

П.Ф. Забродский

**ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЯДОВ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Издательство

Саратовского медицинского университета

1998

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

3 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

© П. Ф. Забродский, 1998

© Саратовский медицинский

ISBN 5 - 7213 - 0173 - 2

университет, 1998

Глава 7

ИММУНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Значение "химического фактора" для формирования зон "экологического неблагополучия" более чем очевидно. Размах антропогенного воздействия на окружающую среду достиг таких масштабов, что под угрозу поставлена сама жизнь на планете. Особенно опасны антропогенные загрязнения атмосферного воздуха и экологические последствия его для природных экосистем.

В 90-х годах перед иммунологами открылась новая глобальная проблема, связанная с поражающим действием на иммунную систему все большего спектра загрязняющих веществ окружающей среды. С действием окружающих поллютантов связывают рост иммуноопосредованных заболеваний человека, в частности бронхиальной астмы, частота которой с 1970г. возросла на 58%. Необходимы идентификация биохимических изменений, связывающих проблемы иммунной системы с окружающими ТХВ, а также поиск биологических маркеров в иммунотоксикологии. С действием поллютантов связывают развитие артритов, сенной лихорадки, психической депрессии и т.д. Возможно развитие специфических синдромов типа "множественной химической чувствительности". Многочисленные эпидемиологические исследования, проводимые в различных регионах страны, однозначно свидетельствуют об ухудшении здоровья населения, одной из основных причин которого является снижение резистентности организма к вирусным и микробным инфекциям, возникновение аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний вследствие поражения иммунной системы химическими соединениями [6,16,29,36,37,39]. При этом наиболее пристального внимания требует изучение заболеваемости лиц детского и молодого возраста, проживающих в районах с высоким уровнем загрязнения атмосферы токсичными химическими веществами [2,14,21]. Параллельные оценки уровней загрязненности воздуха и заболеваемости детей показали, что болезни органов дыхания и инфекционные болезни у лиц в зонах с высоким содержанием токсичных химических соединений отмечаются в 1,2-1,4 раза чаще, чем в контрольной группе [7]. Вышеизложенное обуславливает необходимость особого внимания врачей различных специальностей к лицам, проживающим в регионах, характеризующихся наличием источников значительных выбросов загрязняющих веществ в окружающую среду. При этом экологические последствия химических аварий (катастроф) следует рассматривать, как частный случай длительного заражения токсикантами окружающей среды определенных регионов со всеми вытекающими отсюда последствиями. Особое значение для врачей различных специальностей в настоящее время имеют вопросы экологической иммунотоксикологии, так как одним из основных факторов, влияющих на уровень заболеваемости населения является загрязнение атмосферы ТХВ. Актуальна также проблема изучения действия различных химических веществ на иммунный гомеостаз лиц, работающих на химических предприятиях и проживающих в районах, характеризующихся загрязнением атмосферы токсикантами.

Механизмы иммунотоксических эффектов токсикантов, загрязняющих атмосферу, обусловлены прямым влиянием химических соединений на нуклеиновый обмен, функцию циклических нуклеотидов, различных энзимов, процессы перекисного окисления липидов мембран, рецепторные (белковые) структуры клеток, а также непрямым действием на иммунный статус вследствие изменения гормонального гомеостаза и метаболических нарушений. Кроме того, в последние 5 лет накоплено большое число данных, позволяющих говорить о значительной роли в нарушении химическими соединениями иммунных реакций нейрогуморальных механизмов. Нарушения иммунного гомеостаза, как уже указывалось (глава 2), могут быть обусловлены действием ксенобиотиков в роли гаптена, антигена или толерогена.

Характеристика иммунотоксических эффектов химических соединений, наиболее опасных с эколотоксикологической точки зрения, представлены в табл. 7.1.

Таблица.

ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ АТМОСФЕРУ,
НА ИММУННЫЙ ГОМЕОСТАЗ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вещества, вызывающие загрязнение атмосферы	НРО	ГИ	КИ	Особенности реакций, нетипичные изменения	Иммунологические феномены, заболевания
1	2	3	4	5	6
Формальдегид	↓	↓↓	↓	Описано увеличение Ig M, G, E, T-клеток памяти. Установлено, что Т-лимфоциты и нулевые клетки практически резистентны к действию яда	Аллергия, бронхиальная астма, инфекционные заболевания, заболевания верхних дыхательных путей, экзема, нейродермиты, контактная крапивница, отек Квинке Аутоиммунные реакции, респираторные инфекции
Оксиды азота	↓	↓↓	↑↓	Возможно увеличение Ig A, G, описана стимуляция клеточного иммунитета, активация альвеолярных макрофагов	Аутоиммунные реакции, инфекционные заболевания, заболевания дыхательных путей и легких
Фенол	↓	↓↓	↑↓	Описана активация антителообразова ния при иммунизации в эксперименте	Аутоиммунные реакции, инфекционные заболевания, заболевания дыхательных путей и легких, контактная крапивница
Аммиак	↓	*	↓	Возможна кратковременная стимуляция антителогенеза	

Вещества, вызывающие загрязнение атмосферы	НРО	ГИ	КИ	Особенности реакций, нетипичные изменения	Иммунологические феномены, заболевания
1	2	3	4	5	6
Сероуглерод	↓	↓↓	*		Инфекционные заболевания
Диоксид серы	↓	↓	*		Инфекционные заболевания, заболевания дыхательных путей, легких стоматиты, контактная крапивница
Свинец	↓	↓	↓	Возможно увеличение Ig A, M, G, E, поражение стволовых кроветворных клеток	Инфекционная заболеваемость, аллергические и аутоиммунные реакции Инфекционные заболевания
Озон	*	↓	↓	Отсутствует влияние на иммунный ответ к Т-зависимым антигенам или возможно его усиление. Описана стимуляция Т-супрессоров и клеток-предшественников эритропоэза	Инфекционные заболевания
Фтористый водород	↓	*	*	Возможна кратковременная стимуляция синтеза Ig A, E	Пневмонии и другие инфекционные заболевания
Сероводород	↓	↓	↓		

Продолжение таблицы

Вещества, вызывающие загрязнение атмосферы	НРО	ГИ	КИ	Особенности реакций, нетипичные изменения	Иммунологические феномены, заболевания
1	2	3	4	5	6
Оксид углерода	↓	↓↓	↓	Лейкоцитоз или лейкопения, моноцитоз	Крапивница и инфекционные заболевания
Полициклические ароматические углеводороды:	↓	↓	*	Описана стимуляция макрофагов, угнетение продукции интерлейкинов, индукция синтеза антител к токсиканту	Аутоиммунные реакции; сенсibilизирующий, канцерогенный, мутагенный, гепатотоксический эффекты; инфекционные, онкологические заболевания
Бенз(а)пирен	-	↓	↓		
Бенз(е)пирен	*	-	-		
Антрацен	*	-	*		
Бензатрацен	*	↓	*		Аутоиммунные реакции; сенсibilизирующий, канцерогенный, мутагенный, гепатотоксический эффекты; инфекционные, онкологические заболевания, гипер-кератоз
Дибензатрацен	*	↓	*		
3-метилхолантрен	↓	↓	↓		
7,12-диметилбензантрацен	↓	↓	↓	Может быть нарушение дифференцировки В-лимфоцитов, ослабление продукции интерлейкина-2, усиление бласт-трансформации лимфоцитов	Инфекционные и аллергические заболевания
Диоксин (2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин)	↓	↓	↓		
				Поражение Т-супрессоров, кратковременная активация НРО	
Ароматические углеводороды	↓	↓	↓		

Вещества, вызывающие загрязнение атмосферы	НРО	ГИ	КИ	Особенности реакций, нетипичные изменения	Иммунологические феномены, заболевания
1	2	3	4	5	6
Акрилаты	↓	↓	↓↓	Описана уменьшение продукции супрессорного фактора Т-клетками, нарушение кооперации лимфоцитов	Акрилаты
Метилизоцианат	↓	↓	↓		Метилизоцианат
Металлы и их соли	↓↓↑	↓↓↑	↓↓	В зависимости от элемента, поражается преимущественно Т- или В-система иммунитета. Описаны активация макрофагов, ГЗТ, К-клеток, продукции Ig M, G, E, В-системы в целом и другие модулирующие эффекты	Металлы и их соли

Продолжение таблицы

Вещества, вызывающие загрязнение атмосферы	НРО	ГИ	КИ	Особенности реакций, нетипичные изменения	Иммунологические феномены, заболевания
1	2	3	4	5	6
Пестициды	↓	↓	↓	В зависимости от химического строения нарушается преи-мущественно НРО, Т- или В-система иммунитета, определенная популяция лимфоцитов. ФОС и карбаматы могут вызывать стимуляцию В-системы иммунитета и отдельных факторов НРО. Описано усиление ГЗТ и миграционной активности макрофагов, образование противотканевых антител, увеличение частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах, торможение митоза лимфоцитов	Инфекционные, онкологические заболевания, экзема, дерматит, бронхиальная астма, конъюнктивит, холинергическая крапивница (ФОС)
Оксид этилена	↓	↓	*	Увеличение хромосомных aberrаций в лимфоцитах, нарушение их пролиферации. Описано более выраженное поражающее действие на В-клетки (снижение продукции IgA)	Инфекционные и аллергические заболевания дыхательных путей и легких

Примечание: НРО – неспецифическая резистентность организма; ГИ – гуморальный иммунитет; КИ – клеточный иммунитет; ↑ - увеличение; ↓ уменьшение; * - влияние практически не изучено; - - эффект не обнаружен.

Первые 11 веществ указаны Госкомгидромет РФ в качестве основных токсикантов, загрязняющих промышленные города страны. Эти вещества расположены в порядке уменьшения их роли в загрязнении атмосферного воздуха. Влияние химических соединений на неспецифическую резистентность организма, гуморальный, клеточный иммунитет, отдельные иммунные реакции, возникновение различных заболеваний описано на основании данных литературы за последние 10 лет.

Данные, приведенные в таблице показывают, что результатом взаимодействия химических веществ, загрязняющих атмосферу, с иммунной системой может быть не только гипоактивность (супрессия функций), но и гиперактивность, включающая такие иммунологические феномены, как аллергия, аутоиммунные реакции, контактная гиперчувствительность, приводящие к бронхиальной астме, дерматитам, крапивнице, иммунной гемолитической анемии и другим аутоиммунным заболеваниям. Снижение функций иммунной системы под влиянием токсичных веществ вызывает вторичные (в отличие от первичных врожденных) иммунодефицитные состояния по Т-, В-типу (в зависимости от преимущественного поражения клеточного или гуморального иммунитета) и смешанного характера. Ряд иммунотоксикантов обладает способностью активировать или снижать функцию только отдельных популяций (субпопуляций) иммуноцитов, этапов иммуногенеза, оказывать разнонаправленное влияние на НРО, Т- и В-звено иммунитета. Иммунотропность большинства химических соединений, которые в настоящее время производятся и используются (63 тыс. с возрастанием на 200-1000 наименований в год), не изучена. Иногда результаты научных наблюдений содержат противоречивые сведения об иммунотоксичности (иммунотропности) различных химических веществ.

Иммунотоксиканты определяют не только высокий уровень заболеваемости в регионах с загрязненной атмосферой, но и снижение продолжительности жизни в этих районах. Установлено, что смертность взрослого населения, проживающего на территории с развитой химической промышленностью, характеризующейся высоким уровнем загрязнения атмосферы (превышение ПДК в 2-19 раз) диоксидами серы, азота, хлористым водородом, аммиаком, этилбензолом, бензолом и бенз(а)пиреном за период с 1959 по 1979 год возросла: от болезней органов дыхания – в 2,8 раза, от рака легкого – в 2,6 раза [19]. В Москве 20% общего числа заболеваний жителей города связаны с загрязнением воздуха и речной воды.

В настоящее время существуют различные способы профилактики нарушений иммунного гомеостаза при действии токсичных химических веществ. Основные направления профилактических мероприятий рассматриваются в гигиеническом аспекте и включают наряду с санитарным надзором повышение НРО путем обеспечения полноценного питания, потребления необходимого количества витаминов и т.п. Проблема профилактики и лечения иммунодефицитных состояний химической этиологии применением иммуномодулирующих препаратов в рамках экологической иммунотоксикологии практически не решена.

Данные, накопленные в области иммунофармакологии [11], позволяют оценить влияние различных иммуностимулирующих препаратов на иммунный гомеостаз. Зная наиболее поражаемые звенья иммунитета (популяции или субпопуляции лимфоцитов) иммунотоксикантами, можно использовать то или иное фармакологическое средство для коррекции нарушений иммунного статуса.

При действии токсических агентов одновременно на НРО, гуморальный и клеточный иммунитет назначение иммуностимуляторов должно носить комбинированный характер, необходимы проведение профилактики и лечение иммунодефицитных состояний препаратами широкого спектра действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Н.Н., Журков В.С., Гасимова З.М., Казачков В.И. Влияние воздействия формальдегида в пренатальном периоде на развитие потомства //Гигиена и сан.-1994.-N 6.-С. 31-34.
2. Бобаджанов А.С. О влиянии загрязненного атмосферного воздуха на состояние здоровья детей //Мед. журн. Узбекистана. -1989.-N 5.-С. 29-32.
3. Борисов Б.М., Саватеев В.И., Чернов Е.Г., Шлыков Б.И. Об изменении факторов неспецифического иммунитета при отравлении угарным газом и гипербарической оксигенации //Гигиена труда.-1982.-N 9.-С. 21-23.
4. Бородин Ю.И., Израинов В.А., Склянова Н.А., Семенюк А.В. Нейромедиаторное обеспечение органов иммунной системы в условиях интоксикации бензопиреном //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1992.-N 2.-С. 166-168.
5. Бравве В.Н., Федюкович Л.В., Ключина Г.М. Влияние акрилатов на иммунную систему, мутагенез в эксперименте и пути коррекции // I Всес. иммунол. съезд, Сочи, 15-17 ноябрь 1989 и стенд. сообщ.: Тез. секц. Т. 1.-М., 1989.-С. 277.
6. Воробьева А.И., Волкотруб Л.П., Педерова В.П., Кинжибалов Г.Ф. Гигиеническая оценка влияния атмосферных загрязнений на здоровье населения промышленного города //Гиг. и сан.-1990.-N 1.-С. 15-16.
7. Дударев А.Я. Атмосферное загрязнение и его влияние на здоровье человека (на примере Ленинградского региона) /Науч.-техн. прогресс и здоровье населения: Тез. докл. науч.-практ. конф., 26-27 июля, 1990.-Красноярск, 1990.-С. 42-43.
8. Дугева Л. А., Милишникова В. В., Павлова Т. А. Иммунный статус и особенности сенсбилизации к молибдену, вольфраму, висмуту и бериллию у горнорабочих, подвергающихся воздействию пылегазовых смесей //Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и проф. заболеваний АМН СССР.-1987.-N 31.-С. 88-92.
9. Израков В.А. Катехоламинообеспечение и морфофункциональная характеристика лимфатических узлов различной специализации в условиях острой интоксикации бензпиреном //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1993.-Т. 116, N 12.-С. 636-638.
10. Климина Г.М., Федюкович Л.В., Бравве В.Н., Свицерская Л.Н. Влияние акрилатов на первичный иммунный ответ и мутагеноз в эксперименте //Метаболич. аспекты действия на организм индустр. хим. соед.-Красноярск, 1988.-С. 39-42.
11. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. -М., 1985.-С. 256 .
12. Лозовацкий А.Л., Осташевский В.А., Перминова О.М. и др. Бенз(а)антрацен и 2,3,7,8-тетрахлордимензо(р)диоксин модулируют митогенстимулированную пролиферацию лимфоцитов //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1990.-N 6.-С. 569-571.
13. Попков К.В., Баев В.М., Фролов Б.А. Влияние сероводородсодержащего газоконденсата на гуморальный иммунный ответ //Гигиена и сан.-1992.-N 11.-С. 67-68.
14. Ревич Б.А. Сагт Ю.Е. Состояние здоровья детского населения промышленных городов с различной геохимической структурой //Вестн. АМН СССР.-1989.-N 8.-С. 14-18.
15. Седова К.С., Черноусова Н.В., Сафина В.П. Функциональные особенности иммунокомпетентных клеток у лиц с фтористой интоксикацией /Тез. докл. I Съезда иммунологов России, Новосибирск, 23-25 июня, 1992.-Новосибирск, 1992.-С. 423.
16. Сидоренко Г.И., Федосеева В.Н., Шарецкий А.Н., Аристовская Л.В. Иммунотоксикология - важнейшее направление исследований в гигиене окружающей среды // Гигиена и сан.-1989.-N 3.-С. 7-11.

17. Толмачев Д.А. Влияние хронического воздействия оксида углерода в минимально эффективных концентрациях на организм экспериментальных животных //Токсикол. вестн.-1994.-N 4.-С. 31-33.
18. Устинович Л.П., Бравве В.Н., Иванов В.В. Влияние акрилонитрила на функциональную активность Т-супрессоров и гуморальный супрессивный фактор //Эксперим. исслед. патол. процессов.-Рига, 1988.-С. 152-155.
19. Федотова И.В., Тихомиров Ю.П. Смертность населения территориально-промышленного комплекса от болезней органов дыхания как показатель загрязнения окружающей среды //Науч.-техн. прогресс и здоровье населения: Тез. докл. науч.-практ. конф., 26-27 июня, 1990.-Красноярск, 1990.-С. 139-140.
20. Федюкович Л.В., Бравве В.Н., Климина Г.М. и др. Влияние акрилатов на иммунный ответ и фагоцитарную активность нейтрофилов //Сочетан. и комбинир. действие факторов внеш. среды на организм.-Воронеж, 1989.-С. 86-89.
21. Цулукидзе М.В., Биланишвили Т.З., Кварцхава Д.А., Джа Р.Г. Окружающая среда и частота заболеваний дыхательной системы у детей, проживающих в условиях крупного промышленного города // I Всес. конгр. по болезням органов дыхания, Киев, 9-12 окт., 1990.-Киев, 1990.-С. 1006.
22. Шарецкий А.Н., Аристовская Л.В., Кумпан Н.Б. Изучение иммунотоксических свойств формальдегида //Гигиена и сан.-1989.-N 7.-С. 69-70.
23. Шубик В.М. Проблемы экологической иммунологии. Л., 1976.-216 с.
24. Azoulay-Dupuis E., Bouley G., Moreau J. et al. Evidence for humoral immunodepression in NO₂-exposed mice: influence of food restriction and stress //Environ. Res.-1987.-Vol. 42, N 2.-P. 446-454.
25. Bagiński B. Einfluß von Blei und Cadmium auf die Vitalität und Phagozytosefähigkeit humaner polymorphkerniger Zellen //Zbl. Bakteriол.-1985.-Bd. 181, N 6.-S. 461-468.
26. Blanton R. H., Myers M. J., Bick P. H. Definition of the cellular targets of benzo-(A)-pyrene immunotoxicity //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 166.
27. Cannum B.J., Hmielecki R.R., Spannhaake E.W. Ozone reduces murine alveolar and peritoneal macrophage phagocytosis: The role of prostanooids //Amer. J. Physiol.-1991.-Vol. 261, N 4, Pt 1.-P. 277-282.
28. Davis R. L., Milham S. Altered immune status in aluminum reduction plant workers //Amer.J. Ind. Med.-1990.-Vol. 18, N 1.-P. 79-85.
29. Deskotes J. Immunotoxicology of drugs and chemical. -Amsterdam.-New-York.-Oxford.-Elsevier, 1986.-400 p.
30. Exon I.H., Henningen G.M., Osborne C.A., Koller L.D. Toxicologic and immunotoxic effect of 2,4-dichlorophenol in rats //J. Toxicol. Environ. Health.-1984.-Vol. 14, N 5.-P. 723-727.
31. Gennard J.-Ph., Dutrieux M., Zanwerys R. La toxicité de l'oxyde d'éthylène de la littérature // Arch. malad. prof.-1983.-Vol. 44, N 4.-P. 269-274.
32. Gilmour M.I., Jakab G.J. Modulation of immune function in mice exposed to 0,8 ppm ozone //Inhalat. Toxicol.-1991.-Vol. 3, N 3.-P. 293-308.
33. Goodman J.W., Peter-Fizaine F.E., Shimpock S.G. et al. Immunologic and hematologic consequences in mice of exposure to ozone //J. Environ. Pathol., Toxicol., and Oncol.-1989.-Vol. 9, N 3.-P. 243-252.
34. Greenberg G.N., Stave G. Formaldehyde case reports //Amer. J. Ind. Med.-1989.-Vol. 16, N 3.-P. 329-330.
35. Hidekazu F. Impairment of humoral immune responses in mice exposed to nitrogen dioxide and ozone mixtures //Environ. Res.-1989.-Vol. 48, N 2.-P. 211-217. - 1986.-Vol. 6, N 1.-P. 166.
36. Hillam R. P., Bice D. E., Hahn F. F. et al. Effects of acute nitrogen dioxide exposure on cellular immunity after lung immunization //Environ. Res.-1983.-Vol. 31, N 1.-P. 201-211.

37. Jaremin B. The level of some serum proteins and lymphocyte count in persons exposed to the action of lead during work //Bull. Inst. Marit. and Trop. Med. Cdynia.-1983.-Vol. 34, N 3-4.-P. 181-188.
38. Koller L.D. Metals and the lung //Lancet.-1984.-N 8408.-P. 903-907.
39. Luster M.J., Blank J. A., Dean J. H. Molecular and cellular basis of chemically induced immunotoxicity //Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol.-Vol. 27.-Palo Alto, Calif.-1987.-P. 23-49.
40. Luster M.J., Ackermann M.F., Germolec D.R., Rosenthal G.J. Perturbations of the immune system by xenobiotics //Environ. Health Perspect.-1989.-Vol. 81, May.-P. 157-162.
41. Lute M., Bick P.H. Differential immunotoxic effects of the environmental chemical benzo(a)pyrene in young and adult mice //Mech. Ageing and Dev.-1985.-Vol. 30, N 3.-P. 333-341.
42. Misiewicz A. Zachowanie się steżenia immunoglobulin surowicy krwi ludzi z przewlekłymi zapaleniami oskrzeli narażonymi na flenki azotu //Pneumonol. pol.-1988.-Vol. 56, N 3.-P. 111-117.
43. Myers M.J., Blanton R.H., Bick P.H. Inhibition of IL-2 responsiveness following exposure to benzo(a)pyrene is due to alterations in accessory cell function //J. Immunopharmacol.-1988.-Vol. 10, N 2.-P. 177-186.
44. Salkie M.L. The prevalence of atopy and hypersensitivity to formaldehyde in pathologists //Arch. Pathol. and Lab. Med.-1991.-Vol. 115, N 6.-P. 614-616.
45. Saxena A.K., Singh K.P., Nagle S.L. et al. Effect of exposure to toxic gas on the population of Bhopal. Part IV. Immunological and chromosomal studies //Indian J. Exp. Biol.-1988.-Vol. 26, N 3.-P. 173-176.
46. Popp D., Lock S., Popp R.A. Effect of high dose, short term ethylene oxide (EO) exposure in mice //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 284.
47. Thomas P.T., Ratajczak H.V., Aranvic C. et al. Evaluation of host resistance and immunefunction in cadmium exposed mice //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1985.-Vol. 80, N 3.-P. 446-456.
48. Thurmond L.M., House R.V., Lauer L.D., Dean J.H. Suppression of splenic lymphocyte function by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) in vitro //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1988.-Vol. 93, N 3.-P. 369-377.
49. Thrasher L. D., Broughton A., Micevich P. Antibodies and immune profiles of individuals occupationally exposed to formaldehyde: six case reports //Amer. J. Ind. Med.-1988.-Vol. 14, N 4.-P. 479-468.
50. Tucker A. N., Vore S. J., Luster M. J. Suppression of B cell differentiation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // Mol. Pharmacol.-1986.-Vol. 29, N 4.-P. 272-377.
51. Tucker A.N., Bucher J.R., Germolec D.R. et al. Immunological studies on mice exposed subcutaneously to methyl isocyanate //Environ. Health Perspect.-1987.-N 72.-P. 139-141.
52. Voisin C., Aerts C., Deroubaix C., Wallaert B. Controlled in vitro approach of low concentration NO₂. Effects on human alveolar macrophage function //2nd Eur. Meet. Environ. Hyd. Dusseldorf, May 31-June 2, 1989: Abstr.-Dusseldorf, s.a.-P. 134.
53. Vos J.G. Dioxin-induced thymic atrophy and suppression of thymus-dependent immunity //Biol. Mech. Dioxin. Act Cold Spring Harbor, N.Y.-1984.-P. 401-409.
54. White K.L., Lysy H.H., Holsapple M.P. Immunosuppression by polycyclic aromatic hydrocarbons: a structure-activity relationship in B6C3F1 and PBA/2 mice //Immunopharmacology.-1985.-Vol. 9, N 3.-P. 155-164.

