем фиксации на их поверхности фрагментов комплемента, которые распознаются рецепторами фагоцитов. Опухолевые клетки лизируются комплементом при активации классического пути антителами, а в ряде случаев - по альтернативному механизму.

Различные фрагменты 3-го компонента комплемента (C3) оказывают селективное действие на разные субпопуляции лимфоцитов и могут моделировать иммунный ответ на многих уровнях, включая рециркуляцию, переработку антигена, пролиферацию и дифференцировку клеток. Токсичные химические соединения, как правило, снижают активность комплемента.

1.1.4. Фагоцитоз

Фагоцитоз относится к клеточному фактору НРО. Процесс фагоцитоза осуществляется микрофагами (гранулоцитами) и макрофагами (моноцитами крови, клетками пульпы селезенки, эндотелия кровеносных сосудов, полибластами, гистиоцитами и др.). В настоящее время фагоцитоз рассматривается как сложный многоступенчатый процесс, начинающийся с захвата фагоцитом чужеродной субстанции и кончающийся ее перевариванием (хемотаксис; адгезия; пиноцитоз; формирование фагосомы; слияние фагосомы с гранулами цитоплазмы, приводящее к активированию гидролаз, пироксидаз, протеиназ; гибель и переваривание объекта фагоцитоза, выброс продуктов деградации). Фагоцитоз подразделяется на неиммунный и иммунный (в случае наличия информации - антител к антигенам клетки мишени). Помимо действия ферментов уничтожение чужеродной клетки может осуществляться путем "дыхательного" (кислородного) взрыва [29]. Фагоцитоз может быть завершенным и незавершенным. Функция макрофагов включает не только фагоцитоз, но и представление переработанного (модифицированного) в лизосомах антигена Т-лимфоцитам. Взаимодействие макрофагов, реэкспрессирующих в модифицированном виде антиген на клеточной мембране, Т- и В-клеток, обеспечивает синтез антител на тимусзависимые антигены. Макрофаги секретируют лизоцим, компоненты комплемента (C1, C2, C3, C4, C5, C6, фактор В), интерферон, эстеразы и пр. Действие ТХВ на фагоцитоз изучено достаточно хорошо. При этом, как правило, отмечается снижение функции макрофагов и нейтрофилов. Однако, в ряде случаев отмечается кратковременная активация фагоцитарной активности. Кислородзависимые антиинфекционные системы фагоцита оценивают чаще всего в НСТ-тесте (тест восстановления нитросинего тетразолия), а кислороднезависимые микробоцидные системы фагоцита - в лизосомально-катионном тесте.

1.1.5. β -лизин

β -лизин (тромбоцитарный катионный белок) - бактерицидное вещество сыворотки крови (катионный белок), избирательно активное в отношении грамположительных микроорганизмов и спорообразующих бацилл. Открыт в 1886 г. G. Nuttal и изучен в 1926 г. A. Pettersson, назван β -лизином в отличие от α -лизина (комплемента). β -лизин обнаружен в

сыворотке крови, слюне, секрете слезных желез и других жидкостях организма. Источником β -лизина являются тромбоциты. Существует гипотеза, согласно которой активность β -лизина регулируется гипоталамо-гипофизарной системой [4]. Механизм действия β -лизина обусловлен изменением проницаемости мембран микроорганизмов и блокадой их окислительного метаболизма. Метод определения активности β -лизина основан на избирательной чувствительности к его бактерицидному действию индикаторной культуры *B.subtilis*. Действие ТХВ на активность β -лизина практически не изучено. Как правило, отмечается угнетение активности данного фактора НРО при острой и хронической интоксикациях.

1.1.6. Естественные клетки-киллеры (ЕКК)

Почти через 100 лет после открытия И.И. Мечниковым фагоцитоза в 1882 году в организме животных и человека были обнаружены цитотоксические клетки нового типа. Это произошло в 1976 году. К этим клеткам относятся клетки, не имеющие антигенных маркеров, относящихся к Т- или В-лимфоцитам (так называемые, О-клетки). Предполагают, что ЕКК происходят из предшественников Т-лимфоцитов. Поверхность ЕКК имеет антигены CD16 и CD57, являющиеся маркерами этих клеток. При контакте с клетками опухоли, клетками, пораженными вирусами или паразитами, ксеногенными клетками ЕКК способны уничтожать их.

ЕКК не обладают способностью к фагоцитозу. Цитолиз клетки-мишени осуществляется проникновением ферментов из гранул ЕКК в цитоплазму клетки-мишени. Кроме того, ЕКК способны обеспечивать уничтожение чужеродной клетки путем реализации "дыхательного взрыва" (поражение активными радикалами кислорода, гидроксильного радикала и т.п.). Активность ЕКК повышается интерферонами и интерлейкинами [20].

1.1.7. Система интерферонов

Интерфероны (ИФ) занимают особое место среди гуморальных факторов НРО. К первому типу ИФ относится α -ИФ и β -ИФ, индуцируемых вирусами, а также двухспиральной РНК. Эти ИФ обладают противовирусными (в отношении клеток, пораженных вирусами)

действием. α -ИФ продуцируется лейкоцитами, а β -ИФ - фибробластами. ИФ подавляют размножение вирусов в индуцированных ими клетках.

Ко второму типу ИФ относится γ -ИФ (иммунный ИФ), который и продуцируется Т-лимфоцитами и лимфобластами. Стимулами к образованию γ -ИФ служат антигены и митогены. γ -ИФ обладает противовирусным и выраженным иммуномодулирующим свойством (подавляет пролиферацию клеток и рост опухолей, усиливает функцию макрофагов, ЕКК, способствует экспрессии на клетках антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) и Fc рецепторов, влияет на образование антител и реализацию клеточного иммунного ответа. Все соматические клетки имеют рецепторы для ИФ [12].