Глава 8

ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ТОКСИКАНТОВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА P-450-ЗАВИСИМЫЕ МОНООКСИГЕНАЗЫ

8. 1.Связь иммунотропных эффектов ТХВ с функцией P-450-зависимых монооксигеназ

Система цитохром P-450-зависимых монооксигеназ (СМО), открытая в начале 50-х годов в результате многолетних исследований в области метаболизма ксенобиотиков [39], тесно связана с иммунологическими механизмами в системе поддержания химического гомеостаза [7]. Функция СМО заключается в превращении гидрофобных соединений в гидрофильные, способные выделяться из организма с мочой. Цитохром P-450 содержится в основном в печени, однако СМО находится и в других тканях: почках, коже, лимфоидных органах. Одно из важных свойств СМО - способность к индукции энзимной активности, в результате чего под влиянием ксенобиотиков способность P-450-зависимых монооксигеназ осуществлять их биотранс-формацию увеличивается в десятки раз. СМО метаболизирует эндогенные соединения: гормоны, холестерин, простагландины и др. Иммуномодулирующий эффект СМО реализуется либо через изменения метаболизма эндогенных иммунорегуляторов, либо путем запуска процесса индукции, что изменяет функцию иммунокомпетентных клеток. При этом используются дополнительная энергия и пластический материал [6]. Суммируя данные практической значимости индукции цитохромов P-450, следует подчеркнуть, что именно СМО способствует защите живой системы от токсического действия химических факторов окружающей среды [15]. Система P-450-зависимых монооксигеназ тесно связана с функцией системы иммунитета [47]. В лимфоидной ткани животных и человека определены следующие монооксигеназные ферменты: бензпиренгидроксилаза (БГ), этоксирезорифин-О-деэтилаза, аминопирин-н-деметидаза. Кроме того, идентифицированы следующие формы цитохрома P-450: P-450PB-1, P-450PB-4, P-450MC-1 α , P-450MC-1 β . Выделяют две формы индукции СМО: фенобарбиталовый и метилхолантеновый (МХ) [6,16].

Наибольшая активность СМО обнаружена в клетках моноцитарно-макрофагальной системы. Другие клетки (тимоциты, спленоциты, лимфоциты периферической крови) способны к повышению активности P-450-зависимых монооксигеназ после митогенной стимуляции. Активность бензпирен-гидроксилазы в Т-лимфоцитах селезенки мышей в 5 раз превышает активность в В-лимфоцитах. Активность БГ в 2 раза выше в Т-супрессорах, по сравнению с Т-хелперами [6].

Левамизол и диуцифон (стимуляторы Т-системы иммунитета) повышают активность СМО и цитохром-с-редуктазы в стимулированных митогеном лимфоцитах, а пирогенал и продигозан снижают или не изменяют активности этих энзимов [6].

Способность полициклических ароматических углеводородов индуцировать активность СМО генетически обусловлена. Для экспрессии генов, ответственных за синтез СМО, необходим комплекс, состоящий из молекулы ксенобиотика и находящегося в цитоплазме клетки специфического Ah-рецептора. Существуют линии мышей с генетическими дефектами этого рецептора. В таких случаях индуцирующий эффект ксенобиотика отсутствует. Ah-рецептор имеет значение для приспособляемости к условиям внешней среды, продолжительности жизни и фертильности [57]. Описаны данные, свидетельствующие о том, что некоторые полициклические ароматические углеводороды (7,12-диметилбенз(а)антрацен)

подавляют иммунореактивность путем, не зависящим от локуса Ah и активации цитохрома P-450 [66].

Анализ данных литературы приводит к выводу, что иммуотоксические эффекты тетрахлордibenзо-*p*-диоксина (ТХДД) и полихлорированных бифенилов (ПХБ) имеют выраженную зависимость с экспрессией генов Ah-локуса. Сходные результаты были получены в опытах с бензпиреном (БП) и метилхолантреном [6,33]. Противоречивость результатов экспериментов различных авторов в этом отношении связана, вероятно, с различными способами введения ксенобиотиков и зависимостью эффектов иммуносупрессии от их дозы. Причем в ряде случаев не всегда высокое сродство к Ah-рецептору определяло снижение иммунного ответа, и наоборот [41].

Иммуносупрессирующее влияние полихлорированных бифенилов и тетрахлордibenзофурана сопровождается снижением уровня IgM, IgA, и IgG БП, МХ, ПХБ, ТХДД. Полибромированные бифенилы, тетрахлордibenзофуран подавляют реакцию бласттрансформации лимфоцитов [19,28,48,76]. Уста-новлено, что ТХДД и МХ снижают у животных устойчивость к эндотоксинам и инфекции [64,73]. Редукция экспрессии рецепторов к ИЛ-1, подавление продукции интерферонов, ИЛ-2 и ИЛ-3, снижение антигенпрезентирующей способности макрофагов вызывают БП [6,56]. Бензантрацен (БА), БП, МХ, ТХДД, ПХБ, β -нафтофлаван снижают количество АОК в селезенке мышей после иммунизации ЭБ [41]. Выявлено подавление активности естественных клеток-киллеров под влиянием МХ и ПХБ [48]. БА, БП и МХ подавляли фагоцитоз бактерий и грибов макрофагами [35,64], а ТХДД и ПХБ существенно снижали реакцию ГЗТ [28].

Способностью индуцировать P-450-зависимые монооксигеназы обла-дает огромное число ксенобиотиков [15,26] помимо наиболее освещенных в литературе в этом отношении полициклических углеводородов [16]. Сущест-вует точка зрения, что функция иммунной системы находится в реципрокных отношениях с активностью СМО [9,10,11]. Установлено, что высокая продукция макрофагами ПГЕ2 и ИЛ-1 вызывает ингибирование P-448-зависимой моно-оксигеназной активности [4]. Эта теория до сих пор не получила достаточно убедительного подтверждения. Описаны данные как подтверждающие эту концепцию [23,24], так и противоречащие ей [22]. Наиболее интересными представляются исследования, в результате которых установлен высокий ко-эффект корреляции (0,81-0,85) между антиинфекционной резистент-ностью организма и ингибированием монооксигеназ печени. При этом актив-ность данных ферментов подавляется в результате функции макрофагов, продуцирующих интерферон и ИЛ-1. Азолы (левамизол) способны ингиби-ровать СМО вследствие связывания с геминовой частью цитохрома P-450 [23]. В то же время, доказано, что витамин А, левамизол, фенобарбитал и другие вещества, индуцирующие СМО, способны повышать активность Т-киллеров, Т-супрессоров и естественных киллеров в результате индукции в иммуноцитах цитохром-Р-450-зависимых монооксигеназ [22]. В целом действие токсикантов, связывающихся с цитохромом P-450, неоднозначно. Так, метилметакрилат угнетает иммунную систему в дозах 5 и 25 мМ/кг, а в дозе 1 мМ/кг - незначительно стимулирует ее [1]. Индукция СМО сопровождается стиму-ляцией иммунного ответа, направленного на связывание бенз(а)пирена и о-аминоазотолуола рецепторами лимфоцитов и циркулирующими антителами [12]. Интересно отметить, что гормоны тимуса (иммуностимуляторы) акти-вируют P-450-зависимые монооксигеназы печени [2,18], а ФОС (О,О,S-триметилтиофосфат), обладающий иммуносупрессивными свойствами, инги-бирует активность цитохрома-Р-450 [71]. Описаны данные, позволяющие считать, что индукция токсикантом Р-450–монооксигеназ не может служить маркером его иммуотоксических свойств [40].

Анализ данных об иммуномодулирующих эффектах индукторов и инги-биторов СМО позволяют полагать, что механизмы иммуномодуляции опре-деляются тропностью ксенобиотика или его метаболитов к той или иной попу-ляции

иммуноцитов [6]. Описаны результаты исследований, свидетельствующие о том, что индукторы цитохрома Р-450 (барбитураты и другие соединения) могут рассматриваться как иммунодепрессанты [8,9,11,25], так и в качестве веществ, обладающих свойствами иммуностимуляторов [3,21,22].

Зиксорин - индуктор СМО - способен несколько снижать содержание Т-лимфоцитов и увеличивать содержание и активность естественных киллеров [6]. Выявлена способность зиксорина стимулировать гуморальный иммунный ответ в дозе 50 мг/кг [3]. Описаны данные, свидетельствующие о том, что препараты, обладающие как иммуностимулирующими, так и иммунодепрессивными свойствами, индуцируют в микросомах печени синтез цитохрома Р-450 [13].

Установлено, что легочные альвеолярные макрофаги, содержащие Р-450-зависимые монооксигеназы, играют решающую роль в детоксикации вдыхаемых ксенобиотиков. При этом может изменяться функция моноцитарно-макрофагальной системы легких. Кроме того, возможно образование ме-таболитов, обладающих выраженным иммунодепрессивным или кан-церогенным действием [43,60]. Существуют многочисленные работы, доказывающие возможность использования индукции цитохрома Р-450 как одного из новых методов терапии отравлений фосфорорганическими инсектицидами [5,21].

В литературе высказано предположение, что низкое содержание цитохрома Р-450 у морских свинок, связанное с усилением метаболизма липофильных глюкокортикоидов, выполняющих ключевую роль в осуществлении противоаллергической резистентности организма, обеспечивает повышенную анафилактическую чувствительность этих животных [17].

Лекарственная терапия препаратами, относящимися к индукторам или ингибиторам СМО, должна учитывать иммунный статус организма, так как в противном случае можно получить нежелательные эффекты. Так, снижение активности СМО в иммуноцитах при действии на них иммуотропных веществ, метаболизируемых Р-450-зависимыми монооксигеназами, может привести к токсическим эффектам в отношении этих клеток.

Вероятно, эволюционно ксенобиотики способны выступать в роли экзогенных иммуномодуляторов, действуя на СМО. При этом нарушение механизмов взаимодействия Р-450-зависимых монооксигеназ с токсикантами может приводить к возникновению иммунопатологических состояний [6].

Использование индукторов Р-450-зависимых монооксигеназ в качестве иммуностимуляторов должно проводиться с максимальной осторожностью, так как исходное состояние СМО и системы иммунитета вместо активации иммунологической резистентности может привести к выраженному иммунодепрессивному состоянию.

8.2. Иммуотропные свойства диоксинов

Установлено, что иммуотропная активность диоксинов прямо связана с их способностью индуцировать Р-450-зависимые оксигеназы [58].

Вопреки распространенному мнению о локальном загрязнении окружающей среды (ОС) полихлорированными дибенздиоксинами (ПХДД) и дибензфуранами (ПХДФ) современные исследования в различных промышленно развитых странах показали их широкое распространение в атмосферном воздухе в крайне разных концентрациях 1,3-9,6 пг/м³ (средне-геометрическая - 3,4 пг/м³). Фоновые концентрации ПХДД и ПХДФ в почве 15 городов США составляют 52-9100 пг/м³ (в среднем - 1405), средние концентрации в городской почве в Канаде - 1819 пг/г.

Содержание ПХДД и ПХДФ в коровьем молоке колеблется в пределах 0,6-3,1 пг/г, в озерной и речной рыбе США может достигать 85 пг/г. Основными источниками выбросов этих веществ в ОС являются металлургические заводы,

целлюлозно-бумажные производства, автотранспорт, производства органического синтеза, процессы сжигания промышленных и бытовых отходов, лесные пожары. Исследования в ФРГ, Канаде, Японии показали, что с основными пищевыми продуктами (мясо, молоко) человек получает в среднем 98 пг/сут этих веществ. Расчеты показывают, что из 1 л молока организм получает в 12 раз большую дозу ПХДД и ПХДФ, чем за счет вдыхаемого воздуха за 1 сут. Пищевая цепь является основным путем поступления ПХДД и ПХДФ в организм, что необходимо учитывать при разработке стандартов их содержания в ОС [68]. С продуктами питания (ПП) в организм поступает 98% диоксинов, с воздухом - 2%, питьевой водой - менее 0,01% общего поступления. Из ПП поступает 50% диоксинов с мясом, 27% - с молоком, 10% - с рыбой и 11% - с другой пищей. В среднем поступление диоксинов в организм колеблется в пределах 0,03-0,05 нг/сут. Выбросы установок по сжиганию мусора обеспечивают поступление в организм приблизительно в 160 раз меньше диоксинов, чем поступление их с ПП и питьевой водой [40].

В данном разделе будут рассмотрены свойства диоксинов, т.к. у дибензфуранов отмечаются весьма сходные иммуотропные эффекты. Кроме того, влияние диоксинов на систему иммунитета изучено в большей степени, чем ПХДФ. В группу "диоксинов" входят 75 соединений. Наиболее изученным из них является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (Д). Анализ современных данных показывает, что человек менее чувствителен к действию Д, чем многие исследованные виды лабораторных животных. Высокие дозы Д могут вызывать хлоракне. Острые симптомы и изменения не всегда переходят в хронические нарушения и со временем исчезают. Отмечают отсутствие убедительных данных о связи воздействия Д на человека с преждевременной смертностью, хроническими заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы, иммунной и нервной систем, нарушением репродуктивной функции или какими-либо другими заболеваниями, за исключением рака. Воздействие на население низких уровней Д в целом на протяжении жизни человека не вызывает неблагоприятных последствий со стороны здоровья [42]. Следует отметить, что изложенная точка зрения не является общепризнанной.

После всемирноизвестной аварии в Севезо в 1976 г. с выбросом значительного количества Д его содержание в крови людей, проживающих вблизи завода, превышало средние уровни у жителей промышленных районов в 2000-4000 раз, однако только у некоторых из них развилось хлоракне. Таким образом, хлоракне не может рассматриваться как показатель воздействия Д. Эпидемиологические исследования отдаленных последствий воздействия Д выявили некоторое увеличение случаев саркомы мягких тканей, рака печени, опухолей лимфатической и кроветворной систем. Редкость этих типов опухолей, их незначительный рост не позволяют считать причиной их учащения только действие Д [33]. Иммунотоксикологические экспериментальные исследования Д обширны и освещены в литературе, особенно в последние годы, довольно подробно.

У мышей и крыс различных линий при дозах Д от 5 мкг/кг при пер-оральном поступлении ежедневно на протяжении 4 недель выявлено снижение массы лимфоидных органов в отдельных случаях более чем в 2 раза [36,52,62,72,75]. При этом отмечалось значительное возрастание содержания в периферической крови нейтрофилов в 2,4 раза (пре- и постнатальное воздействие в дозах 4-5 мкг/кг перорально в течение 4 дней), а также костно-мозговых клеток-предшественников гранулоцитарно-макрофагально колониобразующих единиц [52].

Д снижал, как при однократном (1,2- 6 мкг/кг, внутривентрикулярно), так и при многократном введении (0,008 мкг/кг, перорально, 8 недель, морские свинки) Т-зависимый и тимуснезависимый гуморальный иммунный ответ [70,75]. Следует отметить, что морские свинки наиболее чувствительны к Д. *In vitro* Д при концентрации 50 нг/мл на 70% снижал пролиферацию В-лимфоцитов, индуцированную липополисахаридом [53]. Использование различных тестов для

оценки клеточного иммунного ответа под влиянием Д (ГЗТ, пролиферация Т-клеток, индуцированная ФГА, КонА или митогеном лаконоса) показало: при острой и хронической интоксикации Д, а также в опытах *in vitro* у мышей и крыс различных линий, морских свинок отмечалось более чем двукратное снижение исследованных параметров (дозы и концентрации находились в пределах значений, использованных для оценки гуморального иммунитета) [52,53,72,75].

Неспецифическая резистентность организма (НРО), оцениваемая по устойчивости мышей к различным видам инфекции, под влиянием Д также существенно снижалась [53,72]. Снижение активности естественных киллеров у мышей С57BL/6 (30 мкг, внутрибрюшинно, однократно) не отмечено [70].

В отношении иммуноотоксичности Д минимальная действующая доза определена на уровне 0,04 мкг/кг в неделю для морских свинок. При этой дозе в тимусе выявлены гистологические нарушения, а клеточный иммунитет был угнетен. За приемлемую дозу диоксинов и их аналогов для человека принята доза 1 пг/кг в день [61]. Установлено, что Д оказывает прямое ингибирующее действие на Т-хелперы, а супрессорные Т-лимфоциты не вовлечены в реализацию иммуносупрессивного действия диоксина [67]. У мартышек под влиянием Д наблюдали количественные сдвиги определенных субпопуляций периферических лимфоцитов, особенно Т-клеток, а также (в меньшей степени) В-лимфоцитов [59]. Описаны данные, свидетельствующие о том, что тетра-хлордибензо-п-диоксин поражает преимущественно гуморальный иммунный ответ и Т-лимфоциты; отмечено снижение и В-лимфоцитов - в лимфоузлах после иммунизации мышей С57BL яичным альбумином [50]. Имеются основания считать, что изменение активности Т-клеток не играет существенной роли при развитии иммунодепрессии в результате введения Д, и активный механизм иммунодепрессивного действия препарата заключается в его воздействии на В-клетки [32]. Влияние на В-клетки определяется супрессией Т-зависимого и Т-независимого антителообразования, причем Д влияет на дифференцировку В-лимфоцитов, а не на их пролиферацию [69]. Показано, что Д в концентрации 30 и 60 мМ усиливает пролиферацию В-лимфоцитов через 72 и 92 ч *in vitro*, а также синтез IgM этими клетками, выявляемый через 7 сут культивирования [55]. Доказано, что Д нарушает способность Т-клеток активировать В-лимфоциты в процессе иммунного ответа [54].

Установлено, что атрофия тимуса при воздействии Д связана с его влиянием на претимоциты [10]. Атрофия тимуса, индуцированная Д, обусловлена активацией Ca^{2+} -зависимой эндонуклеазы [31].

Результаты использования различных сочетаний в культуре макрофагов, Т- и В-лимфоцитов от интактных и получавших Д мышей показали, что супрессия иммунного ответа (синтеза антител) связана с воздействием Д на В-лимфоциты. При этом подавляется синтез главным образом IgM. Снижение способности к синтезу антител В-лимфоцитами не влияет на их пролиферативную активность, индуцированную липополисахаридом *in vitro* [5].

У мышей при внутрибрюшинном введении Д в дозе 50 мкг/кг через 4 сут происходило усиление бласттрансформации тимоцитов, индуцированной КонА, ослабление продукции ИЛ-2. *In vitro* Д вызывал торможение гуморального иммунного ответа [50].

Под влиянием Д наблюдали уменьшение клеток с фенотипом $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ и увеличение числа клеток CD8^+ и CD3^+ . Выявлено ослабление пролиферации клеток, как правило, на самой ранней стадии развития тимоцитов. Кроме того, Д нарушал процесс взаимодействия между тимоцитами и стромой [34]. Д у мышей при внутрибрюшинном введении в дозе 5 мкг (на животное), а затем 3 раза в неделю ежедневно в дозе 1,42 мкг вызывал снижение ответа Т-клеток на КонА, липополисахарид и повышал активность естественных киллеров в 3,4 раза на 28 сут и в 2,2 раза - на 120 сут [38].

Установлено, что преинкубация мононуклеарных клеток в течение 24 ч с Д усиливала последующую бласттрансформацию лимфоцитов в ответ на КонА на 38,5%, а также повышала их киллерную активность по отношению к стимулированным КонА свежeweделенным мононуклеарам на 23%. Это свидетельствует о том, что Д влияет на способность к взаимной регуляции мононуклеаров и лимфоцитов [14]. Диоксин вызывал фосфорилирование белков с молекулярными массами 29, 45, 52 и 63 кД. Этот процесс происходил только в В-, но не в Т-лимфоцитах. Д тормозил антителопродукцию В-клетками *in vitro*, а человеческий γ -интерферон в дозах 0,5-500 ед/мл снижал этот эффект. Интерферон также тормозил, вызываемый Д процесс фосфорилирования [63].

Таким образом, данные литературы о преимущественном иммуноотоксическом действии Д на те или иные популяции и субпопуляции иммуноцитов противоречивы.

Показана важная роль Т-лимфоцитов в реализации иммуносупрессивного действия 1,2,3,4,6,7,8-гептахлордибензол-п-диоксина (основного иммуноотоксического контаминанта пентахлорфенола), так как подавление иммунного ответа на Т-зависимый антиген носило более выраженный характер, чем на Т-независимый. У бестимусных мышей *nude* иммуно-депрессивное действие исследованного соединения было менее выраженным. 1,2,3,4,6,7,8-гептахлорбензол-п-диоксин способствует генерации супрессорных клеток, причем этот эффект не опосредовался через тимус [45]. Известно, что вызываемое Д нарушение созревания тимоцитов определяется через Ah-рецептор эпителиальных клеток тимуса мышей. У человека Д при прямом действии на Ah-рецептор эпителиальных клеток тимуса вызывает аналогичный эффект [30].

Существуют данные, доказывающие, что иммуносупрессия, вызванная Д, может реализовываться путем изменения регуляторных процессов, контролируемых тирозинкиназами [29].

У людей наиболее чувствительны к иммуноотоксическому действию Д дети грудного возраста [74]. Установлено, что у рабочих, контактирующих с Д, имеются нарушения клеточного иммунитета и периферической нервной системы [27], кроме того в сыворотке крови у них находили антинуклеарные антитела, иммунные комплексы и повышенное число естественных киллеров.

Таким образом, 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин путем реализации различных механизмов вызывает нарушения НРО и функции Т и В-системы иммунитета. При этом может выявляться активация естественных киллеров (видимо, в результате индукции их Р-450-зависимых монооксигеназ) и происходить образование антинуклеарных антител (реализация аутоиммунных механизмов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекеров В.Е., Бравве В.Н., Климина Г.М. Ферменты микросомальных оксидаз и первичный иммунный ответ при интоксикации акрилатами //Механизмы патол. реакций.-Томск, 1988.-N 5.-С 7. 160-163.
2. Бастрянова Л.В. Чухловина М.Л., Нгема Нгема А.Ч. Тимус и резистентность к кишечным инфекциям //Журн. микробиол.-1991.-N 1.-С. 77-80.
3. Вольский Н.Н., Цырлова И.Б., Козлов В.А. Селективное действие зиксорина, индуктора цитохрома Р-450, на гуморальный иммунный ответ и реакцию гиперчувствительности замедленного типа //Иммунология.-1985.-N 3.-С. 47-49.
4. Громыкина Н.Ю., Маркова Е.В., Любимов Г.Ю. и др. Продукция интерлейкина-1 и простогландина Е2 макрофагами мышей в условиях индукции Р-448-зависимой монооксигеназной активности //Иммунология.-1992.-N 1.-С. 37-40.
5. Каган Ю.С., Кокшарева Н.В., Овсянникова Л.М., Самусенко Н.И. Использование индукции цитохрома Р-450 как один из новых принципов терапии отравлений фосфорорганическими инсектицидами //Вестн. АМН СССР.-1980.-N 8.-С. 55-57.

6. Козлов В.А., Любимов Г.Ю., Вольский Н.Н. Активность цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ и функции иммунокомпетентных клеток //Вестн. АМН СССР.-1991.-N 12.-С. 8-13.
7. Ковалев И.Е. Роль иммунологических механизмов в системе поддержания химического гомеостаза //Химия и биол. иммунорегуляторов.-Рига, 1985.-С. 188-205.
8. Ковалев И.Е., Борисова А.Н. Влияние индукторов микросомальных оксидаз со смешанной функцией на иммунный ответ мышей, вызываемый гетерологичными эритроцитами //Журн. микробиол.-1981.-N 4.-С. 42-45.
9. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Антитела к физиологически активным соединениям.-М., 1981.-С. 126.
10. Ковалев И.Е., Рубцова Е.Р., Подымова Н.Г. и др. Исследование иммунофармакологической активности перфторбутиламина //Фармакол. и токсикол.-1986.-N 2.-С. 28-31.
11. Ковалев И.Е., Шипулина Н.В. Реципрокное влияние циклофосфана на цитохром Р-450 печени и систему иммунитета //Фармакол. и токсикол.-1983.-N 4.-С. 71-75.
12. Ковалев И.Е., Шипулина Н.В., Томилина Н.Ю. Индукция цитохрома Р-450 и последующая индукция иммунного ответа у крыс при хроническом введении ксенобиотиков //Фармакол. и токсикол.-1990.-Т. 53.-N 1.-С. 54-57.
13. Кузьмицкий Б.Б., Дадьков И.Г., Машкович А.Е. и др. Иммуномодуляторы 8-изостероидной структуры как индукторы цитохрома Р-450 печени //Фармакол. и токсикол.-1990.-Т. 53, N 1.-С. 52-55.
14. Лозовацкий А.Л., Осташевский В.А. В.А., Перминова О.М. и др. Индукция бензпиренгидроксилазы и функциональное состояние иммунокомпетентных клеток периферической крови человека //Цитология.-1990.-Т. 32, N 8.-С. 852-857.
15. Лукиенко П.И., Заводник Л.Б., Бушма М.И. Последствия индукции цитохромов //Эксперим. и клин. фармакол.-1995.-N 1.-С. 68-73.
16. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков.- Новосибирск, 1981.-240 с.
17. Марокко И.Н., Крмечковская В.В., Маликова Н.А. и др. Взаимосвязь тяжести проявлений экспериментальной пищевой анафилаксии и соотношения цитохромов Р-450 W и Р-450 L //Бюл. exper. биол. и мед.-1991.-N 8.-С. 200-201.
18. Николаев А.И., Мамутов Ж.И., Каробанович А.К. и др. Взаимосвязь гормонов тимуса с активностью микросомальных ферментов //Вопр. мед. химия.-1989.-Т. 35, вып. 4.-С. 107-111.
19. Павляк Ф.Л., Вельгош Ш.М., Хиттнер Э. Повышенное торможение пролиферации лимфоцитов селезенки 2,3,7,8-тетрахлородибензо-П-диоксином у мышей линии С57В1/10 (Ah+Ah+) по сравнению с мышами линии ДВА/2 (Ah-Ah-) //Бюл. exper. биол. и мед.-1998.-N 3.-С. 331-333.
20. Рахимов А.Г., Нижмитдинов А.М., Хакюшов З.З. Сравнительное исследование иммуносупрессивной активности имурана и фенобарбитала //Мед. журн. Узбекистана.-1985.-N 11.-С. 80-83.
21. Саватеев Н.В., Линючев М.Н., Косачев И.Д. и др. Защита раненых и больных на этапах медицинской эвакуации с помощью фармакологических средств //Воен-мед. журн.-1986.-вып. 43.-С. 140-141.
22. Саприн А.Н., Караулов А.В., Хроменков Ю.И., Пирузян Л.А. О взаимосвязи активности цитохрома Р-450 в лимфоцитах с их иммунной функцией //Докл. АН СССР.-1982.-Т. 267, N 5.-С. 1276-1280.
23. Сибиряк С.В., Алехин Е.К., Хайбуллина С.Ф., Рябчинская Л.А. Влияние некоторых стимуляторов иммунитета на антиинфекционную резистентность и активность монооксигеназной системы печени //Фармакол. и токсикол.-1990.-Т. 53, N 2.-С. 55-57.