1.2. Иммунная реактивность

Иммунитет - способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности [12]. Иммунная система - это совокупность всех лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток тела. Лимфоидная система организма представляет собой морфологический синоним иммунной системы и осуществляет иммунный ответ. В лимфоидной системе различают центральные (тимус, костный мозг) и периферические (лимфатические узлы, селезенка, кровь) органы. Клетки, осуществляющие иммунные реакции, называют иммуноцитами, или иммунокомпетентными клетками (ИКК).

В-клеточный иммунитет

В ответ на попадание чужеродных или собственных антигенов, микроорганизмов, злокачественно трансформированных клеток, появляющихся при опухолях или внесенных при трансплантации чужеродных тканей, в организме возникают гуморальные и клеточные иммунные реакции. Гуморальные реакции требуют присутствия антител, комплемента, полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. Поскольку антитела вырабатываются В-лимфоцитами (символы Т и В введены в иммуно-логическую литературу И. Ройтом в 1969 г. от определений на английском языке "тимусзависимая" и "бурсозависимая" система) гуморальные иммунные реакции определяют как В-клеточный иммунитет

(В-система иммунитета). Синтез антител - белков, относящихся к тому или иному классу иммуноглобулинов (М, G, A, E, D), продукция которых стимулируется после парентерального поступления антигена, отражает функцию В-системы иммунитета. Гуморальный иммунный ответ на тимуснезависимые антигены не требует участия тимуса и возникает при действии их на В-клетки. Определенную роль при этом играет интерлейкин-1 (ИЛ-1), продуцируемый макрофагами. При тимусзависимой иммунной реакции необходима переработка и представление антигена макрофагами В-лимфоцитам при участии Т-клеток. Т-хелперы включают совместно с макрофагами В-лимфоциты в антителогенез, а Т-супрессоры тормозят этот процесс. При этом их миссия состоит в блокировании аутоиммунных реакций и торможении гиперактивности В-антителопродукции [12].

Исследование антителопродукции под влиянием ТХВ является одним из основных тестов оценки его иммунотоксичности [16].

Т-клеточный иммунитет

Клеточный иммунитет проявляется в реакциях клеток иммунной системы на чужеродные для данного организма клеточные формы. Клетками мишенями в этом случае могут быть клетки трансплантата, опухолевые клетки, клетки, зараженные вирусом. Основными эффекторами в реакциях клеточного иммунитета являются Т-киллеры. Цитотоксическое разрушение клеток-мишеней способны осуществлять и другие типы клеток - естественные киллеры, Т-клетки реакции гиперчувствительности замедленного типа, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты. В реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) эффекторные клетки разрушают клетки-мишени в присутствии специфических антител, направленных против их антигенных детерминант. Т-система контролирует работу В-системы. Для изучения влияния ксенобиотиков на Т-систему иммунитета исследуют содержание различных субпопуляций Т-лимфоцитов в органах системы иммунитета и крови, оценивают реакции бласттрансформации лимфоцитов, гиперчувствительности замедленного типа, отторжения аллотрансплантата, торможения миграции лейкоцитов, продукцию

лимфокинов Т-клетками, естественную и антителозависимую клеточную цитотоксичность и др. [16].

1.2.3. Стадии иммуногенеза

Выделяют три стадии иммуногенеза. Первый этап - дифференцировка клеток лимфоидного и миелоидного ряда до попадания в тимус или костный мозг. На этой стадии количество митозов составляет примерно 6-7. Второй этап начинается после выхода иммунокомпетентных клеток из тимуса и костного мозга и их взаимодействия. Классический пример кооперации иммуноцитов - взаимодействие Т-, В- клеток и макрофагов. На данном этапе происходит 2-3 митоза клеток. Третий этап - образование эффекторных клеток: памяти, киллеров, антителообразующих и других. При этом отмечается такое же количество митозов, как и на первом этапе. В зависимости от действия ТХВ на различные этапы иммуногенеза [5] выделяют вещества, влияющие на первую, вторую или на третью стадию иммуногенеза. При попадании антигена в организм выделяют следующие процессы: распознавание антигена, активация клеток, пролиферация и дифференцировка лимфоцитов. Указанные процессы подвергаются регуляции интерлейкинами (ИЛ): активация - ИЛ-4, пролиферация - ИЛ-5, дифференцировка - ИЛ-6. Следует отметить, что эти данные уточняются и процесс регуляции далеко не так прост и однозначен [19,27,28,31,34]. В настоящее время достаточно хорошо исследованы 12 типов интерлейкинов, выполняющих различные иммунорегуляторные функции [24]. Общее число известных интерлейкинов дошло до 17 [35].

1. 3. Методы оценки иммуотропных эффектов ТХВ

Иммунная система явилась предметом пристального внимания и изучения в качестве мишени воздействия ксенобиотиков сравнительно недавно [5]. Существуют различные наборы методов, используемые в практике иммуотоксикологии. Анализ данных литературы, посвященной вопросам изучения изменения иммунного гомеостаза под влиянием химических агентов, показывает [16], что данные исследования в экспериментах и при эпидемиологических обследованиях людей включают