24. Хлопушина Т.Г., Кринская А.В. Влияние адамантиламидов 1,3-дифенилпиразол-4-карбоновых кислот на систему цитохрома Р-450 печени //Фармакол. и токсикол.-1991.-N 4.-С. 39-41.
25. Хлопушина Т.Г., Лысенкова Е.М., Ковалев И.Е. Состояние цитохром-Р-450 зави-симой системы метаболизма при развитии иммунного ответа //Фармакол. и токсикол.-1987.-N 3.-С. 55-57.
26. Чекман И.С., Гриневич А.И. Цитохром Р-450: взаимодействие лекарств и ядов //Фармакол. и токсикол.-1984.-N 1.-С. 119-123.
27. Ahlbborg U.G. Risk assessment of PCDDs and PCDFs in the mordic countries //Toxic subst. J.-1992.-Vol. 12, N 2-4.-P. 191-196.
28. Bledvins M.R., Aulerich R.I. Immunotoxicologic effects of polychlorinated biphenil on the cell-mediated and humoral immune systems //Residue Review.-1983.-Vol. 90, N 1.-P. 57-67.
29. Clark G.C., Blank J.A., Germolec D.R., Luster Michael I. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin stimulation of tyrosine phosphorylation in B lymphocytes: potential role in immunosuppression //Mol. Pharmacol.-1991.-Vol. 39, N 4.-P. 495-501.
30. Cook J.C., Dold K.M., Greenlee W.F. Evidence that human thymic epithelial (HuTE) cells are a target for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 172.
31. Dooley R.K., Holsapple M.P. Elucidation of cellular targets responsible for tetrachloridibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced suppression of antibody responses. I. The role of the B limphocyte //Immunopharmacology.-1988.-Vol. 16, N 3.-P. 167-180.
32. Dooley R.K., Morris D.L., Holsapple M.P. Elucidation of cellular targets responsible for tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)-induced suppression of antibody responses. II. The role of the T-lymphocyte //Immunopharmacology.-1990.-Vol. 19, N 1.-P. 47-58.
33. Effetti della diossina sulla popolazione di Seveso //Chim. e ind. (Ital.)-1992.-Vol. 74, N 10.-P. 709.
34. Esser C., Lai Z., Kremer J. Interferense of dioxins with thymocyte development and T-cell function: [Abstr.] Pap. Ist. Int. Congr. Environ. Med., Duisburg, Febr. 23-26, 1994 //Zentralbe. Hyg. und Umweltmed.-1994.-Vol. 195, N 3.-P. 226-227.
35. Erzsebet F., Magdolna K. Policirlikus szenhidrogenik hatasa a makrofagok funkcioira //Egeszegtudomány.-1976.-Vol. 20.-N 1.-P. 84-93.
36. Faith R.E., Moore I.A. Impairment of thymus dependent immune function by exposure of the developping immune system by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin //G. Toxicol. Environ. -1977.-Vol. 3, N 1.-P. 451-456.
37. Fine J. S., Gasiewicz T. A., Silverstone A. E. Lymphocyte stem cell alterations following perinatal exposure to 2, 3, 7 ,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin //Mol. pharmacol.-1989. -Vol. 35, N 1.-P. 18-25.
38. Funseth E., Ilback N.-G. Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on blood and spleen natural killer (NK) cell activity in the mouse //Toxicol. lett.-1992.-Vol. 60, N 3.-P. 237-256.
39. Guengerich F.P. Cytochrome P450: advances and prospects //FASEB Journal.-1992.-Vol. 6, N 2.-P. 667-668.
40. Hattomer-Frey H.A., Travis C. C. Comparison of human exposure to dioxin from municipal waste incineration and background environmental contamination //Chemosphere.1989.-Vol. 18, N 4-6.-P. 643-649.
41. Holsapple M.P., Mocay I.A., Barnesi P.W. Immunosuppression without liver induction by subchronic exposure to 2,7-Dichlorodibenzo-p-Dioxin in Adult Female B6C3F1 mice //Toxicology and applied Pharmacology.-1986-Vol. 83, N 3.-P. 445-455.
42. Houk Vernon N. The health effects of dioxin on humans //Qual. Assur.: Good Pract., Regul., and Law.-1992.-Vol. 1, N 2.-P. 97-103.

43. Imamura T., Schiller N.Z., Fukuto T.R. Mutation and phenothol carboxylesterase activities in the pulmonary alveolar macrophages as indicators of lung injury // *Toxicol. appl. Pharmacol.*-1983.-Vol. 70, N 2.-P. 140-147.
44. Jennings A.M., Wild G., Ward J.D., Ward A. Milford. Immunological abnormalities 17 years after accidental exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // *Brit. J. Ind. Med.* -1988.-Vol. 45, N 10.-P. 701-704.
45. Kerkvliet N.I., Bramer J.A. Cellular targets of dioxin-induced humoral immune suppression // *Toxicologist*.-1988. -Vol. 6, N 1.-P. 16.
46. Lang D.S., Becker S., Clark G.C. et al. Lack of direct immunosuppressive effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on human peripheral blood lymphocyte subsets in vitro // *Arch. Toxicol.*-1994.-Vol. 68, N 5.-P. 296-302.
47. Loose Z.D. Overview of progress in immunotoxicology-1983 // *Surv. Immunol. Res.*, 1984.-Vol. 3, N 2-3.-P. 238-240.
48. Lubet R.A., Brunda M.I., Taramelli D. et al. Induction of immunotoxicity by polycyclic hydrocarbons: Role of the Ah⁺ locus // *Archives Toxicol.*-1984.-Vol. 56, N 1.-P. 18-24.
49. Lundberg K., Dencker L., Gronvik K.-O. Effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) treatment in vivo on thymocyte functions in mice after activation in vitro // *Int. J. Immuno-pharmacol.*-1990.-Vol. 12, N 4.-P. 459-466.
50. Lundberg K., Cronvik K.-O., Dencker L. Suppression of the normal immune response by TCDD in mice // *Pharmacol. and Toxicol.*-1990.-Vol. 66, N 5.-P. 32.
51. Lundberg K., Cronvik K.-O., Dencker L. 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induced suppression of the local immune response // *Int. J. Immunopharmacol.*-1991.-Vol. 13, N 4.-P. 357-368.
52. Luster M.L., Boorman G.F., Dean G.H. et al. Examination of bone marrow, immunologic parameters and host susceptibility following pre-and post-natal exposure to 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // *Int. J. Immunopharmacol.*-1980.-Vol. 2, N 3.-P. 301-310.
53. Luster M.L., Clark G., Lawson L.D., Faith E. Effects of brief in exposure to 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on mouse lymphocytes // *G. Environ. Pathol. Toxicol.*-1978.-Vol. 2, N 4.-P. 965-977.
54. McConkey D.J., Ovenius S. 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) kills glucocorticoid-sensitive thymocytes in vivo // *Biochem. and biophys. res. commun.*-1989.-Vol. 160, N 3.-P. 1003-1008.
55. Morris D.L., Holsapple M.P. Effects 2,3,7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on humoral immunity. II. B cell activation // *Immunopharmacology*.-1991.-Vol. 21, N 3.-P. 171-182.
56. Myers M.I., Schook Z.B., Bick P.H. Mechanisms of Benzo(a)pyrene-induced modulation of antigen Presentation // *The journal of pharmacology and exp. Ther.*-1987.-Vol. 242, N 2.-P. 399-404.
57. Nebert D.W., Eisen H.J., Hankinson O. The Ah receptor: binding specificity only for foreign chemicals // *Biochem. Pharmacol.*-1984.-Vol. 33, N 6.-P. 917-924.
58. Nebert D. Evaluation of toxicity of TCDD in animals as a basis for human risk assessment // *Toxic Subst. G.*-1992.-Vol. 12, N 2-4.-P. 237-276.
59. Nebert R., Helge H., Stahlmann R., Nebert D. Einige Wirkungen von 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) und von 2,3,7,8-Pentachlorodibenzofuran (PCDF) an peripheren Lymphozyten von Primaten in vivo und vitro // *Allergologie*.-1991.-Vol. 14, N 9.-S. 360-371.
60. Parke D. Molecular mechanisms of chemical toxicity // *Pol. J. Occup. Med.*-1988.-Vol. 1, N 1.-P. 18-38.
61. Politt F.D. United Kingdom approach to risk assessment of PCDDs and PCDFs // *Toxic subst. J.*-1992.-Vol. 12, N 2-4.-S. 360-371.

62. Sharma R.P., Ghering P.G. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on splenic lymphocyte transformation in mice after single and repeated exposures //Ann. N.Y. Acad. Sci.-1979.-Vol. 320, N 1.-P. 487-492.
63. Snyder N.K., Kramer C.M., Dooley R.K., Holsapple M.P. Characterization of protein phosphorylation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in murine lymphocytes: Indirect evidence for a role in the suppression of humoral immunity. //Drug and Chem. Toxicol.-1993.-Vol. 16, N 2.-P. 135-163.
64. Tewark R.P., Balint I.P., Brown K.A. Suppressive effect of 3-methylcholanthrene on phagocytic activity of mouse peritoneal macrophages for *Forulopsis glabrata* //Journal of the Na-tional cancer inst.-1979.-Vol. 62, N 4.-P. 983-988.
65. Thigpen I.E., Faith R.E., McConnell E.E., Moore I.A. Increased susceptibility to bacterial infection as a sequelae of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin //Infect. Immunity.-1975.-Vol. 12, N 4.-P. 1319-1325.
66. Thurmond L.M., Lauer L.D., House R.V. et al. Immunosuppression followind exposure to 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) in Ah-responsive and Ah-nonresponsive mice //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1987.-Vol. 91, N 3.-P. 450-460.
67. Tomar R.S., Kerkvliet N.I. Reduced T-helper cell function in mice exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) //Toxicol. Lett.-1991.-Vol. 57, N 1.-P. 55-64.
68. Travis C., Hattemer-Frey H.A., Silbergeld E. Dioxin, dioxin every where //Environ. Sci. and Technol.-1989.-Vol. 23, N 9.-P. 1061-1063.
69. Tucker A.N., Vore S.J., Zuster M.I. Supression of B cell differentiation by 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-p-dioxin //Mol. Pharmacol.-1986.-Vol. 29, N 4.-P. 272-377.
70. Vecchi A., Mantovani A., Sironi M. et al. The effect of acute administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on humoral antibody production and cell-mediated activities in mice //Arch. Toxicol.-1980.-Vol. 4, P. 163-170.
71. Verschoyle R.D., Dinsdale D. Protection against chemical-induced lung injury by inhibi-tion of pulmonary cytochrome P-450: [Pap.] Sump. Chem. and Lung Toxicity - Study Agent Disease, Cardiff, July 24-25, 1988 //Environ. Health Perspect.-1990.-N 85.-P. 95-100.
72. Vos J.G., Kreeftenberg J.G., Endel H.W.B. et al. Studies on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced immune suppression and decreased resistance to infection: endotoxin sensitivity, serum zinc concentrations and effects of thymosin treatment //Toxicology.-1978.-Vol. 9, N 1.-P. 75-86.
73. Vos J.G., Kreeftenberg J.G., Minderhoud E.A. et ai. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin immune suppression and decreased resistance to infection endotoxin hypersensitivity serum zinc concentration and effect of thymosin treatment //Toxicology.-1978.-Vol. 9, N 1.-P. 75-86.
74. Vos J.G., Loveren H. van, Schuurman H.-J. Immunotoxicity of dioxin: immune Function and hoct resistance in laboratory animals and humans //Biol. Basis Risk Assessm. Dioxins and Relat. Compounds.-Cold Spring Harbor (N.Y), 1991.-P. 79-93.
75. Vos J.G., Moore I.A., Zinke Y.G. Effect of on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin outheimmune system of laboratory animals //Environ Health Perspect.-1973.-Vol. 5, N 5.-P. 149-155.
76. Wojdani A. and Alfred Z.G. Atterations in cell-mediated immune functions induced in mouse splenic Lymphocytes by Polycyclic Aromatic hydrocarbons //Cancer Research.-1984.-Vol. 44, N 3.-P. 942-945.

Глава 9

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В данной главе рассматриваются в основном иммуносупрессивные свойства лекарственных средств. При этом описывается также и стимулирующее действие препаратов на некоторые иммунные реакции и факторы НРО, так как практически все лекарственные средства в зависимости от дозы, способов применения и т.п. могут проявлять как иммуносупрессивные, так и иммуностимулирующие свойства. Следует отметить, что ряд веществ в одних и тех же дозах (концентрациях), угнетая одни иммунные реакции, может активировать другие.

Одной из групп соединений, относящихся к иммуномодуляторам, являются вещества, обладающие иммуносупрессивными свойствами (иммунодепрессанты). Способность к снижению иммунного ответа достигается при этом неспецифическим воздействием на иммунную систему. Эта группа соединений довольно обширна и включает такие вещества, как циклоспорин А, циклофосфамид, азотиоприн, иносиплекс, синтетические полирибонуклеотиды и др [77]. Методические вопросы скрининга иммуотропных средств, разработанные Б.С. Утешевым (1984) [32], имеют самое прямое отношение к оценке иммуносупрессивных свойств различных фармакологических препаратов. Достижение селективной иммуносупрессии с целью предотвращения отторжения трансплантата без токсических осложнений, приводящих к повышению чувствительности к инфекции или возрастанию частоты образования опухолей, возможно при условии идентификации специфических популяций клеток, ответственных за конкретные иммунные реакции. Для избирательной доставки препаратов к определенным популяциям лимфоцитов могут использоваться специфические антитела [77]. Перспективно создание иммуносупрессоров, взаимодействующих с белками, участвующими в гомеостазе Ca^{2+} (кальций-нейрином В, кальмодулином и др.). Существенна роль ингибирования пепти-дилпролилизомеразы в иммунодепрессивном действии циклоспорина, рапамицина, FK-506 (карбоциклический лактон-лактан, выделенный у *Streptomyces tsukubaensis*, штамм 9993). Считают, что FK-506 ингибирует пролиферацию, созревание и дифференцировку тимоцитов, пролиферацию В-лимфоцитов, блокирует ранние Ca^{+2} -зависимые этапы активации [80]. Одной из мишеней иммуномодуляции является ИЛ-1-конвертируемый фермент [99]. Селективная иммуносупрессия проводится при трансплантации органов и аутоиммунных заболеваниях. Общая иммуносупрессия осуществляется подавлением активации Т-лимфоцитов, где продукция цитокинов блокируется кортикостероидами, циклоспорином, FK-506, пролиферация - азотиоприном, рецепция цитокинов - рапамицином, поверхностные структуры - антилимфоцитарным или антитимоцитарным глобулином, моноклональными анти-телами к CD3. Селективная иммуносупрессия реализуется с помощью моноклональных антител против рецепторов ИЛ-2 или антагонистов рецептора ИЛ-1, антител против CD4 и других Т-клеточных рецепторов, в частности адгезивных молекул [78].

Из иммуносупрессантов в клинике наиболее широко используются кортикостероиды. Эффект их связан с диффузией через клеточную мембрану, взаимодействием с цитоплазматическими стероидными рецепторами. Возникающие при этом конформационные изменения служат сигналом для специфической стимуляции синтеза белков через ядерную ДНК и РНК и рибосомы. В результате повышается активность ферментов, стабилизируются внутренние структуры и мембраны [28]. Установлено, что в зависимости от дозы дексаметазона может происходить либо стимуляция продукции ИЛ-2, либо его полное подавление [16]. Глюкокортикоиды действуют как на эфферентную (фагоцитоз, переработка антигена),

так и на афферентную фазу иммуногенеза. Существенное значение в их иммуносупрессивном действии имеет изменение под их влиянием миграции иммунокомпетентных клеток [24,51,64], их пролиферации, снижение выработки лимфокинов, цитотоксичности, повышение супрессорной активности [17], ингибирование митоген- и аллоантигениндуцированной пролиферации Т-клеток посредством первичного угнетения экспрессии цитокинов [36].

Установлено, что кортизол (10^{-8} - 10^{-5} М) *in vitro* приводил к значительному снижению активности естественных клеток-киллеров. При этом величина супрессии находилась в прямой зависимости от концентрации стероидов. При сочетании кортизола с простагландином Е2 отмечался аддитивный эффект [66]. В опытах *in vivo* и *in vitro* дексаметазон, тестостерон, метандростенолон дозозависимо подавляли фитогемагглютинин-стимулированную реакцию бластной трансформации лимфоцитов мышей линии С57В1/6 [28]. Глюкокортикоиды и катехоламины (отдельно или в комплексе) могут влиять на иммунную систему в физиологических и патофизиологических условиях, увеличивая запрограммированную гибель тимоцитов некоторых субпопуляций и уменьшая таким образом размер тимуса [60]. Следует отметить, что относительно невысокие концентрации кортикостероидов способны активировать иммуногенез вследствие ингибирования Т-супрессоров [33].

Наиболее широко в настоящее время в качестве иммунодепрессанта используется циклоспорин, для которого основными клетками – мишенями являются Т-хелперы. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов циклоспорин угнетает Т-хелперы в наномолярных концентрациях, а Т-эффекторные клетки и Т-супрессоры – только при микромолярных концентрациях. Циклоспорин не влияет на процесс распознавания антигена на рецепторах Т-клеток, на антиген- и митогениндуцированную активацию обмена фосфоинозита и повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . Циклоспорин пассивно диффундирует через клеточные мембраны и связывается со специфическими белками циклофилином и/или кальмодулином. Вопрос об ингибировании цикло-спорином рецепторов ИЛ-2 является спорным. Тем не менее установлено, что синтез как α -, так и β -цепей рецепторов угнетается циклоспорином в иммуноносупрессивных концентрациях. Циклоспорин также угнетает синтез рецепторов трансферрина, который индуцируется при активации Т-клеток [107]. В механизме действия циклоспорина и FK-506 имеет значение образование комплекса в результате связи данных иммунодепрессантов с иммунофиллинами, что приводит к ингибированию Ca^{2+} -активируемой протеинфосфатазы кальцинеурина и последующим модифицированным изменениям цитоплазматических компонентов транскрипторных факторов [43].

Из алкалоидов выраженным иммуносупрессивным свойством обладает колцихин, известный как ингибитор митоза. Вместо типичных веретен подобные структуры вырабатываются в результате реакции с микроканальцами, в анафазе хромосомы не могут разъединиться: наступает либо гибель клетки, либо образование мутантов. Колцихин оказывает влияние на синтез ДНК и РНК, подавляет фагоцитоз, неселективно уменьшает содержание циркулирующих хелперных/индукторных и супрессорных/цитотоксических Т-клеток [74]. Антимитотический эффект вызывают алкалоиды барвинка, розевин и винкристин. Эти препараты останавливают митоз на стадии метафазы, изменяют нуклеиновый обмен, являются антагонистами глутаминовой кислоты [22].

К иммуносупрессантам относятся также антиметаболиты, антагонисты пурина (6-меркаптопурин, азотиоприн), пиримидина, аминокислот, фолиевой кислоты (метотрексат), алкилирующие вещества (циклофосфан, алкил-сульфаны, бисульфат и др.) Данные соединения оказывают влияние на пролиферацию, дифференцировку клеток, Т-клеточные и антителозависимые иммунные реакции [17].

К обширной группе иммунодепрессантов относятся антибиотики. По принципу действия иммуносупрессивные антибиотики представляют собой крайне

гетерогенную группу, однако у них удалось обнаружить способность к селективности, что может быть использовано для целенаправленного влияния на определенные процессы обмена в иммунных реакциях. Антибиотики применяют, как правило, в комбинации с другими иммунодепрессантами. Выраженными иммуносупрессивными свойствами обладают пуромизин, митомицин, антиномицин, рубомицин и др. [4].

Особый интерес представляют данные об иммуносупрессивных свойствах различных антибиотиков, применяющихся в клинической практике для уничтожения микроорганизмов. Большинство антибиотиков обладают иммуносупрессивными свойствами, однако в ряде случаев способны оказывать стимулирующее действие на неспецифическую резистентность организма (НРО) и отдельные иммунные реакции [58]. Снижение показателей иммунного статуса часто сочетается со способностью антибиотиков вызывать аллергические и аутоиммунные реакции. В основном отмечается формирование реакций гиперчувствительности 3 типов: I типа (анафилактические), реализующиеся вследствие образования IgE к лекарственным средствам; II типа (гуморальные цитотоксические иммунные реакции), связанные с присоединением лекарственных веществ к поверхности эритроцитов и тромбоцитов; III типа (образование иммунных комплексов), обусловленные освобождением антигена при гибели микробов в результате химиотерапии.

В ряде случаев противоречивость данных литературы в отношении стимулирующих или супрессирующих влияний антибиотиков на гуморальный или клеточный иммунный ответ связана с применением в экспериментах различных доз препаратов, особенностями их назначения, видом или линией животных, использованием в опытах разных микроорганизмов и антигенов, получением данных в опытах *in vivo* или *in vitro*.

Из группы пенициллинов ампициллин существенно угнетает клеточные иммунные реакции [115], фагоцитоз, осуществляемый моноцитами, полиморфноядерными клетками в отношении различных микроорганизмов [125], при этом внутриклеточный киллинг нейтрофилами *E. Coli* увеличивается [94].

Оксациллин и нафциллин снижают фагоцитоз и внутриклеточный киллинг полиморфноядерными нейтрофилами человека *in vitro* [90]. В опытах на кроликах установлено, что гуморальный иммунный ответ снижается под влиянием пенициллина G в больших дозах [118]. В то же время, существуют данные, свидетельствующие о способности пенициллина в суббактерицидных дозах стимулировать гуморальный (первичный и вторичный) и клеточный (реакцию гиперчувствительности замедленного типа - РГЗТ) иммунный ответ [1]. Описано, что под влиянием пенициллина G может повышаться внутриклеточный киллинг [94]. Тикарциллин снижает гуморальный иммунный ответ на Т-зависимый антиген эритроцитов барана (ЭБ) [75]. Карбенициллин значительно уменьшает внутриклеточный киллинг бактерий [102].

Из группы цефалоспоринов цефамандол и цефазолин в опытах на мышах Balb/c снижали Т-зависимый гуморальный ответ [69], уменьшая пролиферацию Т-лимфоцитов человека под влиянием фитогемагглютинина [49].

Аналогичный эффект отмечен у цефоперазона [69, 100], цефоранида [49], цефотаксима [68], цефокситина, моксалактама [56,69], цефалексина, цефалоглицина, цефалотина, цефапирина, цефрадина [49], цефтазидима [70,72]. Цефуросим и цефтазидим способны в концентрации 50 мкг/мл стимулировать реактивность мононуклеаров, это свойство зависит от наличия прилипающих клеток в культуре, причем цефтазидим стимулирует синтез ИЛ-1 этими клетками. Цефуросим в культуре клеток ингибирует образование ИЛ-2, а цефтазидим практически не влияет на этот процесс [73].

Необходимо отметить, что некоторые цефалоспорины (цефотаксим, цефаклор, цефметазол, цефокситин), а также β -лактамный антибиотик имепенем обладают прямым стимулирующим действием на одну или несколько фагоцитарных функций.