оценку состояния НРО (устойчивости организма к бактериальным, вирусным агентам, к раковым клеткам, бактерицидной активности сыворотки крови, сывороточной активности лизоцима, комплемента и β -лизина, фагоцитоза и др.), гуморального иммунитета (синтеза антител к тимусзависимым и Т-независимым антигенам, определение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов различных классов, антителообразующих клеток в органах системы иммунитета и количества В-клеток в крови), клеточного иммунитета (формирование гиперчувствительности замедленного типа - ГЗТ, реакций трансплантат против хозяина, отторжение аллотрансплантата, определение естественной и антителозависимой клеточной цитотоксичности, содержания в крови и функции субпопуляций Т-клеток, оценка хелперного и супрессорного эффектов лимфоцитов, реакции лимфоцитов на митогены - фитогемагглютинин (ФГА), липополисахарид, конканаваллин А (КонА), митоген лаконоса). Кроме того, исследуются стадии иммуногенеза: миграция стволовых кроветворных клеток (СКК), Т-, В-клеток-предшественников, дифференцировка клеток лимфоидного и миелоидного ряда, переработка и представление антигена макрофагами, кооперация иммуноцитов; перераспределение иммуноцитов между органами иммунной системы, продукция макрофагами и лимфоцитами интерлейкинов и другие параметры. На современном этапе оценка функции иммунной системы в целом включает определение процессов распознавания иммуноцитами антигена, активации, пролиферации, дифференцировки и регуляции функции иммунокомпетентных клеток [8].

1. 4. Основные механизмы иммуотоксичности

Возможности реализовать иммуотоксический (иммуотропный) эффект у ксенобиотиков весьма разнообразны. При рассмотрении влияния ТХВ и фармакологических средств на НРО и иммунную систему (ИС) на уровне организма необходимо отметить тесную связь действия токсикантов или лекарственных средств на эти системы с функцией центральной нервной системы (ЦНС) и эндокринной системы (ЭС). Таким образом, опосредованное влияние ТХВ через ЦНС и ЭС сочетается с прямым действием ксенобиотиков на показатели НРО, морфологические и

функциональные системы ИС [1,2,14,26]. Взаимосвязь ЦНС, ЭС, НРО и ИС в реализации иммуотропных эффектов представлена на рис. 1.

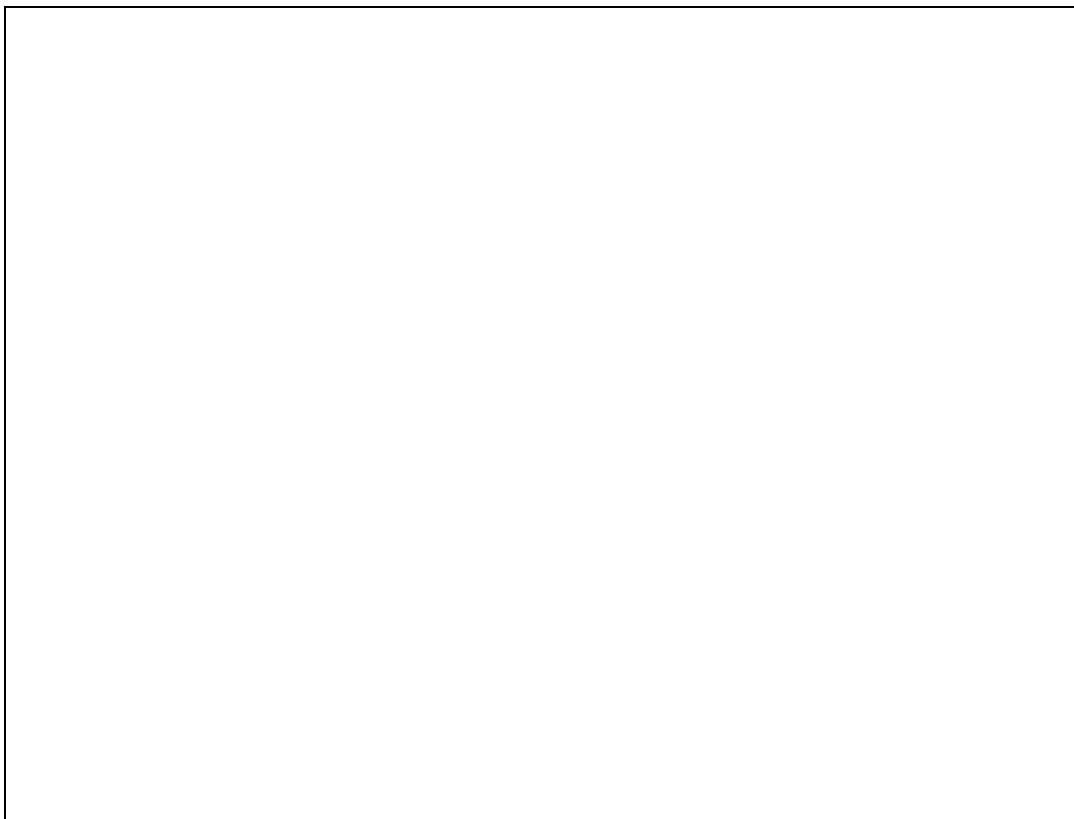


Рис. 1. Взаимоотношения ЦНС, эндокринной системы (ЭС) с НРО и иммунной системой в реализации иммуотропных эффектов токсичных химических веществ

При действии ТХВ на иммунокомпетентные клетки возможны следующие варианты [1,6,14,32,33] (рис. 2): воздействие через ЦНС и эндокринную систему, в частности, вследствие реализации эффектов различных медиаторов (ацетилхолина, катехоламинов, нейропептидов и т.п.), а также действия гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и других эндокринных органов; прямое воздействие токсиканта на иммунитет; действие метаболитов, в результате биотрансформации ТХВ в печени (легких, коже, лимфоцитах); иммуотропное действие ТХВ в качестве антигена; взаимодействие токсиканта, являющегося гаптеном, с белками с образованием комплекса, который действует на ИКК как антиген; действие ТХВ в качестве толерогена (при этом токсикант

отменяет или снижает реализацию гуморальных или клеточных иммунных реакций).