Увеличение Т-зависимого гуморального иммунного ответа в опытах на мышах отмечено у цефандола, цефазолина, цефтазидима, цефалексина, цефалоглицина, цефалоридина, цефрадина, моксалактама [58]. Основными побочными эффектами цефалоспоринов являются аллергические, анафилактические реакции, формирование лейкопении, агранулоцитоза, тромбоцитопении (или тромбоцитоза), гемопоэтической анемии.

Аминогликозиды в опытах *in vivo* и *in vitro* на мышах, морских свинках, кроликах, коровах, а также при использовании в клинической практике в различных дозах однократно или в течение нескольких дней оценивались по их влиянию на Т-зависимый гуморальный иммунный ответ к ЭБ, неспецифическую защиту организма (фагоцитоз к различным микроорганизмам, НСТ-тест, внутриклеточный киллинг, хемотаксис), клеточный иммунитет (пролиферация Т-лимфоцитов под влиянием фитогемагглютинаина), течение экспериментальной инфекции. Было показано, что амикацин снижает гуморальный иммунный ответ [75], фагоцитоз [130] и хемотаксис [112].

Супрессию Т-зависимого антителообразования вызывает дибекацин [75]. В различной степени супрессию исследованных параметров клеточного, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты организма обуславливают дигидрострептомицин [118], гентамицин [31,45,46,94,125,130], канамицин, нетилмицин [112], стрептомицин [76], тобрамицин [75,112]. При этом гентамицин, канамицин, стрептомицин вызывают различной степени выраженности реакции у морских свинок [96].

Из группы тетрациклинов иммуносупрессивные свойства выявлены у хлортетрациклина [76,97], доксициклина [121,125], лимециклина [63], миноциклина [75], тетрациклина [118,121,125]. Тетрациклин ингибирует все стадии фагоцитарной реакции, включая и фазу разрушения бактерий. Предполагают, что данный препарат нарушает соотношение ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} [86]. Следует отметить, что у мышей СВА/Н доксициклин (ежедневно, 2,5-7,5 мг/кг, в течение 3-20 дней после иммунизации) оказывает весьма умеренное иммуно-супрессивное действие в отношении как гуморальных, так и клеточных реакций [44].

Выявлены иммуносупрессивные свойства у полипептидов (колистина) [75], рифамицинов - рифамида, рифампицина [40,41,42] рифамицина-SV [42]. Отмечено подавление данными препаратами Т-зависимой гуморальной реакции, фагоцитоза, внутриклеточного киллинга, пролиферации Т-клеток индуцированной фитогемагглютинином [38,88,101,125]. Получены данные, свидетельствующие, что рифампицин способен усиливать бактерицидную активность нейтрофилов [86]. Выраженные свойства подавлять гуморальный, клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма отмечены у хлорамфеникола [55,61], макролидов (эритромицина, мидекамицина) [63,94]. Макролидный антибиотик рапамицин ингибирует активацию Т-лимфоцитов, вызываемую конканавалином А, а также подавляет активацию с участием механизмов, нечувствительных к FK-506 или циклоспорино А. В отличие от FK-506 рапамицин существенно тормозит скорость биосинтеза белка в нестимулированных лимфоцитах [79]. Из линкозаминов клиндамицин в терапевтических концентрациях в течение 10 сут существенно уменьшает фагоцитоз [101].

При использовании антибиотиков перорально некоторые виды микроорганизмов, существующие в кишечнике при физиологических условиях, выделяют низкомолекулярные пептиды, которые содержат фракции, стимулирующие иммунную систему за счет активации Т-лимфоцитов и усиления пролиферации. Существует возможность использования бактериальных пептидов, нейтрализующих угнетающее влияние антибиотиков на иммунитет. С помощью заместительной терапии фракциями бактериальных пептидов возможна специфическая активация определенных субпопуляций лимфоцитов, что имеет особое значение в онкологии и

клинике инфекционных болезней при использовании стероидов и цитостатиков, подавляющих иммунитет [105].

При исследовании иммуотропных свойств антилепрозных препаратов (клофазимин) было установлено, что при курсовом лечении на 5-7-е сут на 25-70 % снижается пролиферация Т-лимфоцитов к митогенам, уменьшается хемотаксис, однако при этом активируется фагоцитоз [123].

Снижение большинства из исследованных иммунных параметров при лечении антигрибковыми средствами (амфотерицин-В и др.) подтверждает данные многочисленных исследований, описанные в монографии J. Descotes (1986) [58]. При этом отмечается активация фагоцитоза у флюороцитозина, а нистатин многократно увеличивает некоторые показатели гуморального иммунитета (Т-зависимый ответ на ЭБ, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, стимулированную соответственно фитогемагглютинином и липополисахаридом).

Из антипаразитарных препаратов выраженные иммуносупрессивные свойства обнаружены у клотримазола [119], кетоконазола [124], метронидазола, миконазола, нирадазола, тинидазола и антималярийных препаратов [58].

Психотропные препараты могут обладать в зависимости от условий применения как иммуностимулирующим, так и иммунодепрессивными свойствами. В литературе наибольшее отражение нашло описание их иммуно-супрессирующих эффектов. Производные фенотиазин (хлорпромазин, клотиапин, клозапин, левомепромазин, перфеназин, прохлорперазин, промазин, прометазин, тиоридазин, тиопроперазин, трифлуороперазин) угнетают многочисленные показатели НРО, клеточного и гуморального иммунитета в опытах *in vivo* и *in vitro* на различных видах животных, а также при изучении показателей у больных, получавших данные вещества [58,91,104,114]. Установлен ингибиторный эффект фенотиазин (флуфеназина) на цитолиз опухолевых клеток, опосредованный естественными клетками-киллерами [87], описано угнетение трифторпиразином и хлорпромазином розеткообразования [48]. Представлены доказательства, что хлорпромазин ингибирует синтез мРНК, специфичной для ИЛ-2, γ -интерферона, α -фактора некроза опухолей и с-тус протоонкогена; угнетает пролиферацию тимоцитов [110]. Аналогичные свойства установлены у производного бутирофенона галоперидола, трициклических антидепрессантов (амитриптилина, дезипримина, имипрамина, нортриптилина) [39,84,126].

В отношении иммуотропных свойств производных бензодиазепинов данные противоречивы, свойства этих соединений существенно зависят от их структуры и типа действия (центрального или периферического).

Под влиянием диазепама установлено угнетение пролиферации Т-лимфоцитов, индуцированных фитогемагглютинином *in vitro* при концентрации 0,13 мМ. При 3-дневной экспозиции [98] диазепам снижал Т-зависимое антителообразование в дозах 1 и 8 мг/кг в день при применении в течение соответственно 20 и 14 дней [98], а также РГЗТ [56,57]. Флунитразепам уменьшал фагоцитоз, оцениваемый в НСТ-тесте [71]. Тем не менее в опытах на мышах и крысах установлено, что феназепам в дозах 5 мг/кг при однократном применении увеличивал антителообразование, в более высоких – снижал его [15]. Производные бензодиазепина Ro 5-4864 и диазепам усиливали гуморальный иммунный ответ вследствие индукции способности макрофагов стимулировать антителообразование [89]. Выявлено стимулирующее влияние бензодиазепинов только при высоких дозах иммунизации [9]. Показано, что диазепам усиливает хемотаксис человеческих лимфоцитов и выработку Т-зависимых антител у крыс. В условиях *in vitro* показано, что диазепам в концентрациях 10^{-7} - 10^{-6} М в значительной степени тормозит фагоцитоз и киллинг человеческими полиморфноядерными клетками и моноцитами [52]. Диазепам и тазепам стимулируют розеткообразование в малых дозах, не проявляя эффекта в средних и угнетая в больших [10].

В механизме иммуносупрессорных эффектов бензодиазепинов существенное значение имеет ингибирование продукции ИЛ-3 и ИЛ-2, причем это свойство не характерно для центральных лигандов (клоназепам). Считают, что иммуносупрессорная активность характерна для лигандов периферического и смешанного, но не центрального типа [47].

У больных однократное внутривенное введение мидазолама (0,08 мг, однократно, внутривенно) сопровождается выраженным отсроченным ингибированием, индуцируемой липополисахаридом продукции 1β , α -фактора некроза опухоли и ИЛ-6 моноцитами периферической крови. Таким образом, бензодиазепины изменяют способность моноцитов синтезировать ключевые медиаторы воспалительного ответа [120].

Выявлено угнетение РГЗТ у мышей под влиянием мепробамата [56].

Неоднозначны данные в отношении иммулотропных эффектов ГАМК: описано как стимулирующее действие этого соединения на иммунитет [2,10] вследствие увеличения межклеточной кооперации и действия на рецепторы лимфоцитов, так и иммуносупрессивный эффект, который отменялся индукцией Р-450-зависимых монооксигеназ печени [19].

Существенно снижал пролиферацию Т-лимфоцитов под влиянием фитогемагглютинаина у человека фенобарбитал в дозе 1,5 мг/кг при однократном применении [103]. При введении фенобарбитала мышам за 24 ч до иммунизации уменьшалось число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей на 36%, данный феномен объясняют индукцией цитохрома Р-450 [25]. В то же время фенобарбитал (70 мг/кг, подкожно) при введении в течение 7 сут потенцировал воспаление и увеличивал отек на 33% по сравнению с контролем. Этот эффект объясняют активацией цитохрома Р-450 у макрофагов [50]. И.Е Ковалев и соавт. (1983) [18,19] считают, что система иммунитета и цитохром-Р-450-зависимые монооксигеназы находятся в реципрокных отношениях. Однако, существуют основания считать, что такой вывод не может быть однозначным. Так, введение мышам фенобарбитала (15 мг/кг, 3 дня) и метилхолантрена (60 мг/кг, 3 дня) приводило к существенному стимулированию ЕКК, Т-киллеров вследствие индукции их Р-450-зависимых монооксигенез [27].

При изучении иммулотропных свойств наркотических анальгетиков установлено, что морфин в опыте на мышах снижает функцию клеточного иммунитета, неспецифическую защиту организма и устойчивость к инфекции [7,59,122].

Учитывая то обстоятельство, что иммулотропный эффект наркотических анальгетиков может быть сходен с действием эндогенных болеутоляющих соединений, следует рассмотреть влияние энкефалинов и эндорфинов на систему иммунитета и НРО. Имунные эффекты энкефалинов и эндорфинов разнообразны. Лейцин-энкефалин (10^{-6} - 10^{-15} М) *in vitro* уменьшал развитие гранулоцитарно-макрофагальных колоний костного мозга, но в отдельных случаях увеличивал число этих клеток. Результат зависел от времени суток получения клеток [81]. Показано, что β -эндорфин блокирует пролиферативную активность лимфоцитов в стадиях G или S [65]. Обнаружено двухфазное действие β -эндорфина на функцию ЕКК, продукцию антител: более высокие концентрации препарата стимулировали антителопродукцию, лизис клеток-мишеней ЕКК, а более низкие - подавляли его [127]. Иммунодепрессивное влияние β -эндорфина на формирование гуморального иммунного ответа может быть опосредовано снижением фагоцитарной активности макрофагов, а также уменьшением продукции ИЛ-1 и увеличением синтеза ПГЕ, секретируемых макрофагами [20].

Одной из причин постхирургической иммуносупрессии считают применение анестезирующих газов - закиси азота, галотана, энфлурана. Показано, что все эти анестезирующие вещества снижают *in vitro* активность ЕКК у человека на 12-33% в

зависимости от природы газа, его дозы и соотношения ЕКК и клеток-мишеней. Через некоторое время после наркоза активность ЕКК нормализуется [128]. Хемотаксис, реакцию ГЗТ, пролиферацию Т-лимфоцитов и их цитотоксичность угнетают барбитураты, вводимые внутривенно, - метогекситал, пентобарбитал, тиопентал [58,62], а также мест-ные анестетики - буривакаин, лидокаин, прилокаин, прокаин, тетракаин [54,58].

Характер супрессии гуморального, клеточного иммунитета, неспецифической резистентности организма под влиянием средств, действующих на сердечно-сосудистую систему (дигоксин, оубайн, алпренолол, атенолол, метопролол, окспренолол, практолол, резерпин, пропранолол, соталол, дилтиазем, квинидин и др.), подробно проанализирован в монографии [58]. Блокатор кальциевых каналов верапамил угнетал индукцию цитотоксических эффекторных клеток и пролиферацию В-клеток [113].

Циметидин, снижая синтез IgA, G, M у онкологических больных, повышал Т-зависимое антителообразование у мышей, РГЗТ, НРО и пролиферацию Т-клеток под влиянием фитогемагглютинаина [58], снижал долю супрессорных/цитотоксических Т-лимфоцитов до 5,5% [82].

В опытах на мышках метронидазол (100-200 мг/кг, в течение 5 дней) и циметидин (200 мг/кг, в течение 5 сут) снижали РГЗТ, тинидазол (100-200 мг/кг в течение 5 сут) не оказывал влияния на данную реакцию. Исследованные препараты в дозе 10 мг/кг (внутрибрюшинно, ежедневно, на протяжении 8 сут после иммунизации крыс яичным альбумином) ингибировали миграцию лей-коцитов плазмы в присутствии антигена. Описанные эффекты обусловлены взаимодействием препаратов с H_2 -рецепторами Т-лимфоцитов [111].

Серотонин увеличивал Т-клеточную активность при низких дозах и уменьшал при высоких [83].

Нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, пироксикам, диклофенак, аспирин, ибупрофен и мефенаминовая кислота) обладали выраженным ингибирующим действием на хемотаксис, снижали количество воспалительных клеток внутри суставов и супрессировали синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-1. Следует отметить, что индометацин, по данным ряда исследователей, повышал Т-зависимое антителообразование, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, РГЗТ в опытах на мышках, морских свинках, коровах, при клиническом использовании препарата [58]. Пироксикам и мефенаминат натрия угнетали функцию макрофагов, причем мефенаминат натрия стимулировал Т-супрессоры гуморального звена иммунного ответа в опытах с сингенным переносом [5]. Установлен иммуносупрессивный эффект глицирризина (противовоспалительное средство) в дозе 10 мг/кг, обусловленный изменением взаимоотношений Т-супрессоров и Т-клеток-контрсупрессоров (фенотип $CD3^+$, $L3T4^+$) [80]. Выявлено снижение антитело-продукции у мышей под влиянием необратимого ингибитора холинэстеразы армина [15]. Атропин тормозил пролиферацию и дифференцировку анти-телосинтезирующих клеток и угнетал синтез белково-полисахаридных комплексов, максимальный эффект отмечен в продуктивной фазе иммунного ответа на 14-24-е сут [30].

Наряду с работами, подтверждающими иммуностимулирующие свойства ацетилхолина, М-холиномиметиков [11,14,93], получены данные об ингибирующем влиянии ацетилхолина на высокий иммунный ответ вследствие подавления экспрессии C_3 -рецепторов на мембране макрофагов. Блокада синтеза простагландинов отменяет супрессорное влияние ацетилхолина на гуморальный иммунный ответ [9]. Доказана способность никотина активировать Т-супрессоры, что, по-видимому, может способствовать снижению антителопродукции [95]. В дозе 0,5-1 мг/кг однократно никотин снижал титр антител к ЭБ, а в дозе 2 мг/кг - оказывал противоположный эффект [11].

Данные о супрессирующих и иммуностимулирующих эффектах α -, β -адреномиметиков и адренолитиков подробно проанализированы в моно-графиях [11,21]. Следует отметить, что β -адреноблокатор пропранолол снижает гуморальный иммунный ответ у мышей (титр антитоксинов после введения АДС-вакцины, антител к ЭБ), уменьшает также количество Е-розет-кообразующих клеток в селезенке [35].

Из производных L-цистеина сильными иммунодепрессивными свойствами обладают S-метилцистеингидразин, L-цистеин-N-метил-гидразин и L-цистеингидразин [85].

Цитрат железа (но не натрия) подавляет функцию и созревание мак-рофагов вследствие действия его на компоненты цитоплазмы и стимуляции перекисного окисления липидов [67]. Установлена прямая взаимосвязь между способностью дисферриоксамина связывать ионы железа и ингибировать пролиферативный ответ лимфоцитов крыс на митогены [117].

В механизме иммуносупрессивного эффекта определенную роль отводят метаболизму цинка, который связывается в клетках и затем элиминируется [8].

Блокаторы K^+ -каналов (тетраэтиламмоний и 4-аминопиридин), блокаторы Ca^{2+} -активированных K^+ -каналов (квинин), блокаторы Ca^{+2} -каналов (никель и верапамил) подавляют стимулированную липополисахаридом В-клеточную пролиферацию [37]. Аминокислотные препараты в определенных дозах снижают иммунный ответ. Так, авиамин в дозе 65 мг/кг обладает иммуносупрессорными свойствами [3].

Некоторые пептиды и аминокислоты обладают иммуносупрессивными свойствами - тетрапептид вазопрессина, аргинил - аспарагин, трипептид SKD. Анализ химических структур исследованных пептидов показал наличие в их составе функционально существенных для иммунных процессов аминокислот, прежде всего аспарагина, лизина, тирозина, глутаминовой кислоты [34]. Наряду с супрессией иммунного ответа ряд аминокислот вызывает противоположный эффект (глава 10). Следует отметить противоречивость данных литературы в отношении иммуотропных свойств аминокислот.

Описано иммуносупрессивное действие кальцитриола (1,25 - дегидроксивитамина D_3) на больных, подвергнутых гемодиализу, в то же время, кальцитриол 1, α -гидроксивитамин D_3 увеличивали лимфопролиферативный ответ на митогены, продукцию ИЛ-2 и отношение $CD4/CD8$ вследствие индукции Т-супрессоров [106]. In vitro доказано тормозящее влияние D_3 на продукцию Т-лимфоцитов, ИЛ-2, секрецию Ig, дифференцировку В-клеток, причем наряду с этими супрессирующими эффектами in vitro обнаружено усиление пролиферации и дифференцировки моноцитов в зрелые клетки, повышение синтеза ИЛ-1, регуляция фагоцитоза [116]. Ряд иммуно-стимулирующих свойств ретиноевой кислоты сочетается с ее способностью угнетать реакцию бласттрансформации лимфоцитов [23].

Важно отметить, что иммуносупрессивное действие препаратов на ба-буинов отличается от их действия на крыс, поэтому не следует применять в клинике вещества, тестированные только на крысах, так как их действие на человека может оказаться иным [53].

Показано, что по силе подавляющей активности на ЕКК сахара распределяются следующим образом: 2-дезоксид-Д-глюкоза, 2-амино-Д-глюкоза, Д-фруктоза, Д-рибоза, галактоза, L-рамноза, L-фукоза, Д-манноза, Д-глюкоза. При этом первые два соединения ингибировали антителозависимую клеточную цитотоксичность лимфоцитов периферической крови [109].

Препараты коллоидного серебра (протаргол, колларгол) снижают жизнеспособность и подавляют РГЗТ, фагоцитарную активность макрофагов в концентрациях 0,4-20 мкг/мл и не влияют на величину гуморального иммунного ответа [6]. Колларгол ингибирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов.

В экспериментах на мышах выявлено как ингибирующее, так и стимулирующее действие кофеина на иммунитет в зависимости от схемы применения препарата и дозы [26].

Теofilлин ингибирует различные клеточные иммунные реакции, фагоцитоз, активность ЕКК [92], в то же время вследствие активации цАМФ этот препарат способен повышать Т-зависимое антителообразование [14]. Цин-наризин, снижая Т-зависимое антителообразование и пролиферацию В-клеток, увеличивает РГЗТ [58].

Иммуносупрессивные эффекты описаны у антиаритмического средства амиодарона (цитотоксичность, обусловленная повреждением митохондрий) [129], у АТФ и серотонина в высоких дозах [12]. Перспективными имму-нодепрессивными препаратами могут являться некоторые производные азолов [29].

Из гормональных препаратов помимо кортикостероидов иммуносупрессивными свойствами обладают половые гормоны: тестостерон, диэтил-стильбестрол (увеличивает наряду с общей иммуносупрессией содержание в крови гранулоцитов, моноцитов, повышает фагоцитоз и устойчивость к инфек-ционным процессам, вызванным некоторыми видами микроорганизмов), эс-традиол (описано увеличение фагоцитоза и синтеза антител к ЭБ у мышей), эстрон, прогестерон [58].

Пеницилламин, обладающий способностью образовывать хелатные комплексы с ионами меди, ртути, свинца, железа, мышьяка, кальция, цинка, кобальта, золота, применяется как антидот при отравлении солями тяжелых металлов, болезни Коновалова-Вильсона, цистинурии, ревматоидном артрите. Данный препарат оказывает влияние на различные звенья иммунной системы: подавляет функцию Т-хелперов, тормозит хемотаксис нейтрофилов и вы-деление ферментов из лизосом этих клеток, усиливает функциональную активность макрофагов, вызывает иммунокомплексный мембранозный нефрит, тромбоцитопению, лейкопению, анемию, аутоиммунные нарушения (появление антинуклеарных антител и антител к ДНК).

Таким образом, спектр препаратов с иммуносупрессивными эффектами довольно широк, одни из них используются как иммунодепрессанты, противоопухолевые вещества, другие обладают иммунодепрессивным действием, которое следует рассматривать как побочное.

Механизмы иммуносупрессивных эффектов реализуются на субкле-точном уровне (ингибирование, модификация ферментативной активности, образование антиметаболитов, включение в синтез в качестве антагонистов аминокислот, фолиевой кислоты, пиримидина, пурина, поражение клеточных органелл, ингибирование митоза и другие изменения нуклеинового обмена, апоптоз клетки и т.п.), на клеточном (модификация мембраны клетки, изменение экспрессии антигенных детерминант, взаимодействие со специ-фическими рецепторами тучных клеток, снижение синтеза интерлейкинов), на уровне межклеточных взаимодействий и путем ингибирования эффекторных функций иммуноцитов. Точками приложения иммуносупрессоров преимущественно могут быть эфферентная, центральная или афферентная фазы иммуногенеза. По преобладающему эффекту препараты, угнетающие функцию иммуногенеза, могут действовать на распознавание антигена, его процессинг в макрофагах, активацию, пролиферацию и дифференцировку иммуноцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Априкян В.С., Михайлова А.А., Петров Р.В. Влияние различных доз антибиотиков на иммунный ответ //Иммунология.-1992.-N 2.-С.16-18.
2. Белокрылов Г.А., Молчанова И.В. Иммуносупрессирующее свойство ГАМК //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1987.-N 9.-С. 345-346.
3. Белокрылов Г.А., Попова О.Я., Меревнина О.Н., Молчанова И.В. Неоднозначность действия больших и малых доз аминокислотных препаратов на иммунный ответ и фагоцитоз у мышей //Бюл. эксперим. биол. и мед. -1994.-N 5.-С. 500-501.
4. Бибикова М.В., Рыбкова А.М, Востров С.Н. и др. Система скрининга иммуносупрессоров природного происхождения //Антибиотики и химиотерапия. - 1991.-Т.36, N 3.-С. 17-20.
5. Болотская Н.В., Закс А.С., Медведева А.С., Сафронова Л.П. Влияние пироксикама и мефенамина натрия на различные звенья иммунного ответа // I Всес. иммунол. съезд, Сочи, 15-17 ноябр., 1989: Тез. секц. и стенд сообщ. Т.1.-М.-1989.-1.-N 3.-С. 276.
6. Вольский Н.Н., Селедцов В.И., Любимов Г.Ю. Иммуномодулирующие свойства препаратов коллоидного серебра //Коллоид. серебро: Физ-хим. свойства. Применение в мед /РАН. СО. Ин-т катал.-Новосибирск.-1992.-С.31-52.
7. Гамалея Н.Б., Мондрус К.А., Тронников С.И. и др. Антитела к морфину - индикаторы хронической интоксикации морфином и нарушенной иммунологической резистентности //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1994.-N 7.-С. 74-76.
8. Гольберг Е.Д., Ещенко В.А., Бовт В.Д., Толок А.Я. Влияние иммуносупрессивных веществ на содержание цинка в клетках //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1993.-N 11.-С. 412-413.
9. Гонтова И.А., Абрамов В.В., Громыхина Н.Ю. и др. Механизмы влияния ацетилхолина на интенсивность гуморального иммунного ответа //Иммунология,- 1989.-N 4.-С. 52-55.
10. Девойно Л.В., Белецкая И.О. Действие бензодиазепинов на иммунную реакцию //Бюл.эксперим. биол. и мед.-1988.-N 4.-С. 440-442.
11. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах.- М.: Медицина.-1980.-С.165-195.
12. Елисеева Л.С. АТФ и серотонин в иммуномодуляции //Бюл. эксперим. биол. и мед. -1993.-N 4.-С. 389-391.
13. Забродский П.Ф. Влияние армина на факторы неспецифической резистентности организма и первичный гуморальный иммунный ответ //Фармакол. и токсикол.-1987.-N 1.-С. 57-60.
14. Забродский П.Ф. Стимуляция антителогенеза, К-клеток и функции макрофагов комбинированным применением активаторов циклических нуклеотидов и бензодиазепиновых рецепторов //Иммунология.-1991.-N 5.-С.40-42.
15. Забродский П.Ф. Иммуотропные свойства феназепама //Фармакол. и токсикол.-1991.-N 2.-С.59-61.
16. Калашникова Е.А., Пухальский А.Л. Влияние низких доз дексаметазона на продукцию интерлейкина-2 лимфоцитами периферической крови человека //Бюл. эксперим. биол. и мед. -1993.-Т.115, N 7.-С. 68-70.
17. Клиническая иммунология и аллергология //Под ред. Л. Йегера. Перевод с нем. -Т.3, М.-1990.-С. 482-502.
18. Ковалев И.Е., Рябинина Н.Е. Иммуотропная активность ГАМК в условиях индукции цитохрома П-430 в печени //Фармакол. и токсикол.-1989.-N 2.-С. 53-55.
19. Ковалев И.Е., Шипулина Н.В. Реципроктное влияние циклофосфана на цитохром Р-450 печени и систему иммунитета //Фармакол. и токсикол.-1983.-N 4.-С. 71-75.