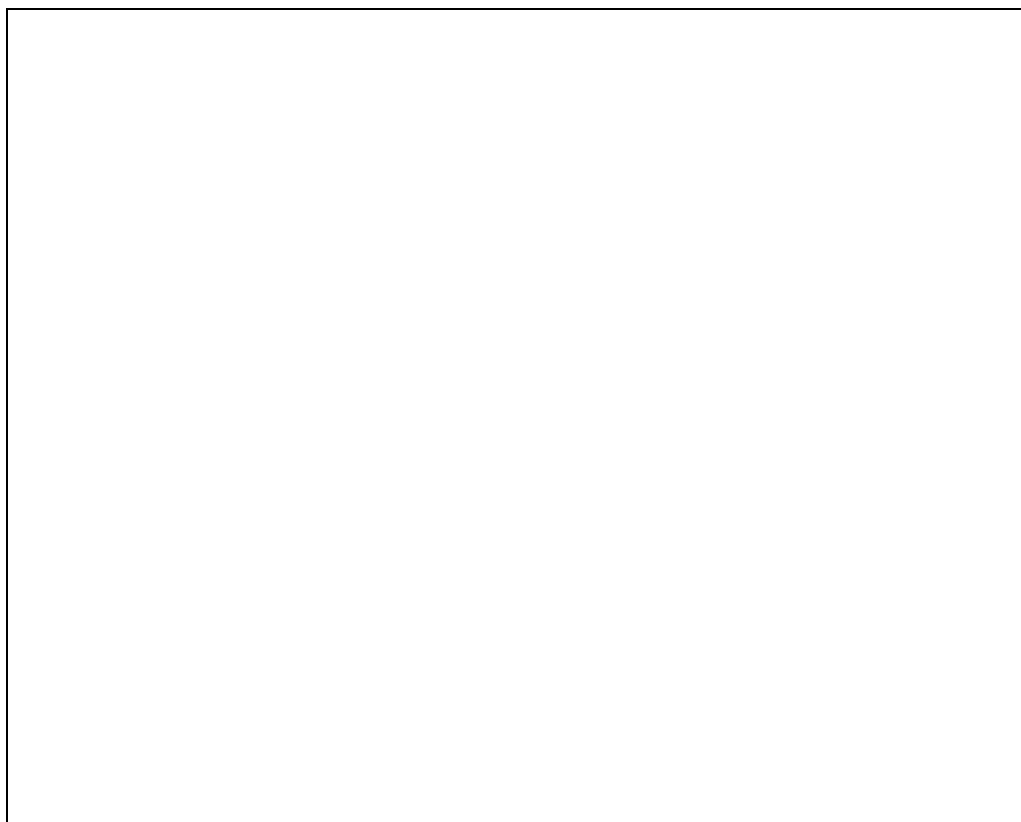


Рис. 2. Способы реализации иммуотропных эффектов токсичных химических веществ

ЦНС, ЭС - центральная нервная система и эндокринная система; П - печень; АГ - антиген; Г-гаптен; ИКК - иммунокомпетентная клетка.

При рассмотрении действия ТХВ на ИКК на клеточном и субклеточном уровнях следует выделить следующие основные механизмы [1,6,7,12,14,18,22,23] (рис. 3):

- инициация токсикантом перекисного окисления липидов мембран клеток, в частности, путем инактивации антиоксидантных ферментов и витаминов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионтрансферазы, глутатион-пероксидазы, α -токоферола, β -каротина, витаминов А, С);

- соединение полиароматических хлорированных углеводородов (дибензпарадиоксинов, дибензфуранов) с Ah-рецептором цитозоля

мембраны ИКК с последующим поступлением в ядро клетки и взаимодействием с ДНК;

- действие ТХВ на ЦНС и ЭС с последующей реализацией эффектов медиаторов и гормонов, к большинству из которых на мембране ИКК имеются соответствующие рецепторы;

- инактивация ТХВ ферментов цитозоля и мембраны ИКК (ацетилхолинэстеразы, α -нафтил-AS-ацетатэстеразы, α -нафтилбутиратэстеразы, коферментов пируватоксидазной системы и др.), а также энзимов системы тканевого дыхания в митохондриях иммуноцитов;

- индукция или ингибирование синтеза Р-450-зависимых монооксигеназ, локализованных преимущественно в естественных клетках-киллерах и Т-лимфоцитах;

- действие ТХВ на мембрану ИКК, ее повреждение с последующим образованием аутоантител, взаимодействующих с иммуноцитом.

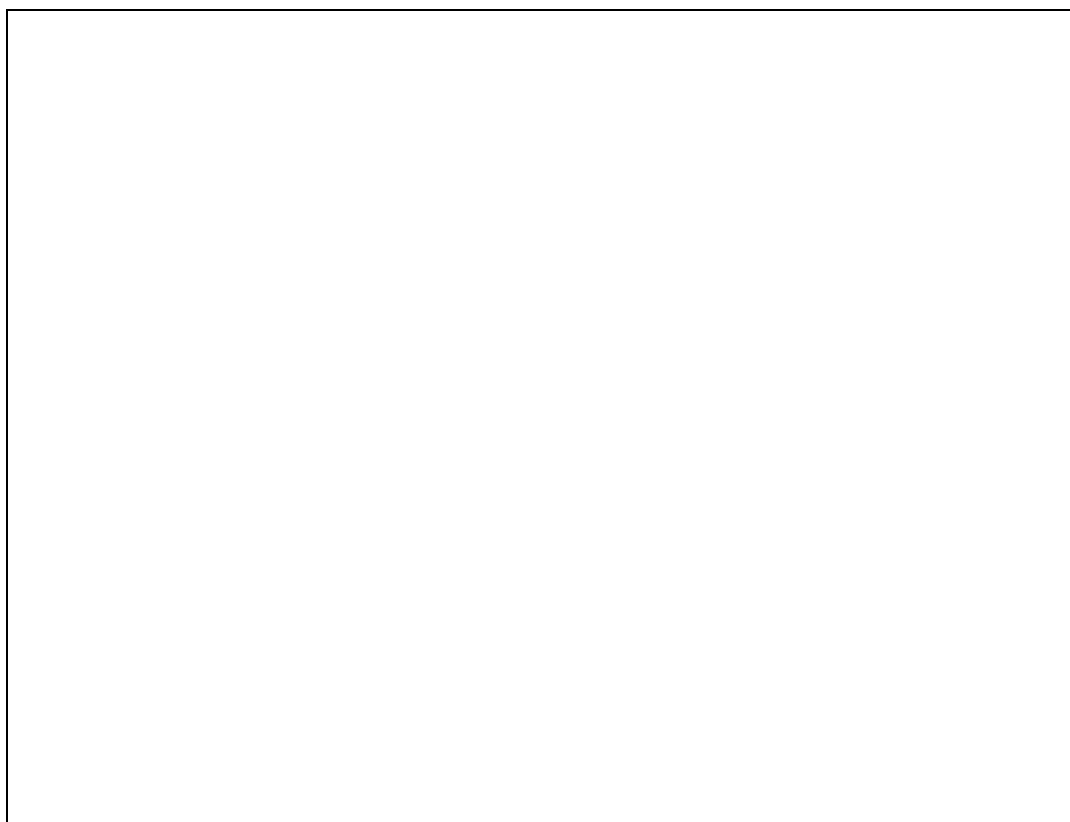


Рис. 3. Механизмы взаимодействия ТХВ с клеточными структурами

ПАУ - полиароматические углеводороды; ПОЛ - перекисное окисление липидов; Ah(1) - белок цитозоля клетки, взаимодействующий с ПАУ; ЦНС, ЭС - центральная нервная и эндокринная системы; 2 - рецепторы к гормонам и медиаторам; 3 - ферменты цитозоля и органелл ИКК; 4 - структурные элементы мембраны клетки; 5 - геном ядра клетки; 6 - липиды мембраны ИКК.

В процессе иммуногенеза ТХВ могут оказывать воздействие на различные ИКК и их предшественники вплоть до полипотентной стволовой кроветворной клетки (ПСКК). Возможные мишени для действия токсикантов отображены на рис. 4 [5,16,11].

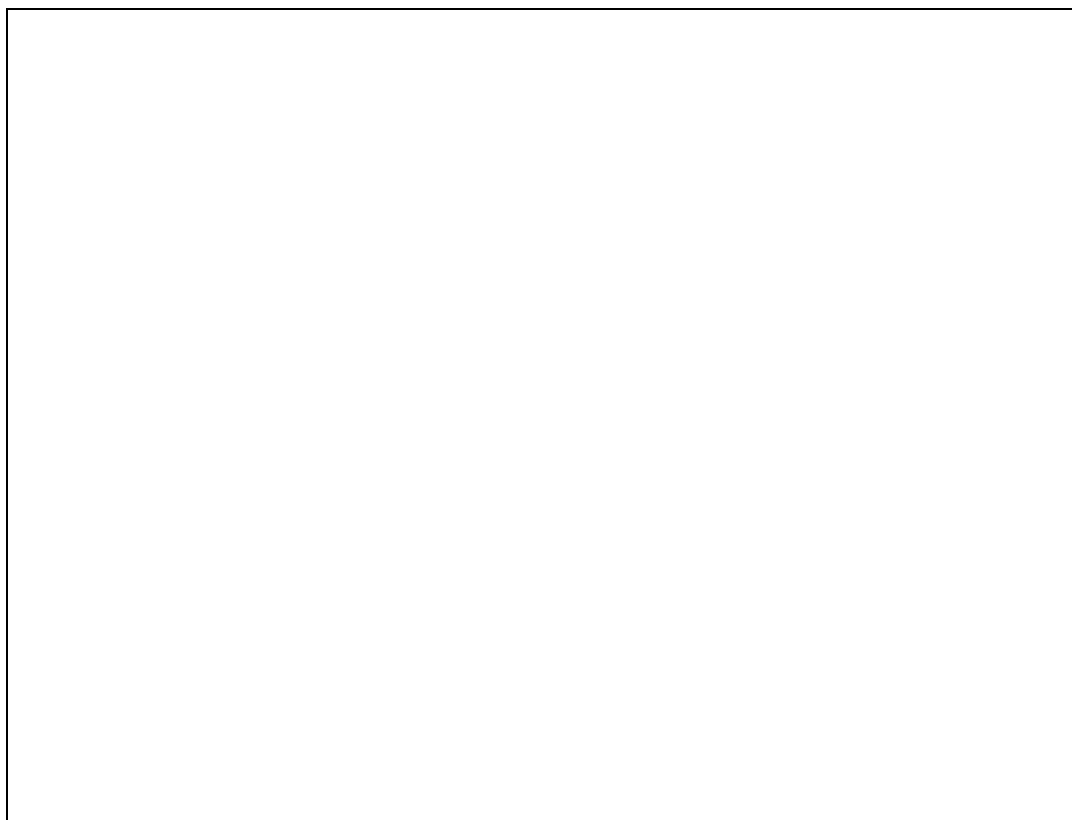


Рис. 4. Мишени действия ТХВ на иммуногенез

I, II, III - стадии иммуногенеза; М - миелоидный ряд; Р - ретикулоцит; Мг - мегакариоцит; П - промоноцит; Г - гранулоцит; пТ - протимоцит; Т - тимоцит; Тх/и - Т хелпер/индуктор; ЦТЛ - цитотоксический лимфоцит; Тс - Т-супрессор; НК - естественный киллер; пВ - предшественник В-лимфоцита; В - В-лимфоцит; ВТ-з - В-Т-зависимый лимфоцит; ВТ-нз - В-

Т-независимый лимфоцит; ПК - плазматическая клетка; Ig - иммуноглобулины; двойная стрелка - точка воздействия ТХВ на клетку.