20. Куракина О.В., Громыкина Н.Ю., Козлов В.А. Механизмы иммунодепрессивного влияния б-эндорфина на формирование гуморального иммунного ответа у мышей //Иммунология.-1992.-N 6.-С. 22-24.
21. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета -М.: -Медицина.-1985.-256 с. 22. Наколов Ю.К., Борисов К.Б. Иммунодепрессанты, применяемые при патологии иммунной системы. II метотрексат, винбластин, антилимфоцитарная сыворотка, преднизолон //Фармакол. и токсикол.-1991.-N 5.-С. 78-85.
23. Ноздрин В.И., Квачев В.Г., Галенко Т.И. Изменение функциональной активности и кинетики макрофагов лимфоцитов под действием ретиноевой кислоты //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1987.-N 6.-С. 705-707.
24. Петров В.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Михайлова А.А. Контроль и регуляция иммунного ответа.-Л.: -Медицина-1981.-С.57
25. Рахимов А.Т., Ноджитданов А.М., Холимов З.З. Сравнительное исследование иммуносупрессивной активности имурана //Мед. журн. Узбекистана-1985.-N 11.-С. 80-83.
26. Рубцова Е.Р., Подымова Н.Г. Влияние кофеина на иммунный ответ мышей на эритроциты барана //Хим.-фармац. журн.-1985.-N 4.-С. 405-407.
27. Саприн А.Н., Караулов А.В., Хроменков Ю.И. Пирузян Л.А. О взаимосвязи активности цитохрома Р-450 в лимфоцитах с их иммунной функцией //Докл. АН СССР.-1982.-Т.267, N 5.-С. 1276-1280.
28. Сергеев П.В., Семейкин А.В., Духанин А.С., Стононс Э.Ю. Сравнительное изучение взаимодействия стероидных препаратов с лимфоцитами //Эксперим. и клин. фармакол.-1994.-N 3.-С. 20-22.
29. Сибиряк С.В., Строкин Ю.В., Садыков Р.Ф., Дианов В.М. Иммуотропная активность производных азолов и их конденсированных гетероциклических систем //Хим.-фармац. журн.-1990.-N 11.-С. 19-24.
30. Сырцов В.К., Громаковская Т.С., Койгушская Г.П., Ковалев С.П. Изменение иммуногенеза при экспериментальном антигенном воздействии и его коррекция холинергическими препаратами //Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. 4 Всес. съезда патофизиол.-Кишинев., 3-6 окт.-1989. Т-1.-М.-1989.-С. 294.
31. Тер-Аветисянц И.А. Влияние гентамицина на количество иммунных Т- и В-лимфоцитов в лимфоидных органах кролика //Биол. журн. Армении.-1990.-N 2.-С. 107-111.
32. Утешев Б.С. О некоторых методологических вопросах скрининга иммуотропных средств //Фармакол. и токсикол.-1984.-N 3.-С. 5-13.
33. Фролов Б.А., Филиппов В.К., Меерсон Ф.З. Активирующее влияние стрессорного воздействия на формирование гиперчувствительности замедленного типа у мышей //Иммунология.-1985.-N. 2.-С. 39-41.
34. Чейдо М.А., Идова Г.В., Папсуева О.С. Пептидная модуляция иммунных реакций //Эксперим. и клин. фармакол.-1993.-N 1.-С. 51.
35. Чернобровкина Л.В., Кравчук Г.П., Терещенко А.А., Выхованюк И.В. Иммуно-супрессивное действие пропранолона (анаприлина) //Докл. АН УССР. В.-1989.-N 5.-С. 82-83.
36. Almawi W.Y., Lipman M.L., Stevens A.C. et al. Abrogation of glucocorticosteroid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN-g //J. Immunol.-1991.-Vol. 146, N 10.-P. 3523-3527.
37. Amigorena S., Choquet D., Teillaud J.-L. et al. Ion channels and B cell mitogenesis //Mol. Immunol.-1990.-Vol. 27, N 12.-P.1259-1268.
38. Arvilommi H., Vuori M., Salmi A. Sulphamethoxazole-trimethoprim effect on antibody response in man //Chemotherapy.-1976.-Vol. 22.-P. 37-38.
39. Audus K.L., Gordon M.A. Tricyclic antidepressant effects on the murine lymphocyte mitogen response //J. Immunopharm.-1982.-Vol. 4.-P. 13-15.

40. Back O., Liden S. Rifampicin-induced suppression of contact sensitization to DNCB in guinea-pigs //Int. Arch. Allergy-1974.-Vol. 47.-P. 451-452.
41. Bassil., Di Berardinol., Arioli V. et al. Conditions for immunosuppression with rifampicin //J.Infect Dis.-1973. -Vol. 128.-P. 736-738.
42. Bassi L., Bolzoni G. Immunosuppression dy rifammycins //The influence of antibiotics on the host-harasite relationship.-Sprinder Verlad.-Berlin.-1982.-P. 12.
43. Baumann G., Borel J.-F. Mecanismes moleculaires de l'action des agents immunosupresseurs //M/S: Med. sci.-1992.-Vol. 8, N 4.-P. 366-371.
44. Bellahsene A., Forsgren A. Effect of doxycycline on immune response in mise //Infec. and Immun.-1985.-Vol. 48, N 2.-P. 556-559.
45. Belsheim J., Gnarp H., Persson S. Tetracyclines and host defense mechanisms. Interference with leukocyte chemotaxis //Scand. J. Infect Dis.-1979.-Vol. 11.-P. 287-290.
46. Belsheim J.A., Gnazpe G.H. Antibiotics and granulocytes. Direct and indirect effects on granulocyte chemotaxis //Acta Path Microbiol. Scand.-1981.-Vol. 89.-P. 217-220.
47. Bessler H., Weizman R., Gavish M. et al. Immunomodulatory effect of peripheral benzodiazepine receptor ligands on human mononuclear cells //J. Neuroimmunol.-1992.-Vol. 38, N 1-2.-P 19-26.
48. Brohee D., Kennes B., Neve P. Sheep-erythrocyte-capping by human T-lymphocytes. Pharmacological inhibition by phenothiazine drugs //Int. J. Immunopharmacol.-1985.-Vol. 7, N. 5.-P. 739-746.
49. Chaperon E.A. Suppression of lymphocytes by cephalosporins //The influence of antibiotics on host-parasite relationship.-Springer Verlag.-Berlin.-1982.-P. 22-24.
50. Chauvelot-Moachon L., Levy F., Delers F. et al. Phenobarbital-induced modifications of inflammatory reaction in DA rats: Pap. Pharmacol. Congr. Lausanne, 23-26 March, 1988 //Fundam. and Clin. Pharmacol.-1989.-Vol. 3, N 2.-P.144.
51. Claman H.N. Corticosteroids and lymphoid cells //New Eugl. J. of Medicine.-1972.-Vol. 287, N 8.-P. 388-397.
52. Conrotto L., Massari F., Jirillo E., Covelli V. BDZ and immune system //Ital. J. Neurol. Sci.-1991.-Vol. 12, N 5, Suppl.-N 12.-P. 102.
53. Cooper D.K.C., Novitzky D., Lanza R.P. et al. Immunosuppression in the baboon cardias allograft model: effects of splenectomy, bolus methyl-prednisolone, propranolol, high-dose azathioprine, cyclophosphamide, and a niridazole metabolite //Transplantation.-1984.-Vol. 38, N 3.-P. 299-301.
54. Cullen B.F., Chretien P.B., Leventhal B.G. The effect of lignocaine on PHA stimulated human lymphocyte transformation //Brit. J. Anaesth.-1972.-Vol. 44, P. 1247-1248.
55. Damert G.J., Sohule P.G. Effect of chloramphenicol on in vitro function of lymphocytes //J. Infect Dis.-1979.-Vol. 139.-P. 220-223.
56. Descotes G., Mazue G, Richer P. Drug immunotoxicological approaches with some selected medical product //Toxicol letters.-1982.-Vol. 13.-P. 129-135.
57. Descotes J., Tedone R., Evreux J.C.I. Suppression of humoral and cellular immunity in normal mice by diazepam //Immunol. Letters.-1982.-Vol. 5.-P. 41-45.
58. Descotes J. Immunotoxicology of druds and chemicals.-Amsterdam.-N.Y.-Oxford: Elsevier.-1986.-P. 35-227.
59. Donahoe R. M., Madden J.J. Hollingsworth F. et al. Morphine depression of T cell E-rosetting definition of the process //Fed. Proc.-1985.-Vol. 44, N 1.-Ptl.-P 95-99.
60. Durant S. In vivo effects of catecholamines and glucocorticoids on mouse thymic cAMP content and thymolysis //Cell. Immunol.-1986.-Vol. 102, N 1.-P. 136-143.
61. Fahri A., Lamensans A. Contribution al'etude de l'action des antibiotiques sur l'immunité. Action du chloramphenicol sur la phoduction d'anticorps vis-a-vis d'un antigene soluble //Acad. Sci Paris.-1955.-Vol. 242.-P. 1894-1897.

62. Formeister J.F., Mc Dermott R.R., Wickline D. et al. Alteration of lymphocyte function due to anaesthesia in vivo and in vivo suppression of mitogen - induced blastogenesis by sodium pentobarbital //Surgery.-1980-Vol. 87, P. 573-575.
63. Forsgren A., Gnazpe H. The effects of antibacterial agents on the association between bacteria and leucocytes //Scand. J. Infect Dis.-1982.-Vol. 33.-P. 115-117.
64. Frey F. Actions des glucocorticostéroïdes sur les fonctions lymphocytaires //Med. et malad. infec.-1985.-Vol. 15, N 5.-P. 194-199.
65. Garcia M.I., Alemany S. Acción de betaendorfina en la activación de linfocitos de ratón //Immunologia.-1991.-Vol. 10, Suppl.-N 1.-C. 16.
66. Gatti G., Cavallo R., Sartori M. L. et al. Cortisol at physiological concentrations and prostaglandin E2 are additive inhibitors of human natural killer cell activity //Immunopharmacology.-1986.-Vol. 11, N 2.-P. 119-128.
67. Gebran S. J., Romano E. L., Soyano A. Iron polymers impair the function and maturation of macrophages //Immunopharmacol. and Immunotoxicol.-1993.-Vol. 15, N 4.-P. 397-414.
68. Gillissen G. Nouveaux antibiotiques beta-lactames et réponse immunitaire //Med. Hyg.-1981.-Vol. 91.-P. 122-123.
69. Gillissen G. Non-specific influence of antibiotics on the course of infectious processes //Infection.-1982.-Vol. 10.-P. 128-129.
70. Gillissen G. Influence of cephalosporins on humoral immune response //The influence of antibiotics on the host-parasite relationship.-Springer Verlag, Berlin.-1982.-P. 6-9.
71. Goldfarb G., Belghiti J., Gautero H., Boivin P. In vitro effect of benzodiazepines on polymorphonuclear leukocyte oxidative activity //Anesthesiology.-1984.-Vol. 60.-P. 57-59.
72. Gnärpe H., Belsheim J., Blomqvist C. et al. The in vitro influence of ceftazidime on host defense mechanisms //J. Antimicrob. Chemother.-1984.-Vol. 13.-P. 369-371.
73. Grosjean P., Andary M., Clot J. Effets immunologiques du cefuroxime et de la ceftazidime //Immunol. med.-1990.-Vol. 7, N 2.-P. 84-89.
74. Ilfeld D., Feierman E., Kuperman O. et al. Effect of colchicine in T cell subsets of healthy volunteers //Immunology.-1984.-Vol. 53.-N 3.-P. 595-598.
75. Izumi T., Takeuchi M., Nagai S., Iwaki K. Immunosuppressive effects of antimicrobial drugs on the murine spleen PFC response to SRBS //Int. J. Immunopharm.-1980.-Vol. 2.-P. 235-237.
76. Jayappa H.G., Loken K.I. Effect of antimicrobial agents and corticosteroids on bovine polymorphonuclear leukocyte chemotaxis //Amer. J. Vet. Res.-1981.-Vol. 44.-P. 2155-2157.
77. Johnson A.G., Regal J. Immunofoxicity of immunotherapeutic agents //Springer-Semin. Immunopathol.-1985.-Vol. 8, N 4.-P. 347-359.
78. Kabelitz D. Immunsuppression //DWW: Dtsch. med. Wochenschr.-1992.-Bd. 118, N 47.-S. 1733-1734.
79. Kay J. E., Kromwel L., Doe S.E.A. Paramycin and FK-506 inhibit T lymphocyte activation by different mechanisms //Eur. Fed. Immunol. Soc. 10th Meet., Edinburgh., 10-12 Sept.-1990: Abstr.-Edinburgh.-1990.-P. 235.
80. Kobayashi M., Schmitt D. A., Utsunomiya. et al. Inhibition of burn-associated suppressor cell generation by glycyrrhizin through the induction of contrasuppressor T cells //Immunol. and Cell Biol.-1993.-Vol. 71, N 3.-P. 181-189.
81. Krizanac-Bengez L., Boranic M., Testa N. G., Marotti T. Effect of enkephalins on bone marrow cells //Biomed. et pharmacother.-1992.-Vol. 46, N 8.-P. 367-373.
82. Kumar A., Oaks M.K., Kelly K.J. The effect of cimetidine on lymphocyte subpopulations in vivo in experimental mice //Compar. Immunol., Microbiol. and Infect. Diseases.-1992.-Vol. 15, N 2.-P. 97-101.

83. Kut J.L., Young R.I., Crayton J.W., et al. Regulation of murine T-lymphocyte function by spleen cell-derived and exogenous serotonin //Immunopharmacol. and Immunotoxicol.-1992.-Vol. 14, N 4.-P. 783-796.
84. Kvarstein B., Stormorken H. Influence of acetylsalicylic acid, butazolidin, colchicin, hydrocortisone, chlorpromazine and imipramine on the phagocytosis of polystyrene latex particles by human leukocytes //Biochen. Pharmacol.-1971.-Vol. 20.-P. 119-121.
85. Kwapiszewski W., Sokofowska-Muszynska M., Iliaszenko J. et al. Synthesis of L-cysteine derivatives of immunotropic activity //Arch. immunol. et ther. exp.-1989.-Vol. 37, N 1-2.-P. 29-35.
86. Lagasi H. Effects des antibiotiques sur la phagocytose par les polynucleaires //Rev. med. Bruxelles.-1984.-Vol. 5, N 10.- 692-694.
87. Laing L.P., Boegman R.J., Roder J.C. The inhibitori effect of phenothiazines on NK-mediated cytotoxicity of tumor cells // Immunopharmacol.-1984.-Vol. 8, N 1.-P. 1-12.
88. Lehrer R.I. Inhibition by sulphonamides of the candidacidal activity of human neutrophils //J. Clin Invest.-1971.-Vol. 50.-P. 2498-2500.
89. Lenfant M., Zavala F., Haumont J., Potier P. Presence d'un site de fixation de "type peripherique" des benzodiazepines sur le macrophage; son role eventuel dans l'immunomodulation //C. r. Acad. sci.-1985., ser. 3.-Vol 300, N 8.- 309-311, 313-314.
90. Lorian V., Atkinson B. Killing of oxacillin-exposed staphylococci in human polymorphonuclear leukocytes //Antimicrob. Agents Chemother.-1980.-Vol. 18.-P. 807-810.
91. Ludany G., Vajda G., Doklen A., Boknam L. Die Wirkung des chlorpromazins auf die phagozytose der zeukozyten //Schweiz. Med. Wochen.-1956.-Vol. 86.-P. 1075-1076.
92. Marshall M.E., Phillips B., Riley L. K. et al. Effects of theophylline on human natural killer cells //Immunopharmacol. and Immunotoxicol.-1989.-Vol. 11, N 1.-P. 1-16.
93. Maslinski W. Cholinergic receptors of lymphocytes //Brain, Behav., and Immun.-1989.-Vol. 3, N 1.-P. 1-14.
94. McDonald P.J., Wetherall B.L., Pruell H. Postantibiotic leucocyte eengancement. Increased susceptibility of bacteria hretreated with antibiotics to activity of leukocytes //Rev. Infect. Dis.-1981.-Vol. 3.-P. 38-40.
95. Menard L., Rola-Pleszczynski M. Nicotine induced T-suppressor cells: modulation by the nicotinic antagonist D-tubocurarine and myasthenic setur //Clin. Immunol. and Immunopathol.-1987.-Vol. 44, N 1.-P. 107-113.
96. Maurer T., Weirich E.G., Hess R. The optimization test in the guinea-pig in relation to other predictive sensitization methods //Toxicology.-1980.-Vol. 15, P. 163-166.
97. Munoz J., Geister R. Inhibition of phagocytosis by Aureomycin //Proc. Soc. Exp. Biol. Med.-1950.-Vol. 75, P. 367-369.
98. Nahas G.G., Desoize B., Leger C. Effects of psychotropic drugs on DNA synthesis in cultured lymphocytes //Proc. Soc. Exp. Biol. Med.-1979.-Vol. 160, P. 344-347.
99. Navia M.A., Peattie Debra A. Structure-based drug design: Applications in immunopharmacology and immunosuppression //Immunoparasitol. Today.-1993.-Vol. 14, N 6.-P. 296-302.
100. Ohnichi H., Kosuzume H., Inaba H. Effects of Ac-1370, a new semisynthetic cephalosporin on phagocytic functions //Antimicrob. Agents Chemother.-1983.-Vol. 23.- P. 874-876.
101. Oleske J.M., De la Cruz A., Ahdieh H. et al. Effects of antibiotics on polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence and chemotaxis //J. Antimicrob. Chemother.-1983.-Vol. 12, P. 35-37.
102. Petit J.C., Daguet G.L. Enhanced killing of Pseudomonas aeruginosa by human polymorphonuclear leukocytes in presence of subinhibitory concentration of carbenicillin and ticarcillin //Biomedicine.-1981.-Vol. 34, P. 29-31.

103. Poppo F., Adami G.F., Corsini G. et al. Effect of a single oral dose of phenobarbitone on lymphocyte blastogenesis response in man //Brit. J. Anaesth.-Vol. 52, P. 1205-1207.
104. Portoles A., Ojeda G., Portoles M.P., Rojo J.M. Effects of several neuroleptic compounds on the blastogenic response of spleen cells from mice //Int. J. Tiss Reac.-1982.-Vol. 4, P. 133-135.
105. Pulverer G., Ko H. L., Beuth J. Antibiotica-Darmflora und immunitat //FAC: Fortschr. antimicrob und antineoplast. Chemother.-1992.-Vol. 11, N 1.-S. 17-24.
106. Quesada J. M., Solana R., Serrano L. et al. Immunologic effects of vitamin D //N. Engl. J. Med.-1989.-Vol. 321, N 12.-P. 833-834.
107. Ryffel B., Foxwell B.J., Borel J.F. Mechanism of immunosuppressive action of cyclosporin //Nauhyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.-1988.-Vol. 338, Suppl.-P. 13.
108. Sacerdote P. Nuovi impieghi dei FANS //Algologia.-1992.-Vol. 11, N. 1.- 29-30.
109. Schiesinger M., Bekesi J.G. Inhibition of human natural killer activity by 2-deoxy-D-glucose and other sugars //J. Clin. and Lab. Immunol.-1984.-Vol. 15, N 1.-P. 19-26.
110. Schleuning M.J., Duggan A., Reem G.H. Inhibition by chlorpromazine of lymphokine-specific mRNA expression in human thymocytes //Eur. J. Immunol.-1989.-Vol. 19, N 8.-P. 1491-1496.
111. Sen P., Chakravarty A. K., Kohli J. Effects of some imidazoles on cellular immune responses. An experimental study //Indian J. Exp. Biol.-1991.-Vol. 29, N 9.-P. 867-869.
112. Seklecki M. M., Quintiliani R., Maderaro E. G. Aminoglycoside antibiotics moderately impair granulocyte function //Antimicrob. Agents Chemother.-1978.-Vol. 13, P. 552-554.
113. Singh A.B., Hiehle K., Casale P. et al. Modulation of murine in vitro immune response by verapamil //Immunopharmacology.-1990.-Vol. 20, N 3.-P. 165-174.
114. Steele T.A., Brahmi Z. Chlorpromazine inhibits human natural killer cell activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity //Biochem. and Biophys. Res. Commun.-1988.-Vol. 155, N. 2.-P. 597-602.
115. Skopinska-Rozewska E., Nowaczyk M., Lao M., Gorski A.J. The effect of ampicillin on the expression of Fc - IgG receptors on human peripheral blood lymphocytes //Biomedicine.-1981.-Vol. 35.-P. 41-43.
116. Solarz M. 1,25-Dihydroksywitamina D₃: nowy hormon immunomodulacyjny? //Prz. lek.-1986.-Vol. 43, N 12.-P. 768-769.
117. Soyano A., Chinea M., Romano E.L. The effect of desferrioxamine on the proliferative response of rat lymphocytes stimulated with various mitogens in vitro //Immunopharmacology.-1984.-Vol. 8, N 3-4.-P. 163-169.
118. Stevens K.M. The effect of antibiotics upon the immune response //J. Immunol.-1953.-Vol. 71, P. 119-122.
119. Tarnvik A., Ansehn S. Effect of amphotericin and clotrimazole on lymphocyte stimulation //Antimicrob Agents. Chemother.-1974.-Vol. 6, P. 529-531.
120. Taupin V., Jayais P., Descamps-Latscha B. et al. Benzodiazepine anesthesia in humans modulates the interleukin-1b, tumor necrosis factor- α and interleukin-6 responses of blood monocytes //J. Neuroimmunol.-1991.-Vol. 35, P. 13-19.
121. Thong Y.H., Ferrante A. Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferations by tetracycline analogues //Clin. Exp. Immunol.-1979.-Vol. 35, P. 443-446.
122. Tubaro E., Borelli G., Croce C. et al. Effect of morphine on resistance to infection //J. Infect. Dis.-Vol. 148, P. 656-658.
123. Van Ronsburg C.E.J., Gatner E.M.S., Imkamp F.M.J.H., Anderson R. Effects of clofazimine alone or combined with dapsone on neutrophil and lymphocyte functions in

normal individuals and patients with lepromatous leprosy //Antimicrob Agents Chemother.-1982.-Vol. 21, P. 693-695.

124. Van Ronsburg C.E.J., Anderson R., Joone G. et al. The effects of ketoconazole on cellular and humoral immune functions //J. Antimicrob Chemother.-1983.-Vol. 11, P. 49-51.

125. Welch W.D., Davis D.T., Thrupp L.D. Effects of antimicrobial agents on human polymorphonuclear leukocyte microbicidal function //Antimicrob. Agents Chtmother.-1981.-Vol. 20, P. 15-17.

126. Williams W.R., Davidson L.A.G. Effect of therapeutic drugs on lymphocyte transformation //Br. J. Clin. Pharmacol.-1983.-Vol. 15, P. 83-85.

127. Williamson S.A., Knight R.A., Lightman S.L., Hobbs J.R. Effects of beta endorphin on specific immune responses in man //Immunology.-1988.-Vol. 65, N 1.-P. 47-51.

128. Woods G.M., Griffiths D. Reduction of human natura killer cell activity by anaesthetic gases //Austral. and N.Z.J. Med.-1985.-Vol.15.- 78-86.

Глава 10

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Наряду с подробным освещением в литературе иммуностимулирующих свойств продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, растений и животных [1,6,18,23,26], пептидных эндогенных соединений [2,17,29,37,43], холинергических и адренергических веществ эндогенного и экзогенного происхождения [23], витаминов [9,27,46,48], синтетических стимуляторов иммунитета [30], практически отсутствуют обобщенные сведения о фармакологических препаратах, обладающих наряду с различными биологически активными свойствами иммуностимулирующими эффектами, которые можно рассматривать, как побочные.