В процессе взаимодействия макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, в результате чего осуществляется Т-зависимое антителообразование (синтез иммуноглобулинов М, G, A, D, E), ТХВ могут воздействовать как на клетки, участвующие в данной кооперации, так и на продукцию ими интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и т.д.). Возможные мишени в процессе кооперации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов показаны на рис. 5 [12,23,30].

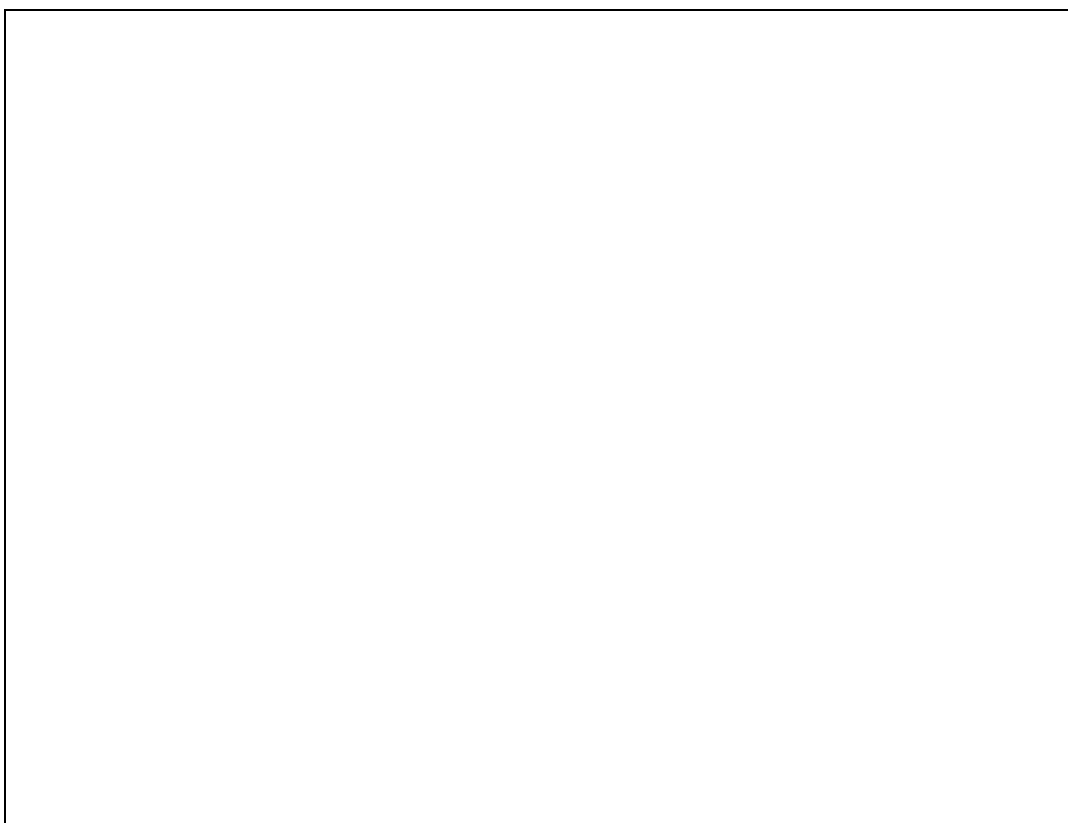


Рис. 5. Возможные мишени в процессе кооперации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов

М - макрофаг; АГ - антиген, Т-х - Т-лимфоцит-хелпер; Т-с - Т-лимфоцит-супрессор; В- В-лимфоцит; ПК - плазматическая клетка; Ig - иммуноглобулины разных классов; двойная стрелка - точка воздействия ТХВ на клетки и процессы иммуногенеза.

Действие ТХВ на механизм реализации клеточного иммунитета, осуществляемое цитотоксическими Т-лимфоцитами (Т-киллерами), многообразны. В настоящее время они изучены крайне недостаточно. На рис. 6 показано осуществление Т-клеточной иммунной реакции - уничтожение клетки-мишени (опухолевой клетки), клетки, пораженной вирусом, ксеногенной клетки, в частности микроорганизма, клеткой-эффектором (цитотоксическим Т-лимфоцитом) [12,20,25].

Рис. 6. Влияние ТХВ на первичное распознавание антигена Т-киллерами, Т-клетками и Т-супрессорами

Км - клетки-мишени (опухолевые клетки, микроорганизмы, клетки, пораженные вирусом); Т - Т-лимфоцит; Т1 - Т1-хелпер; Т-к- Т-киллер (цитотоксический Т-лимфоцит); Т-и - Т-лимфоцит-индуктор; пТк - предшественник Т-к; Т-с - Т-лимфоцит-супрессор; пТ-с - предшественник Т-с; иТс - индуктор Тс; А-кл - вспомогательная клетка (макрофаг - МФ), В-лимфоцит; ИФ γ - γ -интерферон; ПГЕ - простагландин Е; ЭФ - эффекторный фактор; ИФ - индукторный фактор; ГКГС - главный комплекс гистосовместимости; АГ-И - антиген интактный; АГ-П - антиген процессированный (переработанный) макрофагом; ТХВ с отходящими стрелками - гипотетическое воздействие токсиканта на распознавание антигена и другие процессы, связанные с реализацией цитотоксического эффекта Т-клеток.

Возможные (наиболее вероятные) варианты изменений НРО, гуморального (ГИ) и клеточного иммунитета (КИ) представлены на рис. 7. Как правило, ТХВ угнетают в той или иной степени НРО, ГИ и КИ. Возможны варианты, когда один из компонентов, обеспечивающих иммунный гомеостаз, повышается при супрессии других [23].

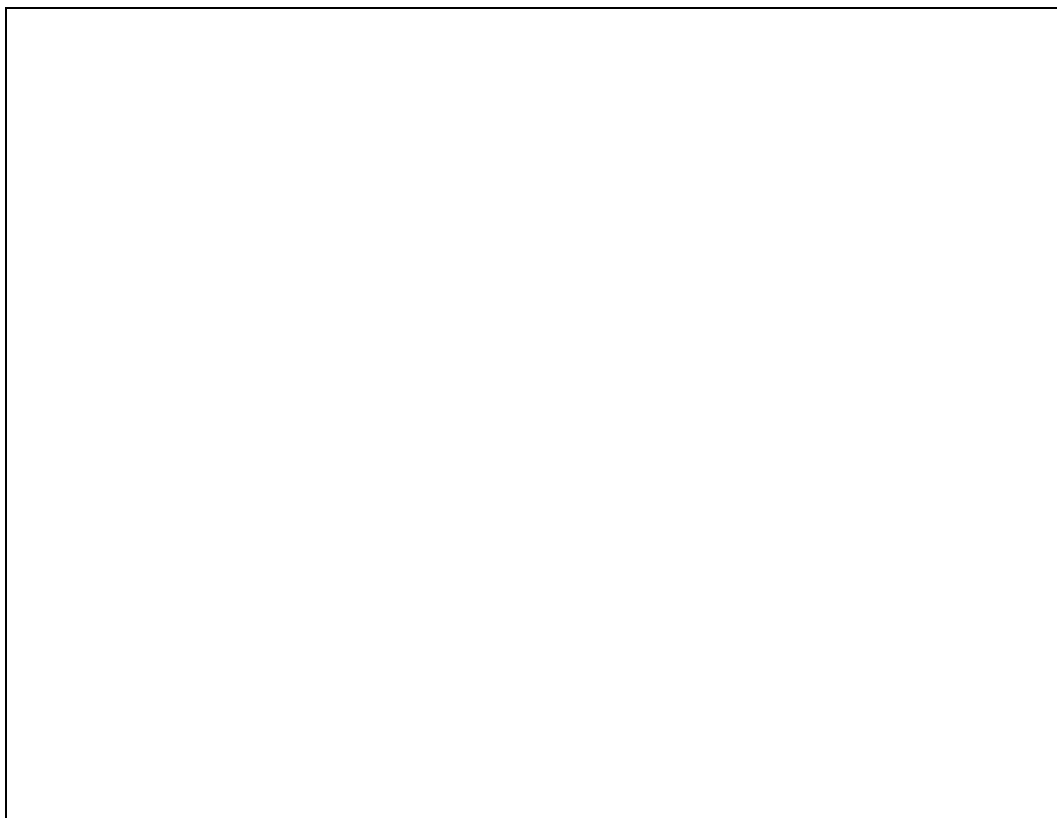


Рис. 7. Основные типы изменений НРО, гуморального и клеточного иммунитета

НРО - неспецифическая резистентность организма; ГИ - гуморальный иммунитет;

КИ - клеточный иммунитет; 1,2,3,4 - основные типы нарушений иммунного гомеостаза; стрелка вниз - снижение, стрелка вверх - повышение функции основных факторов НРО, ГИ или КИ.

Необходимо отметить, что представленная классификация основных типов нарушений иммунного гомеостаза весьма условна. Число типов нарушений НРО и функции системы иммунитета в действительности намного больше, если учитывать, что ряд токсикантов влияют преимущественно только на НРО, ГИ или КИ. В 1983 году G.Harris [10] предположил, что причиной вторичных (в том числе постинтоксикационных) иммунодефицитных состояний может быть повреждение структуры ДНК лимфоцитов и/или процессов репарации ДНК под влиянием эндогенных метаболитов или лекарств, а нарушения функционирования ИКК могут быть обусловлены неполноценностью

процессов реанжировки генов иммуноглобулинов, так как в этих процессах участвуют те же ферменты, что и в репарации ДНК.

Таким образом, иммуотоксичность ТХВ может рассматриваться на различных уровнях интеграции организма: систем и органов, клеточном, субклеточном и молекулярном. Кроме того, необходимо учитывать, что реализация иммуотропных эффектов токсикантов происходит на различных стадиях иммуногенеза, а также в процессе кооперации клеток при индуцировании гуморального или клеточного иммунных ответов. В зависимости от изменения НРО, КИ или ГИ могут быть выделены различные типы нарушений иммунного гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В. Принципы иммунологии в эксперименте и клинике //Иммунология.-1996.-N 6.-С. 11-15.
2. Априкян В.С., Галоян К.А. Иммунофармакологический анализ способности нейропептидов гипоталамуса модулировать антителогенез //Нейрохимия.-1995.-Т. 12, N 3.-С. 14-18.
3. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине.-Томск, 1974.-209 с.
4. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Система бета-лизина ее роль в клинической и экспериментальной медицине.-Томск, 1977.-166 с.
5. Голиков С.Н. Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия .-Л.: Медицина, 1986.-280 с.
6. Забродский П.Ф. Механизмы иммуотропных эффектов фосфорорганических соединений //Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1993.-Т. 116, N 8.-С. 181-183.
7. Забродский П.Ф., Киричук В.Ф., Грызунов А.В. Изменение неспецифической и иммунологической резистентности организма при остром отравлении дихлорэтаном //Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1997.-Т. 123, N 1.-С. 51-53.
8. Ковальчук Л.А., Чередеев А.Н. Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека на современном этапе. //Иммунология.-1990.-N 5.-С. 4-7.
9. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа.-М.-1986.- 224 с.
10. Москалева Е.Ю., Федоров Н.А., Кизенко О.А., Караулов А.В. Повреждения ДНК лимфоцитов и иммунодефицитные состояния //Вестн. РАМН.-1993.-N 4.-С. 12-17.