В настоящее время опубликованы результаты многочисленных исследований, посвященных изучению влияния на систему иммунитета нейротропных веществ. Многие из них обладают в зависимости от дозы и способа применения либо иммуносупрессивными, либо иммуностимулирующими эффектами. В данной главе основное внимание будет уделено рассмотрению стимулирующих эффектов лекарственных средств в отношении показателей неспецифической резистентности организма и системы иммунитета. Представляют интерес иммунотропные эффекты производных бензодиазепина. Установлено, что данные соединения увеличивают синтез антител при относительно малых дозах и подавляют антителообразование при больших [14], повышают хемотаксис моноцитов [61], стимулируют функцию макрофагов [60] и пролиферацию клеток тимуса [28], вызывают активацию Т-звена иммунитета в малых дозах и угнетают в больших [14], усиливают хемотаксис человеческих лимфоцитов и выработку Т-зависимых антител у крыс [47]. Описаны данные, свидетельствующие о том, что бензодиазепины (мидазолам) при введении человеку изменяют способность моноцитов синтезировать ключевые медиаторы воспалительного ответа - интерлейкина 1 β , α -фактора некроза опухоли и интерлейкина-6 [63]. Обнаружен иммунопротективный эффект при стрессе у феназепама [28], диазепама [64], мебикара [42], амизила и триоксазина [28].

В опытах на мышах и крысах установлено, что феназепам в дозах 1-5 мг/кг повышает тимусзависимый гуморальный иммунный ответ, в дозе 2,5 мг/кг препарат увеличивает антителообразование к тимуснезависимому Vi-антигену [16]. Феназепам (2,5 мг/кг) увеличивает способность макрофагов к индукции гуморального иммунного ответа и антителозависимую клеточную цитотоксичность, устраняет постинтоксикационное иммунодефицитное состояние [14]. Феназепам и М-холиномиметик ацеклидин при совместном применении оказывает потенцирующее действие на иммунный ответ к брюшнотифозному О-антигену [16]. Повышение иммунного ответа при действии бензодиазепинов обусловлено следующими основными механизмами: модуляцией иммунного ответа вследствие действия на центральную нервную систему-ЦНС [57]; снижением высоких концентраций в крови гормонов надпочечников, способных оказывать иммуносупрессивный эффект; реализацией механизма активации L3T4-хелперов в костном мозге через гипофиз вследствие стимуляции ГАМК-ергической системы [12], изменение активности серотонинергической и доф-аминергической систем [19]; действием на бензодиазепиновые рецепторы лимфоцитов (вероятно, на бензодиазепин-ГАМК-хлор-ионофорный комплекс), в результате чего изменяется проницаемость для ионов хлора. Это ведет к изменению разности потенциалов на наружной и внутренней мембране лимфоидной клетки и другим эффектам, изменяющим ее функцию.

В наших исследованиях (табл. 10.1.) показано, что феназепам в дозе 2,5 мг/кг способен увеличивать в 2,1 раза АЗКЦ, антителообразование у мышей СВА, а также существенно повышать способность макрофагов к индукции гуморального иммунного ответа через 8 сут после их переноса сингенным реципиентам. Полученные данные свидетельствуют также о возможности путем применения феназепама после интоксикации, вызывающей иммунодефицитное состояние, устранять нарушения основных гуморальных и клеточных иммунных реакций. Кроме того, феназепам в дозе 2,5 мг/кг после интоксикации в 2,2 раза увеличивает АЗКЦ по сравнению с контрольными значениями. Установленные факты подтверждают способность феназепама усиливать функцию макрофагов по переработке и представлению антигена Т-клетками, кроме того, иммуностимулирующее действие феназепама может быть связано с его индуцирующим эффектом на активность цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ иммуноцитов.

Таблица 10.1.

**ВЛИЯНИЕ ФЕНАЗЕПАМА (2,5 МГ/КГ) НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ
ИММУНИТЕТА НА ФОНЕ ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ**

УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕН ТА	ЧИСЛО АОК НА 10 ⁶ СПЛЕНОЦ И- ТОВ МЫШЕЙ ЛИНИИ СВА	ТИТР VI- АНТИТЕЛ У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР	АЗКЦ У МЫШЕЙ ЛИНИИ СВА, %	ПОКАЗАТЕЛЬ СПОСОБНОСТИ МАКРОФАГОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР К ИНДУКЦИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА, ТИТР АНТИТЕЛ К ЭБ	
				1	2
КОНТРОЛЬ	590±120	3,4±0,2	8,4±0,7	2,1±0,1	1,8±0,2
ПОСТИНТОКСИКА- ЦИОННЫЙ ИММУ- НОДЕФИЦИТ	(6) 293±85*	(9) 2,4±0,2	(41) 2,8±1,1	(6) 1,6±0,2	(6) 1,1±0,1
ФЕНАЗЕПАМ	(6) 1210±265	(9) 5,2±0,3	(15) 17,9±1,7	(6) 2,2±0,2	(6) 2,7±0,3
ИММУНОДЕФИ- ЦИТ +ФЕНАЗЕПАМ	(6) 775±205	(6) 2,7±0,3	(8) 18,4±3,8	(6) 1,9±0,1	(6) 2,2±0,4
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)

Примечание: Гуморальные иммунные реакции и АЗКЦ оценивали через 5 сут после иммунизации. В графах 1 и 2 - значения показателя соответственно через 5 и 8 сут.

Действие нейролептиков на иммунный ответ неоднозначно. Следует отметить иммуностимулирующие эффекты производных фенотиазина, заключающиеся в активации синтеза антител и интерферона [28]. Среди нейролептиков нефенотиазинового происхождения повышает функциональную активность лимфоцитов и угнетает аутоиммунные реакции галоперидол [38], стимулирует антителообразование карбидан [28]. Антидепрессанты, наряду с иммуносупрессирующими эффектами, вызывают иммуностимуляцию (производные гидразина, ипразид) [32], активируют гуморальный ответ и гиперчувствительность

замедленного типа - ГЗТ (азафен, имизин, амитриптилин, пи-разидол, инказан) [23,28]. Соли лития стимулируют клеточный иммунитет [29], активируют продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2 [28].

Стимуляторы ЦНС (аналептики, ноотропы, актопротекторы) обладают выраженными иммуностимулирующими эффектами. При этом иммуностимулирующие свойства установлены у этимизола [8], бемитила [33], пираретама [22]. Рибоксин вызывает слабо выраженный иммуностимулирующий и актопро-текторный эффекты при выполнении физической нагрузки. В сочетании с глюкозой и бенфотиамином милдронат нормализует иммунологическую реактивность у животных, сниженную в результате физической нагрузки [24]. Изменение молекулы пираретама приводит к изменению его иммуностимулирующих свойств: больший иммунодепрессивный эффект фенилпирролидона сопровождается и более выраженной депримирующей центральной активностью. В то же время стимулирующий ЦНС аналог пираретама повышает анти-телообразование [32]. Стимуляцию клеточного иммунитета вызывают сид-нофен и сиднокарб [10,28]. Повышение фагоцитоза и антителогенеза обуславливает фенамин. Стресспротективное действие на белковый обмен в лимфоцитах оказывает фенотетал [51]. Квинпирол (агонист D-2 допаминовых рецепторов) стимулирует синтез IgM-ПОК и IgG-ПОК [39]. Апоморфин способен приводить к нормализации иммунного ответа у старых стрессированных мышей [13].

Среди большой группы азолов иммуностимулирующим действием, помимо общеизвестного свойства левамизола, обладают имидазол, дибазол, оксамизол. Для многих соединений характерна стимуляция неспецифической резистентности и активности фагоцитов. Предполагается, что иммуномодулирующие свойства азолов во многом связаны с их влиянием на функции регуляторных Т-клеток, в частности Т-супрессоров [36].

Представляет интерес рассмотрение иммуностимулирующих свойств противовоспалительных средств. Пироксикам способен угнетать синтез простагландинов, что приводит к восстановлению супрессорной активности Т-лимфоцитов и вторичной нормализации гуморального иммунитета [44]. Показано, что пироксикам и индометацин повышают, а салицилаты снижают вязкость мембран нейтрофилов. Различное влияние противовоспалительных препаратов на нейтрофилы не объясняется их общей способностью снижать связывание лигандов, а в большей степени обусловлено пострецепторными сигнальными процессами, зависящими от жидкостных свойств мембран [44,45]. В опытах на мышах пироксикам и мефенаминат натрия угнетали функциональную активность макрофагов в реакциях их спонтанной и индуцированной антигеном миграции. При этом пироксикам не влиял, а мефенаминат натрия стимулировал Т-супрессоры гуморального, но не клеточного звена иммунного ответа в опытах с сингенным переносом [7]. Введение пироксикама мышам в дозе 5 мг/кг в день в течение 3 сут приводило к стимуляции пролиферации лимфоцитов периферической крови, селезенки и тимуса, а также к увеличению секреции ИЛ-1 мононуклеарными фагоцитами [54]. При изучении иммуностимулирующих свойств азапропазола у 12 исследуемых лиц установлено, что данный препарат при внутривенном введении в дозе 1800 мг увеличивал как миграцию (по активности миелопероксидазы в кожных волдырях), так и их функциональную активность (йоднитротетразоловый метод) [52]. В 1971 г. было показано, что все нестероидные противовоспалительные агенты являются потенциальными ингибиторами продукции простагландинов. Блокируя простагландин E₂, эти препараты способны стимулировать клеточный иммунитет [51]. Имеются данные, свидетельствующие о способности данных препаратов, в частности, брукана, ингибировать иммунный ответ [40].

Из группы спазмолитиков, ингибирующих фосфодиэстеразу и вызывающих накопление в клетках цАМФ, у теофиллина и пентоксифиллина обнаружены выраженные иммуностимулирующие свойства.

Теофиллин в экспериментах на животных повышал формирование АОК в селезенке мышей после иммунизации эритроцитами барана [15,35]. В то же время существуют основания считать, что ингибиторы фосфодиэстеразы способны снижать естественную и антителозависимую клеточную цитотоксичность [49]. Показано, что пентоксифиллин оказывает разносторонний эффект на функции лейкоцитов периферической крови человека в зависимости от концентраций. В больших концентрациях данный препарат проявляет ингибирующее действие в отношении миграционных, бактерицидных и фагоцитарных функций лейкоцитов (0,1-10 мг/мл). В концентрациях 0,01-0,1 мг/мл пентоксифиллин стимулировал миграцию лейкоцитов и их бактерицидную активность, а в низких (0,001-0,01 мг/мл) - кроме того, отмечена способность пентоксифиллина стимулировать окислительный метаболизм лейкоцитов [56].

В настоящее время интерес исследователей привлекают иммуотропные свойства различных аминокислот. В определенной степени это связано с появлением в последнее время большого числа лекарственных веществ, основными компонентами которых являются аминокислоты. В опытах на мышах показано, что глутаминовая, аспарагиновая кислоты, треонин, валин стимулируют антителогенез и фагоцитоз. Лизин, пролин, тирозин и лейцин не изменяют гуморальный иммунный ответ, но повышают фагоцитоз, а аргинин угнетает антителогенез, но увеличивает фагоцитарную активность нейтрофилов. Авторы считают, что существуют две системы регуляции иммуногенеза: древняя - аминокислоты, и сформировавшаяся на более позднем этапе эволюции - пептиды [4]. Установлено, что механизм иммуотропного действия аспарагиновой кислоты связан с активацией цАМФ, стимуляцией синтеза ДНК, что приводит к увеличению продукции иммунокомпетентных клеток в тимусе, повышению функции лимфоцитов [3].

Синтетические низкомолекулярные пептиды (тафтсин, его аналог ригин, вещество Р, трипептид SKE) обладают иммуностимулирующей активностью. Характерная особенность данных пептидов - наличие в их химических структурах основных аминокислот (аргинина и лизина), а также таких, как тирозин, фенилаланин, определяющих специфичность действия иммуно-стимуляторов [40]. Левамин и церебролизин (смеси иммуноактивных и неактивных аминокислот) при пероральном введении животным (2-10 мкг на животное) усиливают тимусзависимый иммунный ответ [5].

Весьма перспективны как иммуномодуляторы блокаторы кальциевых каналов. Так, установлено, что производные бензотиазепина способны защищать иммунокомпетентные клетки, в частности лимфоциты. Предполагается использовать бензотиазепины, в частности дилтиазем, для защиты лимфоцитов, особенно при лечении СПИД, при применении иммуно-супрессивных средств и т.п. Эффективность бензотиазепинов доказана *in vivo* на крысах, а также *in vitro* на лимфоцитах человека [65]. Иммуностимулирующие свойства обнаружены у селена и соединений серы. У лиц, получавших в течение 5-6 дней ежедневно по 100 мкг селена в виде селената натрия, возрастали уровни IgG и IgA, увеличивался также уровень Т-лимфоцитов-супрессоров [53]. Тиосульфаты и тиосульфаты в опытах на мышах обладали противовирусным действием вследствие повышения неспецифической резистентности организма [25]. Иммуностимулирующих свойств ожидают от новых производных L-цистеина [59]. Доказано, что цистеин подобно лимфо- и цитокинам является регулятором функций лимфоцитов [50], стимулирует образование в макрофагах и лейкоцитах противомикробных окислительных веществ [55]. На модели мышинного сепсиса тиоцианат натрия в дозах 64 и 256 мг/кг в день снижал летальность животных вследствие иммуностимулирующего действия [58]. Установлено, что тиосульфат натрия и унитиол оказывают противоаллергическое действие [41].

Среди производных аденина и гуанина выявлены два стимулятора иммунитета, усиливающие антителообразование к различным антигенам, реакцию ГЗТ, бласттрансформацию. Препараты резко активировали функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, существенно усиливали резистентность организма к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям. В сочетании с антибиотиками отмечено синергидное действие. Авторы считают, что выраженность и направленность действия препаратов на иммунную систему зависит от природы основания и модифицирующего радикала [20].

Установлено, что диуретик буфенокс вследствие изменения концентрации натрия и калия (преимущественно натрия) в организме стимулирует синтез IgM и снижает реакцию ГЗТ [34]. Нитрозометилмочевина как в высокой, так и низкой дозах обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, вызывая в малой дозе активацию клеточного иммунитета у здоровых животных и опухоленосителей [31]. Циметидин увеличивает включение ³H-тимидина в спленоциты инфицированных крыс [62]. Противовирусные препараты, повышая синтез интерлейкинов, увеличивают образование цитотоксических Т-клеток [66]. Способность нуклеината натрия (натриевой соли дрожжевой РНК) стимулировать иммунный ответ хорошо документирована как данными экспериментальных исследований, так и результатами применения в клинике. Установлено, что из нуклеотидов, входящих в состав РНК, лишь пирими-диновые нуклеотиды - уридин-5'-монофосфат и цитидин-5'-монофосфат - стимулируют гуморальный иммунный ответ, тогда как аденозин-5'-моно-фосфат подавляет его, а действие гуанозин-5'-монофосфата выражено слабо и непостоянно. Точкой приложения нуклеината натрия и цитидин-5'-монофос-фата на лимфоидные клетки, участвующие в гуморальном иммунном ответе, являются Т-хелперы [21].

При изучении препаратов, индуцирующих Р-450-зависимые монооксигеназы, получены данные, свидетельствующие как об их иммуностимулирующих, так и иммуносупрессирующих свойствах. Из иммуностимуляторов наиболее выраженный эффект зарегистрирован у зиксорина, при пероральном действии которого активируется антителообразование и подавляется реакция ГЗТ у мышей в ответ на эритроциты барана. Иммуностимулирующее действие зиксорина определяется его стимули-рующим влиянием на синтез цитохрома Р-450 в клетках моноцитарно-фагоцитарной системы [11].

Следует отметить, что реализация иммуностимулирующего эффекта лекарственного средства зависит от его дозы, способа применения, состояния организма, назначения других препаратов и т.д.

Таким образом, анализ данных литературы показывает наличие иммуностимулирующих свойств у препаратов (в определенных дозах), применяющихся с различными целями: транквилизаторов, нейролептиков, стимуляторов ЦНС, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов группы азолов, спазмолитических веществ, аминокислот, соединений серы и селена, блокаторов кальциевых каналов и других соединений. Наличие в качестве побочных эффектов у фармакологических препаратов иммунотропных свойств необходимо учитывать при их клиническом применении. Кроме того, иммуностимулирующее действие рассмотренных соединений позволяет применять их по иному (новому) назначению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаскин В.С., Киселевский М.В., Абронина И.Ф. и др. Влияние экстракта клевера на пролиферацию лимфоцитов человека и мыши *in vitro* //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1992.-N 11.-С. 520-521.

2. Базарный В.В., Осипенко А.В. Сравнительная оценка действия миелопида и тактивина на костный мозг //Бюлл. эксперим. биол. и мед.-1993.-N 3.-С. 273-274.
3. Базарный В.В., Ястребов А.П. К механизму иммуотропного эффекта аспарагиновой кислоты //Бюл. эксперим. биол. и мед. -1990.-Т. 110, N 11. -С. 468-471.
4. Белокрылов Г.А., Попов Н.В., Молчанова О.А. и др. Неоднозначность действия пептидов и составляющих их аминокислот на антителообразование и фагоцитарную активность нейтрофилов у мышей //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1991.-N 1.-С. 53-55.
5. Белокрылов Г.А., Молчанов И.В. Левамин и церебролизин как иммуностимуляторы //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1991.-N 2.-С. 165-166.
6. Беспалов В.Г., Александров В.А., Давыдов В.В. и др. Подавление канцерогенеза молочной железы с помощью настойки из биомассы культуры ткани женьшеня //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1993.-N 1.-С. 59-61.
7. Болотская Н.В. Зависимость иммуномодулирующего эффекта от состояния иммунной системы //Оценка фармакол. активности хим. соед.: принципы и подходы: Всес. науч. конф., 15-19 нояб., 1989: Тез. докл. Ч. 1.-М., 1989.-С. 38.
8. Богданова М.А., Зубжицкий Ю.Н., Лосев Н.А. и др. О действии производного антифеина - этимизола на уровень антител в эксперименте //Иммунология.-1985, N 4.-С. 82-83.
9. Буюклинская О.В., Коростелев С.А., Сергеев А.В., Утешев Б.С. Влияние синтетического в-каротина на первичный иммунный ответ мышей линии СВА //Экспер. и клин. фармакол.-1993.-N 1.-С. 49-50.
10. Векслер И.Г. Сравнительное изучение влияния некоторых неспецифических стимуляторов на иммунный ответ организма //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1980.-N 7.-С. 64-67.
11. Вольский Н.Н., Цырлова И.Г., Козлов В.А. Селективное действие зиксорина, индуктора цитохрома Р-450, на гуморальный иммунный ответ и реакцию гиперчувствительности замедленного типа //Иммунология.-1985.-N 3.-С. 47-49.
12. Девойно Л.В., Идова Г.В., Белецкая И.О. Роль гипофиза в иммуномодулирующем влиянии ГАМК-ергической системы //Физиол. ж. СССР.-1990.-Т.76, N 6.-С. 808-812.
13. Девойно Л.В., Идова Г.В.,Чейдо М.А. Нормализация иммунного ответа у старых супрессированных мышей апоморфином // Бюл. эксперим. биол. и мед.-1993.-N 11.-С. 532-534.
14. Забродский П.Ф. Иммуотропные свойства феназепама //Фармакол.и токсикол.-1991.-N 2.-С. 59-61.
15. Забродский П.Ф. Стимуляция антителогенеза, К-клеток и функции макрофагов комбинированным применением активаторов циклических нуклеотидов и бензодиазепиновых рецепторов //Иммунология.-1991.-N 5.-С. 40-42.
16. Забродский П.Ф., Казаков В.Н. Влияние ацеклидина и феназепама на показатели гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма после иммунизации химической брюшнотифозной вакциной //Журн. микробиол.-1988.-N 2.-С. 32-36.
17. Земсков В.М. Неспецифические иммуностимуляторы //Успехи соврем.биол.-1991.-Т. 111, N 5.-С. 707-721.
18. Злищева Э.И., Кирилличева Г.Б., Шурыгин и др. Анализ иммуномодулирующего действия СК у мышей разных линий //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1993.-N 3.-С. 278-280.
19. Идова Г.В., Альперина Е.Л. Участие L3T4+ Т-хелперов костного мозга в иммуномодуляции при изменении активности нейромедиаторных систем //Ред. "Бюл. эксперим. биол. и мед.", статья депонирована в ВИНТИ 05.02.91, N 576-В.

20. Кашкин А.П., Рацино Е.В., Богданова Т.Я. и др. Иммуномодуляторы нуклеозидной природы //8-й Всес. симп. по целенаправл. изысканию лекарств. веществ, Рига, 24-26 янв., 1989: Тез. докл.- Рига, 1988.-С. 62-63.
21. Кочергина Н.И., Ярилин А.А., Земсков В.М., Микстайс У.Я. Анализ клеточных основ действия нуклеината натрия, пуринов и пиримидиновых нуклеотидов на гуморальный иммунный ответ //Иммунология.-1986.-N 5.-С. 34-37.
22. Кресюн В.И., Кравченко Л.С., Кадырова Л.Л. Профилактическое и терапевтическое применение парацетама при воспроизведенном инфаркте миокарда. //Фармакол. и токсикол.-1990.-Т. 53, N 2.-С. 29-31.
23. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета.-М: Медицина.-1985.-256 с.
24. Ласкова И.Л., Утешев Б.С. Иммуномодулирующее действие энергизирующих препаратов при физических нагрузках //Экспер. и клин. фармакол.-1995.-N 2.-С. 44-47.
25. Левин Я.А., Поздеев О.К., Швинк Н.А., Андреев С.В. и др. Противовирусная активность тиосульфатов и тиосульфонатов //Хим.-фармац. ж.-1991.-Т. 25, N 11.-С. 33-34.
26. Медведев А.Э., Фукс Б.Б., Бовин Н.В., Земляков А.Е. Изменение иммуномодуляторной активности новых производных мурамилдипептида *in vitro* // Бюл. эксперим. биол. и мед.-1992.-N 12. -С. 626-628.
27. Муфазалова Н.А., Богданова А.Ш., Рябчинсская Л.А., Алехин Е.К. Влияние комбинаций витаминов А и Е с иммуномодуляторами на первичный иммунный ответ // Тез. докл. I Съезд иммунологов России, Новосибирск, 23-25 июня, 1992.-Новосибирск,1992.-С. 320-321.
28. Невидимова Т.И. Иммунофармакологические аспекты терапии нервно-психических заболеваний //Итоги науки и техн. ВИНТИ. Сер. Иммунология.-1991.-Т. 28.-С. 150-200.
29. Новиков Д.К., Мельникова А.А., Гресь А.А. Влияние иммуномодуляторов различной природы на экспрессию маркеров Т-лимфоцитов *in vitro* //Иммунология.-1993.-N 1.-С.28-30.
30. Петров Р.В. Синтетические иммуномодуляторы.-М.: Наука, 1991.-199 с.
31. Потапов Ю.Н., Халеев Д.В., Крутова Т.В. Морфофункциональная оценка иммуно-модулирующего действия нитрозометилмочевины //Экспер. и клин. фармакол.-1995.-N 3.-С. 48-50.
32. Ратников В.И., Островская Р.У., Важенина З.П., Сполдинов А.П. Влияние производных парацетама на антителообразование //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1985.-N 11.-С. 578-581.
33. Ратникова Л.И. Динамика некоторых иммунологических показателей при лечении рецидивирующей рожи новым иммуномодулятором бемитилом //Журн. микробиол.-1991.-N 9.-С. 56-58.
34. Романова Т.В., Прокина В.В., Колесникова О.П. и др. Иммуномодулирующие свойства диуретика буфенокса //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1992.-N 10.-С. 387-389.
35. Рубцова Е.Р., Подымова Н.Г. Исследование иммунотропной активности ингибиторов и АМФ-фосфодиэстеразы кофеина и теофиллина //Фармакол. и токсикол.-1986.-N 3.-С. 74-77.
36. Сибиряк С.В., Строкин Ю.В., Садыков Р.Ф., Дианов В.М. Иммуотропная активность производных азолов и их конденсированных гетероциклических систем (обзор) //Хим.-фармац. ж.-1990.-Т. 24, N 11.-С. 19-24.
37. Сорокин А.М., Чекнев С.Б., Кузнецов В.П. Иммуномодулирующая активность отечественных медицинских природных препаратов интерферона //Иммунология.-1991.-N 1.-С. 17-20.

38. Тоомла О.Х. Влияние галоперидола на иммунную систему: Автореф. дис... канд.мед. наук.-Тарту.-1985.-25 с.
39. Чейдо М.А., Альперина Е.Л. Иммуностимулирующее влияние D-2 допаминовых рецепторов квинпиrolа //Бюл. эксперим. биол. и мед.-1990.-Т. 109, N 4.-С. 374-376.
40. Чейдо М.А., Идова Г.В., Папсуевич О.С. Участие низкомолекулярных пептидов и их аналогов в иммуномодуляции //Ин-т. физиол. СО АМН СССР.-Новосибирск, 1990.-12 с.-Деп. в ВИНТИ 27.07.9., N 4278-B90.
41. Четвериков Г.И., Смирнова В.В., Давыдова М.А. Влияние препаратов на развитие алергизации немедленного типа //Фармакол. и токсикол.-1991.-N 1.-С. 43-46.
42. Шайдаров М.З. Иммунофармакология некоторых психотропных средств: Автореф. дис... канд. мед. наук.-Челябинск.-1987.-15 с.
43. Ющук Н.Д., Змызгова А.В., Тугутова И.В. и др. Иммуномодулирующие свойства лейкинферона //Сов. мед.-1990.-N 7.-С. 11-14.
44. Яковлева Л.В., Билецка О.В. Иммунологические свойства пироксикама //Фармац. журн.-1991.-N 4.-С. 42-45.
45. Abramson S. B., Cherksey B. L., Weissmann G. Nonsteroidal antiinflammatory drugs exert differential effects on neutrophil functional and plasma membrane viscosity: Studies in human neutrophils and liposomes //Inflammation.-1990.-Vol. 14, N 1.-P. 11-30.
46. Bendich A. Antioxidant vitamins and their functions in immune responses //Antioxidant Nutrients and Immune Funct.: Proc. Agr. and Food Chem. Div. Amer. Chem. Div. Amer. Soc. Symp., Los Angeles, Calif., Spt. 29, 1988. -New York; London, 1990.-P. 35-55.
47. Conrotto L., Massari F., Jirillo E., Covelli V. BDZ and immune system //Ital.J.Neurol. Sci.-1991.-Vol.12, N 5, Suppl. N 12.-P. 102.
48. Favre-Berrone M., Lesourd B. Immunité et vitamines //Immunol. Med.-1989.-Vol.6, N 3.-P. 149-153.
49. Garoroy M.R., Strom T.B., Kaliner M., Carpenter C.B. Antibodudependent lymphocyte mediated cytotoxicity mechanism and modulation by cyclic nucleotides //Cell. Immunol.-1975.-Vol. 20, N 2.-P. 197-204.
50. Gmunder H., Eck H., Benninghoff B. et al. Macrophages regulate intracellular glutathione levels of lymphocytes. Evidence for an immunoregulatory role of cysteine //Cell Immunol.-1990.-Vol. 129, N 1.-P.32-46.
51. Goodwin J.S. Immunologic effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents //Med. Clin. N. Amer.-1985.-Vol.69, N 4. -P. 793-804.
52. Grandy S., Lahita R., Wloka M., et al. Azapropazone. Pharmacokinetics and effects on neutrophil function //Clin. Pharmacol. and Ther.-1991.-Vol. 49, N 2.-P. 1-67.
53. Harzfeld A., Kuklinski B., Kohler H., Leiblein S. Änderungen in immunstatus nach einer Selensupplementation bei gesunden Probanden //6th Int. Trace Elem. Symp., Leipzig.-1989.-Vol. 3.-Jena, 1989.-P. 915-921.
54. Haynes D.R., Wright P.F., Whitehouse M.W., Vernon-Roberts B. The cyclo-oxygenase inhibitor, Piroxicam, enhances cytokine-induced lymphocyte proliferation in vitro and in vivo //Immunol. and Cell Biol.-1990.-Vol. 68, N 4.-P. 225-230.
55. Hisadome M., Fukuda T., Terasawa M. Effect of cysteine enhylester hydrochloride (Cystanin) on host defense mechanism. V. Potentiation of nitroblue tetrazolium reduction and chemiluminescence in macrophages or leukocytes of mice or rats //Jap. J. Pharmacol.-1990.-Vol. 53, N 1.-P. 57-66.
56. Josaki K., Contrino J., Kristie J. et al. Pentoxifylline-induced modulation of human leukocyte function in vitro //Amer. J. Pathol.-1990.-Vol. 136, N 3.-P. 623-630.
57. Kerza-Kwiatecki A.P., Paterson P.Y. First International Neuroimmunomodulation (NIM) Workshop //Clin.Immunol. and Immunopathol.-1985.-Vol. 36, N 2. 239-242.

58. Kramer A., Weuffen W. Protektive Wirkung von Thiocyanat am Modell der septisch infizierten Maus //Zentrbl. Hyg. und Umweltmed.-1990.-Vol. 190, N 3.-P. 293-296.
59. Kwapiszewski W., Sokolowska-Muszynska M., Iliaszenko J. et al. Synthesis of L-cysteine derivatives of immunotropic activiti //Arch. Immunol. et Ther. Exp.-1989.-Vol. 37, N 1-2.-P. 29-35.
60. Lenfant M., Zavala F., Haumont J., Potier P. Presence d'un site de fixation de "ture peripherique" des benzodiazepines sur le macrophage; son role eventuel dans l'immunomodulation //C. r. Acad. sci.-1985, ser. 3.-Vol. 300, N 8.-P. 309-311, 313-314.
61. Ruff M.R., Pert C.B., Weber R.J. et al. Benzodiazepine receptormediated chemotaxis of human monocytes //Science.-1985.-Vol. 229, N 4717.-P. 1281-1283.
62. Sato M.N., Yamashiro-Kanashiro E.H., Tanji M.M. et al. T. cruzi. immunomodulatory effect of cimetidine on the proliferative responses of splenocytes from T. cruzi-infected rats //Rev.Inst. med. trop. Sao Paulo.-1991.-Vol.33,N 3. -P.187-192.
63. Taupin V., Jayais P., Descamps-Latscha B. et al. Benzodiazepine anesthesia in humans modulates the interleukin-1b, tumor necrosis factor-a and interleukin-6 responses of blood monocytes //J.Neuroimmunol.-1991.-Vol. 35.-P. 13-19.
64. Teshima H., Sogawa H. Emotional stress, behavior and immune function //Neurosci. Res.-1989.-Suppl. N 9.-P. 5.
65. Weiershausen U., Ganser V., Satzinger G. Verwendung von Benzothiazepin-Derivaten, insbesondere Diltiazem bei der Protektion von Lymphozyten //Codecke AG.-N P3705117.2; Заявка 3705117 ФРГ, МКИиА 61 К 31/55: Заявл. 18.02.87. Оpubл. 01.09.88.
66. Womble D., Helderman J.H. The impact of acimannan on the genaration and function of cytotoxic T-lymphocytes // Immunopharmacol. and Immunotoxicol.-1992.-Vol.14, N 1-3.-P. 63-77.

Глава 11

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ТОКСИКАНТАМИ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Данные о влиянии токсичных химических веществ (ТХВ) на систему иммунитета имеют как теоретическое значение, раскрывая неизвестные механизмы регуляции иммуногенеза, так и практическое, позволяя пересматривать предельно допустимые концентрации различных химических соединений, проводить целенаправленную коррекцию нарушений иммунного гомеостаза при острых и хронических интоксикациях. Известно, что в результате дисфункций системы иммунитета под влиянием ТХВ возникают многочисленные инфекционные, аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания [13].

Токсичные вещества оказывают разнонаправленное воздействие неодинаковой интенсивности на разные звенья иммунной системы [72]. Поэтому выделение группы токсикантов по их преимущественному действию на Т-, В-систему иммунитета, различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток и иммунные реакции весьма относительно. Следует принимать во внимание и то обстоятельство, что данные ряда авторов в отношении иммуотропных свойств ТХВ противоречивы. Тем не менее, для целенаправленного применения существующих в настоящее время иммуномодуляторов, для коррекции нарушений иммунного гомеостаза при острых и хронических интоксикациях классификация ТХВ по их действию на различные звенья иммунитета, популяции иммунокомпетентных клеток вполне оправдана. Наибольшего внимания заслуживает рассмотрение иммуотропных эффектов токсических соединений, широко используемых в промышленности и сельском хозяйстве и способных вызывать острые и хронические интоксикации.

11.1. Комбинированные нарушения функции Т- и В-систем иммунитета

К данной группе ТХВ относится большое число ксенобиотиков, нарушающих как гуморальные, так и клеточные иммунные реакции: хлорорганические пестициды и карбаматы [1,3,79], фосфорорганические соединения [3,11,12,86,93], диоксид азота и озон [4,6], полигалогенизированные ароматические углеводороды, в частности, диоксин [65,66,87], полихлорированные дифенилы [71] и другие соединения [81].

Механизмы одновременного поражения Т- и В-систем иммунитета могут быть связаны в основном с нарушением следующих процессов: дифференцировкой полипотентных стволовых кроветворных клеток; созревания клеток – предшественников Т- и В-лимфоцитов; распознавания иммуноцитами антигена, активации, пролиферации, дифференцировки и регуляции функции иммунокомпетентных клеток; миграции лимфоцитов из костного мозга и перераспределения их между органами иммунной системы; продукции лимфокинов Т-хелперами; цитотоксической функции Т-клеток и синтеза антител плазматическими клетками. Реализация этих механизмов обеспечивается антимиотическим действием ТХВ, инициацией перекисного окисления липидов мембран иммуноцитов, инактивацией энзимов, нарушением нейроэндокринной регуляции иммунологических процессов и другими эффектами.

Следует отметить, что для большинства ТХВ механизм нарушения иммунологической реактивности не исследован. В литературе описаны лишь

некоторые процессы, обуславливающие Т- и В-иммунодефицитные состояния. У диоксина нарушение функции В-лимфоцитов обусловлено преимущественно изменением их дифференцировки [90]. Снижение функции и содержания Т- и В-лимфоцитов в крови, антителообразующих клеток в селезенке, атрофию тимуса вызывает бензол [22], причем для данного соединения характерно поражение преимущественно Т-супрессоров [61] и отсутствие выраженного влияния на лимфоциты, содержащие эстеразу, к которым относятся Т-хелперы [72]. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), обладающие канцерогенным эффектом и присутствующие в атмосферном воздухе вследствие сжигания каменного угля, выделения выхлопных газов и других продуктов термической деструкции, снижают гуморальный и клеточный иммунный ответ вследствие действия их на нуклеиновый обмен, супрессии продукции макрофагами интерлейкина-1 и Т-хелперами интерлейкина-2. Иммунотоксичность многих полициклических ароматических углеводородов коррелирует с их способностью индуцировать синтез цитохром-Р-450 зависимых монооксигеназ в результате взаимодействия с Ah-рецепторами в цитозоле клеток [18]. Интересно отметить, что различные ПАУ могут оказывать отрицательное влияние либо одновременно на Т- и В-системы иммунитета и неспецифическую резистентность организма - НРО (3-метилхолантрен, 7, 12-диметилбензантрацен), либо только на гуморальные и клеточные иммунные реакции - бенз(а)пирен [66,80]. Нарушение функции Т-и В-клеток, приводящее к снижению антителопродукции, вызывает хлорид кадмия [53].

Наряду с нарушением гуморального иммунитета и функции Т-клеток диоксин, метилизоцианат, озон, полихлорированные дифенилы, хлорорганические и другие пестициды вызывают в эксперименте супрессию формирования гиперчувствительности замедленного типа-ГЗТ [41,43,46,52,54,79].

11.2. Изменение функции Т-лимфоцитов

Нарушение функции системы иммунитета, связанное с поражением Т-клеток, возможно вследствие нарушения химическими соединениями миграции лимфоцитов в тимус и последующей их дифференцировки. Активацию Т-клеток ТХВ способны нарушать путем супрессии синтеза ИЛ-2 антиген-презентирующими клетками. Функция цитотоксических Т-лимфоцитов может быть нарушена токсикантами в результате блокирования синтеза рецепторов, распознающих антиген в комплексе с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса I.

В опытах *in vitro* показано действие меди на пролиферацию Т-клеток, причем установлено, что при концентрации сульфата меди 10^{-3} М происходит ее подавление, а снижение содержания ионов данного металла до 10^{-5} М усиливает исследованную реакцию [64]. Выявлено снижение содержания Т-лимфоцитов в крови людей, подвергшихся действию ароматических углеводородов [68] и метилизоцианата [74]. Избирательно поражаются Т-хелперы при остром отравлении полихлорированными дибензфуранами [51]. Новый гербицид толуин при подостром действии на морских свинок уменьшает в 2 раза число Т-лимфоцитов в крови и снижает их функцию в 1,3 раза без существенного изменения содержания и функции В-лимфоцитов [24]. В опытах на мышах установлено, что соли никеля также поражают преимущественно Т-клеточноопосредованные реакции [76]. Выраженное снижение Т-лимфоцитов в крови крыс Wistar вызывает гербицид симазан [4]. Гексахлорбензол у крыс поражает преимущественно зависимое от Т-клеток звено иммунной системы [88].

11.3. Супрессия ТХВ В-системы иммунитета

Наиболее обширна группа химических агентов, вызывающих супрессию гуморального иммунного ответа, который зависит от процессов миграции, активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, функции макро-фагов, Т-хелперов и В-клеток. Таким образом, ТХВ способны нарушать анти-телообразование вследствие действия на различные иммуноциты и фазы иммуногенеза. Избирательное действие на функцию В-клеток может быть обусловлено нарушением процессов созревания В-лимфоцитов, клональной экспансии, при которой зрелое потомство активированных антигеном В-лимфоцитов образует многочисленную популяцию клеток, синтезирующих иммуноглобулины. Супрессию синтеза антител к тимусзависимым антигенам могут вызывать ТХВ, не только нарушающие функцию Т-хелперов, но и токсиканты, блокирующие процессинг антигена в В-клетках и устраняющие таким образом возможность распознавания Т-хелперами антигена, ассоциированного с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса 2. Интимные механизмы нарушения функции В-лимфоцитов для большинства ТХВ не ясны.

К ксенобиотикам, подавляющим преимущественно В-систему иммунитета, относятся: хлорорганический инсектицид токсафен [36], трихлорэтан [73], свинец [59], трихлорэтилен, монохлорамин, бромхлорметан, трибромметан [62], хлорид бериллия при хронической интоксикации в течение трех недель в дозе 0,1 ЛД₅₀ [94], перхлорат натрия [92], диметилнитрозамин [60,66]. Хроническое действие окислов азота приводит к снижению концентрации иммуноглобулинов А и G [67], причем супрессия их синтеза при возникновении хронических бронхитов усиливается. Антителообразование угнетают также высокие дозы тиоционата и ционата селена [63]. Снижение синтеза иммуноглобулинов А отмечается у лиц, контактирующих с роданистым аммонием и тиомочевинной [28].

Различные ПАУ действуют на гуморальный иммунный ответ неоднозначно. Так, антрацен, бенз(е)пирен, перилен, хризен не оказывают на него влияния, а бензантрацен, бенз(а)пирен, дибензантрацен снижают формирование антителообразующих клеток в селезенке у мышей на 55-91% [66].

Проявление В-иммунодефицита может наступить весьма нескоро даже при длительном действии яда. Так, среди работающих в контакте с парами ртути снижение содержания иммуноглобулинов А и G отмечено у лиц только со стажем работы более 20 лет [39]. Супрессию антителообразования, а также уменьшение фагоцитарной активности вызывают при хронической интоксикации различные пестициды, хлорированные, ароматические, фторированные углеводороды, ртуть, свинец, бериллий, сернистый ангидрид, сероуглерод и другие соединения [35].

11.4. Индукция ТХВ гиперактивности иммунной системы

Наряду с супрессией синтеза антител в ряде случаев при действии ТХВ может отмечаться противоположный эффект, заключающийся в избыточной активации эффекторных механизмов клеточного и гуморального иммунитета. Стимуляция данных механизмов может привести к формированию четырех из 5 основных типов реакций гиперчувствительности: анафилактических, гуморальных, цитотоксических, реакций вследствие образования иммунных комплексов и возникновения патологических иммунных реакций, опосредованных клетками. К анафилактическим иммунным реакциям, вызываемым токсикантами, относятся реакции, обусловленные взаимодействием ТХВ (или его метаболитов), являющихся антигенами, со специфическими IgE, связанными с соответствующими Fc-рецепторами на поверхности тучных клеток. Гуморальные цитотоксические иммунные реакции возникают при гибели клеток, с поверхностными антигенами которых связались

аутоантитела, образующиеся на модифицированные токсикантами белки или нуклеиновые кислоты [69]. Гиперчувствительность этого типа может быть обусловлена образованием ТХВ, являющихся гаптенами, антигенных комплексов на поверхности форменных элементов крови и возникающей при этом продукцией соответствующих цитотоксических антител, приводящей к гемолитической анемии, агранулоцитозу и тромбоцитопенической пурпуре. При соединении токсиканта с сывороточными белками вполне вероятны реакции гиперчувствительности, связанные с образованием иммунных комплексов, сходные по механизму развития с астматическим бронхитом, встречающимся у сельскохозяйственных рабочих через 6-8 ч после контакта с пылью от заплесневелого сена, вызываемым грибами, болезнями голубеводов, сыроделов, меховиков, связанными с сенсибилизацией различными органическими частицами. Патологические иммунные реакции, опосредованные клетками (ГЗТ), возникают при сенсибилизации химическими соединениями (пикрилхлорид, формальдегид, оксиды азота, аммиак, диоксид серы, пестициды и др.) и протекают в виде контактного дерматита. При этом ТХВ, соединяясь с поверхностными молекулами клеток Лангерганса, образуют новые антигены, которые и индуцируют ГЗТ.

Образование аутоантител к различным тканям организма – 5-й тип реакции гиперчувствительности – может происходить вследствие нарушения токсикантами клональной делеции предшественников Т-лимфоцитов в тимусе, в результате чего цитотоксические Т-клетки не способны различать "свое" и "чужое", т.е. блокируется процесс формирования аутоотолерантности. Экзогенные раздражители могут стимулировать аутоиммунные реакции за счет развития процессов денатурации, повреждения клеточных структур и некроза тканей [37].

В литературе описаны состояния, характеризующиеся стимуляцией ТХВ синтеза иммуноглобулинов. При этом, вероятно, наряду с выявляемым увеличением содержания в крови IgM, G, A, происходит и активация синтеза IgE, который может приводить к развитию анафилактических реакций. Установлено повышение IgG, A и M у работников производства поливинилхлорида [91]. Уровни иммуноглобулинов данных классов оказались повышенными у лиц, регулярно потребляющих с пищей умеренные и высокие количества цианидов [58]. Некоторые металлы (хром, кобальт, никель, ванадий) увеличивают содержание IgE и IgG в крови лиц, контактирующих с ними, вызывая при этом развитие бронхиальной астмы [40]. В дозе 0,1 ЛД₅₀ при ежедневном введении в течение одной недели хлорид бериллия усиливает синтез иммуноглобулинов M и G [94]. Действие диоксида азота может в результате повреждения легочной ткани и изменений в функциональных взаимоотношениях иммунцитов приводить к усилению иммунного ответа на антигены, попадающие в легкие из воздуха [55]. Описаны данные, свидетельствующие об усилении антителопродукции в результате действия на мышей кадмия в связи с ослаблением данным металлом супрессорной активности лимфоцитов [57]. Формальдегид, являющийся основным загрязнителем атмосферы практически всех крупных промышленных городов, вызывает при хроническом действии антигенную стимуляцию иммунной системы, образование антител к данному соединению (IgM, G, E), увеличение содержания Т-клеток памяти [85]. Стимуляции ряда параметров гуморального иммунитета у людей способствуют пары неорганической ртути при хроническом воздействии [40]. На мышах показано, что дифенилгуанидин, дебутилфталат, карбамат, неозон Д, агидол-40 и агидол-2 (ингредиенты сырья латексных производств) обладают иммуностимулирующими свойствами [16]. Установлена опасность сенсибилизирующего действия ПАУ, висмута, вольфрама и молибдена [5,8], никеля [82], оксида этилена [49]. При хронической интоксикации хлористой ртутью у крыс в сыворотке крови увеличивается концентрация всех классов иммуноглобулинов, и особенно IgE, что связано с поликлональной активацией В-клеток, развиваются аутоиммунные расстройства [70]. Повышение

синтеза IgE вызывают хлор и фосфорорганические соединения при контакте с ними работающих более одного года. Следует отметить, что в экспериментах на мышах данные соединения обуславливают супрессию синтеза IgE [27].

Соединения кремния [25] способны активировать Т-клеточные иммунные реакции. Повышение содержания клеток с фенотипом Т8 и Т4 зарегистрировано у лиц, связанных с переработкой алюминия, причем установлено, что клетки Т8 увеличиваются в большей степени [44].

11.5. Нарушение функции естественных клеток-киллеров

Большое значение в нарушении антиинфекционной резистентности имеет поражение ТХВ естественных клеток - киллеров (ЕКК), так как именно данные лимфоциты осуществляют защиту от различных микроорганизмов до включения основных иммунных реакций. Известно, что нетоксические концентрации цинка снижают активность ЕКК в 6-20 раз [47]. Аналогичным свойством обладают хлорид никеля [76], растворитель пропиленгликоль [45], оксид бутилолова [89]. В то же время некоторые химические вещества увеличивают активность ЕКК. Так, хлорид марганца повышает естественную цитотоксичность у мышей при однократном введении в дозах 10-160 мг/кг вследствие возрастания уровня сывороточного интерферона [75].

11.6. Влияние ТХВ на функцию моноцитарно-фагоцитарной системы

Макрофаги, имеющие исключительно важное значение в многочисленных иммунных реакциях, подвержены отрицательному действию большого числа ТХВ. К ним относятся полигалогенизированные ароматические углеводороды [41], метилизоцианат [46], инсектицид токсафен [36], хлорофос [33], сероводород, аммиак [9], различные инсектициды [15], анилин [29], гербицид 2,4-Д и карбофос [10], свинец [38], двуокись кремния [48], три-хлорэтан [73], трихлорэтилен, хлор, хлорфенол [62], оксид бутилолова [89], роданистый аммоний и тиомочевина [28] и другие вещества. Нарушение функции макрофагов легких вызывают оксиды свинца, никеля, ванадия, диоксиды ртути, марганца, азота, хлориды кадмия и никеля [81]. Активность нейтрофилов при хронической интоксикации снижают многие пестициды, ароматические, хлорированные и фторсодержащие углеводороды, бензин, свинец, ртуть, бериллий, сероуглерод, формальдегид [35]. Как правило, угнетение функции моноцитарно-фагоцитарной системы (МФС) сопровождается Т- и В-иммунодефицитными состояниями. Нарушение фагоцитоза может происходить вследствие действия ТХВ на процессы хемотаксиса, адгезии, активации мембраны фагоцита, образования фагосомы, слияния лизосомальных гранул с фагосомой, уничтожения чужеродных клеток при помощи кислородзависимых или кислороднезависимых механизмов. Ряд химических соединений способен активировать фагоцитоз. Такими свойствами обладают хлорид марганца [77], некоторые пестициды в начальном периоде интоксикации, метилмеркаптан и нитроаминсоединения [35]. В отношении действия кадмия данные литературы противоречивы. Исследователи описывают и стимуляцию фагоцитоза под влиянием этого металла [84], и его супрессию [38]. Дильдрин оказывает активирующее влияние на нейтрофилы крыс [50], севин и метафос увеличивают миграционную активность макрофагов [7]. Установлено увеличение фагоцитарной активности под влиянием

ДДТ и севина с последующим снижением данного показателя через 2-3 месяца с момента начала хронической интоксикации [26]. Активацию макрофагов вызывает у мышей бенз(а)пирен в дозе 40 мг/кг [42].

11.7. Разнонаправленное действие ТХВ на иммунные реакции

При разработке способов коррекции нарушений при иммунодефицитных состояниях химической этиологии необходимо учитывать, что некоторые ТХВ разнонаправленно изменяют функцию Т- и В-систем иммунитета. Так, фосфорорганические пестициды и карбаматы при хроническом воздействии на людей могут приводить к уменьшению содержания Т-лимфоцитов и увеличению В-клеток в циркулирующей крови [21]. Диметилнитрозамин подавляет функцию Т-лимфоцитов и усиливает бласттрансформацию В-клеток, активность ЕКК, реакцию ГЗТ [83]. Стимуляцию клеточного иммунного ответа и супрессию гуморальной иммунной реакции вызывает хлористый марганец [78]. Хлористый кадмий в опытах на мышах тормозит генерацию аллореактивных Т-лимфоцитов путем активации антигеннеспецифических супрессоров и стимулирует секрецию В-клетками иммуноглобулинов М и G [56]. В целом аналогично влияет на иммунитет интоксикация хлористым свинцом [19]. Углеводороды нефти у рабочих понижают функциональную активность Т-клеток крови, уменьшают содержание в крови Т-супрессоров и усиливают синтез иммуноглобулинов G и M [6]. В-лимфоциты по сравнению с Т-лимфоцитами и нулевыми клетками более чувствительны к действию формальдегида [32].

11.8. Действие токсикантов на неспецифическую резистентность организма (НРО)

Накопленные за несколько последних десятилетий данные о влиянии ТХВ на НРО в целом определенно свидетельствуют о снижении неспецифических факторов защиты организма при действии токсических агентов. Установлено уменьшение бактерицидной активности сыворотки крови, лизоцимной, комплементарной и фагоцитарной активности, а также других неспецифических факторов резистентности организма при хроническом воздействии сернистого ангидрида и фенола [20], акролеина, окиси углерода [31], неорганических соединений фтора [2], стирола [17]. Исследователи вполне закономерно связывают снижение НРО с повышением уровня заболеваемости различными инфекциями. Тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий) в экспериментах на мышах, крысах и кроликах существенно увеличивают восприимчивость организма к различным инфекционным агентам [66]. Необходимо отметить, что при хроническом воздействии некоторых токсикантов регистрируется повышение активности лизоцима в сыворотке крови. Так, подобный эффект обнаружен при длительной интоксикации крыс малыми дозами гербицида симазана [4]. Острая интоксикация фосфорорганическими соединениями кратковременно повышает антиинфекционную неспецифическую резистентность организма [11].