11. Осипов С.Г., Титов В.Н. Биологические функции системы комплемента //Иммунология.-1984.-N 6.-С. 82-83.
12. Петров Р.В. Иммунология.-М: Медицина, 1987.-416 с.
13. Ремизов П.И. Башмаков Г.А. Методы определения естественной (неспецифической) резистентности организма: учебное пособие для слушателей подготовки и усовершенствования врачей.-Л.: ВМедА, 1976.-65 с.
14. Савинов В.А. Сопряженность функции эндокринной системы, иммунитета, гомеостаза и эндотелия как механизм устранения/понижения энтропии в целом организме //Асклепейон.-1995.-N 1-4.-С. 74-96.
15. Castle S., Wikius S., Heck E. et al. Emotional distress, immune cell phenotyre, 8l T cell function in coregivers. Finol Program 5lst Annu. Sci: Mect Amer. Gtriats. Soc. [and] 15th Annu. Sci: Mect Amer. Fed. Aging Res., Los Angeles, Calif., May 19-22, 1994.-New York (N.Y.), 1994.-P. 7.
16. Descotes J. Immunotoxicology of drugs and chemicals.-Amsterdam-N.Y.-Oxford, Elsevier.-1986.-400 p.
17. Grabstein K.H., Namen A.E., Shanebeck K. et al. Redulation of proliferation by IL-7 //J. Immunol.-1990.-Vol. 144, N 8.-P. 3015-3020.
18. Henke J., Indulski J.A. Immunotoksykologia. //Med. pr.-1988.-Vol. 39, N 3.-P. 186-192.
19. Jacepus K. Interleukine 5 //M/S: Med. Sci.-1990.-Vol. 6, N 10.-P. 954-957.
20. Kimber I., Moore M. Mechanism and regulation of natural cytotoxiciti. Minireview on cancer research //Exp. Cell Biol.-1985.-Vol. 53, N 2.-P. 69-84.
21. Kondo M., Kato H., Yoshikowa T., Sugino S. Immunomodulators and the complement system //Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.-1986.-Vol., N 2.-P. 67-72.
22. Loose L.D. Immunotoxicology-1985 //Year Immunol.- 1985-1986.-Vol. 2.-Basel e.a., 1986.-P. 365-370.
23. Luster M.I., Blank J.A. Molecular and cellular basis of chemically induced immunotoxicity //Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.-1987.-Vol. 27.-P. 23-49.
24. Mario S., Toyo-aka K., Oh-hora M., Tai X-G. IL-12 produced by antigen-presenting cells induced IL-2-independentproliferation of T helps cell clones //J. Immunol.-1996.-Vol. 156, N 5-P. 1748-1755.
25. Marx J.L. How killer cells kill their targets. //Science.-1986.-Vol. 231, N 4744.-P. 1367-1369.
26. Miller K. Immunotoxicology //Clin. and Exp. Immunol.-1985.-Vol 61, N 2.-P. 219-223.
27. Miller C.L., Hooton J.W.L., Gillis S., Paetkau V. IL-4 potentiates the IL-2-dependent proliferation of mouse cytotoxic T cells //J. Immunol.-1990.-Vol. 144, N 4.-P. 1331-1337.

28. Morgan E.L., Hobbs M.V., Thoman M.L. et al. Induction of human B cell differentiation by Fc region activators. II. Stimulation of IL-6 production //J. Immunol.-1990,-Vol. 144, N 7.-P. 2499-2505.
29. Nogueira N. Intracellular mechanisms of killing /Immunobiol. Parasit. and Parasitic. Infec.-New York-London, 1984.-P. 53-69.
30. Prochazkova J. Pristupy ke zkouseni ucinku chemickych latek na imunitni system. //Yas, lek, cesk.-1988.-Vol. 127, N 14.-P. 420-425.
31. Rennick D., Hudak S., Yang G., Jackson J. Regulation of hemopoietic cell development by interleukins 4, 5 and 6 //Immunol. Res.-1989,-Vol. 8, N 3.-P. 215-225.
32. Spreafico F., Vecchi A. Immunomodulation by xenobiotics: the open field of immunotoxicology /Immunomodul. Front. and Adv. Proc. Symp. Recent Adv. Immunomodul., Viareggio, 14-16 May, 1982.-New York; London, 1984.-P. 311-329.
33. Sullivan J.B. Immunological alterations and chemical exposuse. //Clin. Toxicol.-Vol. 27, N 6.-P. 311-343.
34. Wood P. M. D., Jordan R. K., Givan A. L., Brooks C.G. IL-3 and IL-4 affect thymocyte differentiation in organ cuiture //Immunology.-1990.-Vol. 71, N 1.-P. 83-89.
35. Yao Z., Painter S.I., Fauslow W.C. et al. Human IL - 17. A novel cyto kine derived from T - celles //J. Immunol. - 1995. - vol. 155, №12, - P. 5483 - 5486.