11.9. Фармакологическая коррекция дисфункций системы иммунитета при действии ТХВ

К иммуностимуляторам обычно относят соединения, способные увеличивать нормальный или пониженный гуморальный и клеточный иммунный ответ. Иммуностимуляторы по основным функциональным признакам подразделяются на препараты, стимулирующие преимущественно НРО и моноцитарно-фагоцитарную систему - МФС (продигиозан, метилурацил, витамин С, пентоксил, нуклеинат натрия), клеточный иммунитет (тималин, тактивин, тимоптин, тимоген, витамин А, молграмостин, леакадин), В-систему иммунитета (миелопид, спленин).

По происхождению иммуностимуляторы подразделяются на продукты жизнедеятельности микроорганизмов, растений и животных (полисахариды, фосфолипиды мембран, гликопептиды, модифицированные токсины, ДНК и РНК микроорганизмов, вакцины и др.), пептидные эндогенные стимуляторы иммунитета (препараты тимуса, селезенки, костного мозга, интерлейкины и др.), синтетические стимуляторы иммунитета (левамизол, леакадин, тимоген), стимуляторы метаболических процессов (анаболические гормоны, рибоксил, плазмол, витамины и др.). Сравнительная характеристика действия иммуностимуляторов на МФС, НРО, клеточный и гуморальный иммунитет представлена в таблице 11.1. [14,23,30,34].

Следует отметить, что средства, применяющиеся для фармакологической коррекции дизадаптационных расстройств групп антигипоксантов, психоэнергизаторов, актопротекторов, анаболических препаратов (пирроксан, цитохром С, олифен, бемитил, пирацетам, оротат калия, инозин), способны также восстанавливать нарушения функций системы иммунитета.

Исходя из особенностей нарушения функции системы иммунитета при острых и хронических отравлениях ТХВ, могут применяться наиболее приемлемые иммуностимуляторы. В таблице представлены препараты, широко используемые в отечественной клинической практике. Следует отметить, что число существующих в настоящее время средств коррекции нарушений системы иммунитета включает несколько сотен соединений, однако широко используются лишь несколько десятков из них. Необходимо учитывать, что

Таблица 11.1.
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ НА МФС,
НРО, ГУМОРАЛЬНЫЙ И КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ	МФС, НРО	ГИ	КИ
Тималин, тактивин, тимоптин, тимоген	↑	↑	↑↑
Миелопид	↑	↑↑	↑
Нуклеинат Na	↑↑	↑	↑
Левамизол	↑	↑	↑
Леакадин	↑↑	↑	↑↑
Продигиозан	↑↑↑	↑	↑↑
Пирогенал	↑↑	↑	↑
Кемантан	—	↑	↑
Лейкинферон	↑↑	↑	↑↑
Молграмостин (лейкомакс)	↑	↑	↑↑↑
Лизоцим	↑↑	↑	—
Таксол	↑↑	↑	↑
Эпиталамин	—	—	↑

Примечание: МФС - моноцитарно-фагоцитарная система; НРО - неспецифическая резистентность организма; ГИ - гуморальный иммунитет; КИ - клеточный иммунитет; количество стрелок показывает относительное преобладание того или иного эффекта стимуляции; “—” - эффект не описан.

практически все иммуностимуляторы имеют те или иные нежелательные побочные эффекты. Помимо имеющихся в настоящее время данных об иммуотропных эффектах ТХВ при назначении иммуностимуляторов при острых и хронических отравлениях токсикантами необходимо руководствоваться поставленным иммунологическим диагнозом.

Таким образом, ТХВ по своим основным иммуотропным свойствам делятся на соединения, вызывающие Т- и В-иммунодефицитное состояние; токсические агенты, поражающие преимущественно Т- или В-систему иммунитета; токсические агенты, вызывающие реакции гиперчувствительности; токсиканты, снижающие активность ЕКК; ТХВ, подавляющие функцию моноцитарно-фагоцитарной системы (МФС); вещества, снижающие НРО; соединения, разнонаправленно влияющие на Т- и В-звено иммунитета. Большинство ТХВ в той или иной степени действуют как на Т- и (или) В-систему иммунитета, так и на МФС и другие факторы, определяющие НРО. В зависимости от характера дисфункции системы иммунитета при действии ТХВ для профилактики и лечения инфекционных, онкологических и других связанных с иммунодефицитными состояниями заболеваний могут использоваться соответствующие иммуностимуляторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимова М. Т., Маджидов А. В., Арипова Т. У. Влияние пестицидов на антителообразование и иммунорегуляторные показатели лимфоцитов у мышей //Иммунология.-1991.-N 2.-С. 33-34.
2. Андропова М. Н., Башкирцев А. С., Орницан Э. Ю., Абламунец К. Я. Показатели минерального обмена и неспецифической резистентности организма на фоне различных рационов питания при воздействии неорганических соединений фтора //Актуал. пробл. питания пром. раб.- Л., 1988.-С. 61-67.
3. Арипова Т. У., Маджидов А. В., Алибекова М. Г., Камалов З. С. Влияние пестицидов на продукцию интерлейкина-2 //Иммунология.-1991.-N 2.-С. 67-68.
4. Барштейн Ю. А., Палий Г. К., Персидский Ю.В. и др. Иммунофармакологический анализ длительной интоксикации малыми дозами гербицида симазана //Бюл. экспер. биол.-1991.-N 12.-С. 657-659.
5. Гладкова Е. В. Заболевания органов дыхания и состояние иммунного статуса у рабочих производства графитовых изделий //Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и проф. заболев. АМН СССР.-1987.-N 31.-С. 93-99.
6. Гусейн-заде К. М., Торосян А. Ц., Агакишиев Д. Д. и др. Влияние производственных факторов на иммунологические показатели у рабочих нефтеперерабатывающей промышленности //Вестн. дерматол. и венерол.-1989.-N 3.-С. 44-47.
7. Долинская С. И., Лурье Л. М., Таги-заде Р. К. Влияние пестицидов на миграционную активность макрофагов и некоторые показатели метаболизма //Гигиена и сан.-1989.-N 7.-С. 76-77.
8. Дуюева Л. А., Милишникова В. В., Павлова Т. А. Иммунный статус и особенности сенсбилизации к молибдену, вольфраму, висмуту и бериллию у горнорабочих, подвергающихся воздействию пылегазовых смесей //Сб. науч. тр. НИИ гигиены труда и проф. заболев. АМН СССР.-1987.-N 31.-С. 88-92.

9. Дьячук И. А. Состояние иммунобиологической реактивности организма работников индейководческих птицефабрик //Гигиена. труда.-1979.-N 2.-С. 53-55.
10. Жамсаранова С. Д., Лебедева С. Н., Ляшенко В.А. Оценка функциональной активности макрофагов при воздействии карбофоса и 2,4-Д //Сб. науч. тр. ВНИИ гигиены и токсикол. пестицидов, полимеров и пласт. масс.-1988.-N 18.-С. 143-147.
11. Забродский П.Ф. Влияние армина на факторы неспецифической резистентности организма и первичный гуморальный иммунный ответ //Фармакол. и токсикол.-1987.-N 1.-С. 57-60.
12. Забродский П.Ф. Механизмы иммуотропных эффектов фосфорорганических соединений //Бюл. эксперим. биологии и медицины.-1993.-Т. 116, N 8.-С. 181-183.
13. Забродский П.Ф. Состояние иммунного гомеостаза при острой интоксикации фосфорорганическими соединениями //Воен.-мед. журн.-1994.-N 6.-С. 28-34.
14. Земсков В.М. Неспецифические иммуностимуляторы //Успехи современной биологии.-1991.-Т. 111, N 5.-С. 707-721.
15. Золотникова Г. П. О нарушении иммунологической реактивности организма под воздействием пестицидов в условиях теплиц //Гигиена труда.-1980.-N 3.-С. 38-40.
16. Истамов Х. И., Савельев Е. П., Алимджанова Л. И. и т.д. Изучение иммуотропных свойств некоторых ингредиентов сырья латексных производств в эксперименте //Втор. иммунодефицит. состояния. Ташк. гос. мед. ин-т.-Ташкент, 1991.-С. 36-39.
17. Казакова В. В. Влияние стирола на некоторые показатели естественного иммунитета у лабораторных животных //Гигиена. труда.-1971.-N 2.-С. 53-54.
18. Козлов В. А., Любимов Г. Ю., Вольский Н. Н. Активность цитохром Р-450 зависимых монооксигеназ и функции иммунокомпетентных клеток //Вестн. АМН СССР.-1991.-N 12.-С. 8-13.
19. Конксиди А. К. Клеточные факторы иммунитета при хронической свинцовой интоксикации //Здравоохранение Казахстана.- 1983.-N 7.-С. 34-37.
20. Космодамианская Д. М. Влияние атмосферных загрязнений на здоровье населения //Гигиена. и санитария.-1968.-N 2.-С. 100-101.
21. Криворучко В. И., Джаббаров Р. Д. Возможности использования иммунологических показателей в оценке воздействия на организм пестицидов //Гигиена и санитария.-1989.-N 3.-С. 22-23.
22. Кумиса Н. Б., Данилова Т. И. Ингаляционное воздействие бензола на лимфоидную систему //Охрана окруж. среды и здоровье населения. Матер. конф., посвящ. 95-летию каф. гигиены Тартус. ун-та.- Тарту, 1990.-С. 40-41.
23. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета.-М., 1985.- 256с.
24. Николаев А. И., Тулякова С. Р., Султанкулов А., Рихсиева С. И. Изменение клеточных и гуморальных факторов иммунитета у морских свинок под влиянием нового гербицида тоулина //Докл. АН УзССР.-1988.-N 12.-С. 54-55.
25. Петрова Э. В. Изменение Т-клеточного иммунитета в развитии экспериментального силикоза при воздействии ряда иммунных факторов //Проф. болезни пылев. этиол.-М., 1984.-С. 23-29.
26. Перелыгин В. И., Шпирт М. Б., Арипов О. А. Действие некоторых пестицидов на иммунологическую реактивность //Гигиена и сан.-1971.-N 12.-С. 29-33.
27. Польшнер А. А., Власов Л. А., Сюсюнин М. Ю. и др. Изучение действия хлор- и фосфорорганических соединений на профункцию IgE в эксперименте и при иммуноэпидемиологических исследованиях //Иммунология.-1991.-N 4.-С. 31-34.
28. Савченко М. В. Влияние роданистого аммония и тиомочевина на иммунологическую систему организма //Гигиена и санитария.-1987.-N 11.-С. 29-32.

29. Саноцкий И. В. Пути разработки ускоренных методов установления предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны //Гигиена труда.-1969.-N 7.-С. 4-7.
30. Синтетические иммуномодуляторы /Ред. Петров Р.В.-М., 1991.-199с.
31. Стрельникова Л. А., Раткина В. Г. Влияние атмосферных загрязнений на активность лизоцима слюны и бактерицидность кожи у детей //Тр. Томск. мед. ин-т.-1983, Т. 31.-С. 240-243.
32. Шарецкий А. Н., Аристовская Л. В., Кумпан Н. Б. Изучение иммуотоксичных свойств формальдегида //Гигиена и сан.-1989.-N 7.-С. 69-70.
33. Шведов В. Л., Анисимова Г. Г. Изменение некоторых показателей клеточного иммунитета у крыс при хроническом радиационно-химическом поражении //Гигиена и сан.-1989.-N 7.-С. 16-19.
34. Шаринский В.С., Жди Е.А. Проблемы иммуностимулирующей терапии //Иммунология.-1991.-N 3.-С. 7-10.
35. Шубик В. М. Проблемы экологической иммунологии.-Л., 1976.- 216с.
36. Allen A. L., Koller L. D., Pollock I. A. Effect of foxaphene exposure on immune responses in mice //J. Toxicol and Environ. Health.-1983.-Vol. 11, N 1.-P. 61-69.
37. Baenkler H. W. Umwelt und Immunsystem //Dtsch. med. Wochehschr.-1985.-Bd.110, N 8.-S. 312-315.
38. Bagiусki B. Einflub von Blei und Cadmium anf die Vitalitat und Phagozytosefahigkeit humaner polymorphkerniger Zenkoryten //Zbl. Bakteriол.-1985.-Bd. 181, N 6.-S. 461-468.
39. Bartus R., Moszczynski P., Lisiewicz J, Bem S. Stezenie immunoglobulin surowiczycw u osob narazonych rozny czas na pary rteci //Wiad. lek.-1988.-Vol. 41, N 12.-P. 785-789.
40. Bencko V., Wagner V., Wagnerova M., Ondrejczk V. Иммунологические профили у рабочих, подвергавшихся профессиональному воздействию неорганической ртути //Ж. гигиены, эпидемиол., микробиол. и иммунол.-(ЧССР).-1990.-Vol. 34, N 1.-P. 11-19.
41. Bleavins M. R., Aulerich R. J. Immunotoxicologic effects of polychlorinated biphenyls on the cell-mediated and humoral immune systems //Residue Rev.-Vol. 90, New York e.a.-1983.-P. 57-67.
42. Blanton R. H., Myers M. J., Bick P. H. Definition of the cellular fargets of benzo-(A)-pyrene immunotoxicity //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 166.
43. Clark A., Gauldie O., Sweeney G. Dose response, time course and mechanism for suppression of cytotoxic T cell generation by 2,3,7,8 tetrachloridi benso-p-dioxin //Biol. Mech. Dioxin. Act., Cold Sping Harbor, N.Y.-1984.-P. 421-434.
44. Davis R. L., Milham S. Altered immune status in aluminum reduction plant workers //Amer.J. Ind. Med.-1990.-Vol. 18, N 1.-P. 79-85.
45. Denning D. W., Webster A., David B. Detrimental effect of propylene glycol on natural killer cell and neutrophil function //J. Pharm. and Pharmacol.-1987.-Vol. 39, N 3.-P. 236-238.
46. Dwivedi P. D., Mishra A., Gupta G. S. D. et al. Inhalation toxicity studies of methyl isocyanate (MIC) in rats. Part IV. Immunologic response of rats one week after exposure: effect on body and organ weights, phagocytic and DTH response //Indian J. Exp. Biol.-1988.-Vol. 26, N 3.-P. 191-194.
47. Ferry F., Donner M. In vitro modulation of murine natural killer cytotoxicity by zinc //Scand. J. Immunol.-1984.-Vol. 19, N 5.-P. 435-445.
48. Gennari M., Bouthillier Y., Ibanes O. M. et al. Effect of silica on the genetic regulation of antibody responsiveness //Ann. Inst. Pasteur. Immunol.-1987.-Vol. 138, N 3.-P. 359-370.
49. Gennart J-Ph., Dufrieux M., Zanwerys R. Za toxicite de l'oxyde d'ethylene de la litterature //Arch. mulad. prof.-1983.-Vol. 44, N 4.-P. 269-274. 50. Hewett J. A., Roth R. A.

- Dieldrin activates rat neutrophils in vitro //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1988.- Vol. 96, N 2.-P. 269-278.
51. Hideaki K., Sham I. K., Yukio. et al. Экспериментальное изучение длительного влияния полихлорированных дибензфуранов на состояние органов дыхания и иммунной систем //Фукуока игаку дзасси, Fukuoka acta med.-1987.-Vol. 78, N 5.-P. 219-222.
 52. Hidekazu F., Fujio S., Tetsuo A. et al. Changes in delayed hypersensitivity reaction in mice exposed to O₃ //Environ. Res.-1987.-Vol. 43, N 1.-P. 186-190.
 53. Hidekazu F. Comparison of the effect of cadmium on lymphocytes of young and adult mice //J.Environ. Pathol., Toxicol., and Oncol.-1987.-Vol. 7, N 4.-P. 39-45.
 54. Hidekazu F. Impairment of humoral immune responses in mice exposed to nitrogen dioxide and ozone mixtures //Environ. Res.-1989.-Vol. 48, N 2.-P. 211-217.
 55. Hillam R. P., Bice D. E., Hahn F. F. et al. Effects of acute nitrogen dioxide exposure on cellular immunity after lung immunization //Environ. Res.-1983.-Vol. 31, N 1.-P. 201-211.
 56. Hurtenbach U., Oberbarbarnscheidt J., Gleichmann E. Modulation of murine T and B cell reactivity after short-term cadmium exposure in vivo //Arch. Toxicol.-1988.-Vol. 62, N 1.-P. 22-28.
 57. Ines M., Donatella R. T. Altered immune response during cadmium administration in mice //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1984.-Vol. 74, N 1.-P. 46-56.
 58. Jackson L. C., Block E. F., Jackson R. T. et al. Influence of dietary cyanide on immunoglobulin and thiocyanate levels in the serum of Liberian adults //J. Nat. Med. Assoc.-1985.-Vol. 77, N 10.-P. 777-782.
 59. Jaremin B. The level of some serum proteins and lymphocyte count in persons exposed to the action of lead during work //Bull. Inst. Marit. and Trop. Med. Cdynia.-1983.-Vol. 34, N 3-4.-P. 181-188.
 60. Johnson K. W., Munson A. E., Holsapple M. P. The B lymphocyte as a target for di methyl nitrosamine-induced immunosuppression //Toxicologist.-1986.-Vol. 6, N 1.-P. 16.
 61. Kohii A. Effects of benzene inhalation, on lymphocyte subpopulations and immune response in mice //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1986.-Vol. 85, N 1.-P. 92-102.
 62. Koller L. D. Metals and the lung //Lancet.-1984.-N 8408.-P. 903-907.
 63. Koller L. D. Immunotoxicology and risk assessment of drinking water contaminants //Trace Subst.Environ. Health. 21. Proc. Univ. Mo. 21 st. Annu. Conf., St. Louis, Mo, May 25-28, 1987.-Columbia, Mo.-1987.-P. 247-252.
 64. Kucharz E. T., Sierakowski S. J. Влияние меди на активацию Т-клеток у человека //Ж. гигиены, эпидемиол. микробиол. и иммунол.(ЧССР).-1988.-Vol. 32, N 2.-P. 155-160.
 65. Lundberg K., Dencker L., Gronvik K. O. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) treatment in vivo on thymocyte functions in mice after activation in vitro //Int. J. Immunopharmacol.-1990.-Vol. 12, N 4.-P. 459-466.
 66. Luster M. J., Blank J. A., Dean J. H. Molecular and cellular basis of chemically induced immunotoxicity //Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol.-Vol. 27.-Palo Alto, Calif.-1987.-P. 23-49.
 67. Misiewicz A. Zachowanie się steżenia immunoglobulin surowicy krwi ludzi z przewlekłymi zapaleniami oskrzeli narażonymi na flenki azotu //Pneumonol. pol.-1988.-Vol. 56, N 3.-P. 111-117.
 68. Moszczyński P., Lisiewicz J. Occupational exposure to benzene, toluene and xylene and the T-lymphocyte functions //Haematologia.-1984.-Vol. 17, N 4.-P. 449-453.
 69. Norman W., Douglas C. A common pathway for chemical-induced tissue injury and immune responses leading to hypersensitivity and/or carcinogenesis //Med. Hypotheses.-1985.-Vol. 16, N 1.-P. 69-91.

70. Pelletier L., Pasquier R., Guettier C. et al. HgCl₂ induce T and B cells to proliferate and differentiate in BN rats //Clin. and Exp. Immunol.-1988.-Vol. 71, N 2.-P. 336-342.
71. Rohr U., Rohte N., Konig W. et al. Lymphocyte function in humans exposed to polychlorinated biphenyls //Zentralbl. Hyg. und Umweltmed.-1990.-Vol. 189, N 4.-S. 383.
72. Rosental G. I., Snyder C. A. Modulation of the immunoresponse to *Lisreria* monocytogenes by benzene ingalation //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1985.-Vol. 80, N 3.-P. 502-510.
73. Sauders V. M., White K. L., Shopp G. M. Munson A.E. Humoral and cell-mediated immune status of mice exposed to 1,1,2-trionloaethane //Drug and Chem. Toxicol.-1985.-Vol. 8, N 5.-P. 357-372.
74. Saxena A. K., Singh K. P., Nagle S. L. et al. Effect of exposure to toxic gas on the population of Bhopal. Part IV. Immunological and choromosomal studies //Indian J. Exp. Biol.-1988.-Vol. 26, N 3.-P. 173-176.
75. Smialowicz R. J., Rogers R. R., Riddle M. M. et al. Manganese chloride enhances murine cell-mediated citotoxicity: effects on natural killer cells //J. Immunopharmacol.-1984.-Vol. 6, N 1-2.-P. 1-23.
76. Smialowicz R. J., Rogers R. R., Riddle M. M. Stott G., A. Immunologic effects of nickel. I. Suppression of cellular and humoral immunity //Environ. Res.-1984.-Vol. 33, N 2.-P. 413-427.
77. Smialowicz R. J., Luebke R. W., Rogers R. R. et al. Manganese chloride enhances natural cell-mediated innune effector cell function: effects on macrophages //Immunopharmacology.-1985.-Vol. 9, N 1.-P. 1-11.
78. Srisuchart B., Taylor M. J., Sharma R. P. Alteration of humoral and cellular immunity in manganese chloride-treated mice //J. Toxicol. and Environ. Health.-1987.-Vol. 22, N 1.-P. 91-99.
79. Street J. C., Sharma R. P. Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environwental concern //Toxicol. Appl. Pharmacol.-1975.-Vol. 32, N 3.-P. 587-601.
80. Stickl H. A. Schädigung des Immunsystems uder kontaminierte Nahrung durch Umweltgifte //Zentrabl. Hyg. und Umweltmed.-1991.-Bd. 191, N 2-3.-S. 232-240.
81. Sullivan J. B. Immunological alterations and chemical exposure //J. Toxicol-Clin. Toxicol.-1989.-Vol. 27, N 6.-P. 311-343.
82. Szliska C. Nickelallergie //Allergologie.-1991.-Vol. 14, N 2.-P. 82-83.
83. Thomas P., Fugmann R., Aranvi C. et al. The effect of dimethylnitroamina on host resistance and immunity //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1985.-Vol. 77, N 2.-P. 219-229.
84. Thomas P. T., Ratajczak H. V., Aranvic C. et al. Evaluation of host resistance and immunefunction in cadmium exposed mice //Toxicol. and Appl. Pharmacol.-1985.-Vol. 80, N 3.-P. 446-456.
85. Thrasher L. D., Broughton A., Micevich P. Antibodies and immune profiles of individuals occupationally exposed to formaldehyde: six case repors //Amer. J. Ind. Med.-1988.-Vol. 14, N 4.-P. 479-468.
86. Tiefenbuch B., Wichner S. Dosisabhängigkeit und Mecha-nismus der akuten Wirkung von Methamidophos auf das Immunsystem der Maus //Z. gesamte Hyg. und Grenzgeb.-1985.-Vol. 31, N 4.-S. 228-231.
87. Tucker A. N., Vore S. J., Luster M. J. Suppression of B cell differentiation dy 2,3,7,8-tetrochlordidenzo-p-dioxin // Mol. Pharmacol.-1986.-Vol. 29, N 4.-P. 272-377.
88. Van Loveren. H., Kraine E. I., Kraine-Franken M. A. M., Vos J.G. Immunotoxicity assessment in the rat: a tiered approach //Pharmacol. and Toxicol. Suppl.-1990.-Vol. 66, N 5.-P. 18.

89. Vos J.G., Klerk A., Krajnc E.I. et al. Immunotoxicity of TBTO. II. Suppression of lymphocyte transformation, activity of macrophages and natural killer cells //Pharm. Weekbl. Sci. Ed.- 1984.-Vol. 6, N 4.-P. 183.

90. Vos J.G. Dioxin-induced thymic atrophy and suppression of thymus-dependent immunity //Biol. Mech. Dioxin. Act Cold Spring Harbor, N.Y.-1984.-P. 401-409.

91. Wagnerova M., Wagner V., Znojemska S., Hrebzcka J. Факторы гуморальной резистентности у работников производства винилхлорида с учетом курения //Ж. гигиены, эпидемиол., микробиол. и иммунол.(ЧССР).-1988.-Vol. 32, N 3.-P. 275-283.

92. Weetman A. P., Gunn C., Hall R., McGregor A. Immunosuppression by perchlorate //Lancet.-1984.-N 8382.-P. 906.

93. Wiltrout R. W., Ercegovich C. D., Ceglowski W. S. Humoral immunity in mice following oral administration of selected pesticides //Bull. Environ. Contam. Toxicol.-1978.-Vol. 20, N 3.-P. 423-431.

94. Yoshiyuki M., Kunihiko M., Shigeki I. et al. Antibody-forming function of mice by intraperitoneal injection of beryllium chloride //J. Sci. Labour.-1984.-Vol. 60, N 11.-P. 507-513.