

612.017  
H632

А.И. Николаев, О.А. Федоренко

# Подавление и стимуляция иммуногенеза лекарственными препаратами

А.И.НИКОЛАЕВ,О.А.ФЕДОРЕНКО

612.01  
H632

**Подавление  
и стимуляция  
иммуногенеза  
лекарственными  
препаратами**



Ташкент  
«Медицина» УзССР  
1984

52.5

Н 63

УДК- 612.017.1.002.234+612.393:615.28

НИКОЛАЕВ А. И. — член-корреспондент АН УзССР, заведующий кафедрой биохимии Среднеазиатского медицинского педиатрического института; ФЕДОРЕНКО О. А. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник УзНИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний.

Николаев А. И., Федоренко О. А.

Подавление и стимуляция иммуногенеза лекарственными препаратами.— Т.: Медицина, 1984© — 224 с., табл.

Список лит. 218—223 с.

1. Соавт.

В монографии обобщены литературные и собственные данные авторов о влиянии на иммуногенез широко применяемых в практике лекарственных средств (антибиотиков, противораковых соединений, кортикостероидов, витаминов, комплексных соединений микроэлементов и других). Рассматриваются клеточные и молекулярные механизмы влияния указанных препаратов на механизмы антителообразования.

Монография предназначена для врачей всех специальностей и научных работников. Может быть использована и как дополнительное пособие для студентов медицинских институтов.

Содержит 9 таблиц, библиография 80 названий.

ББК 52.5  
616М

Рецензент академик АМН СССР Р. В. ПЕТРОВ

Н 4110000000—030  
М 354(04)—84 12—84

© Издательство «Медицина»  
УзССР, 1984 г.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицинской практике используется большое число различных препаратов. Длительное применение многих из них оказывает существенное влияние на антителообразование — одни из них могут угнетать, другие же, наоборот, стимулировать его. В последние годы в практической медицине стали широко использоваться иммунодепрессанты.

Проблема угнетения иммуногенеза возникла в связи с поисками новых методов лечения различных аллергических, аутоиммунных заболеваний, а в последние годы с целью подавления трансплантационного иммунитета при пересадке органов и тканей. В настоящее время имеется значительное число иммунодепрессивных препаратов, применяемых в клинике, однако все они оказывают выраженное побочное действие на органы и системы организма. Более того, их иммунодепрессивный эффект является следствием поражения лимфатической ткани. Поиск иммунодепрессантов, действующих только на механизмы иммуногенеза, является актуальной задачей химиков и иммунологов.

Необходимо отметить, что практически все противоопухолевые препараты оказывают иммунодепрессивное действие, что в значительной степени осложняет лечение рака.

К настоящему времени накоплен значительный материал об отрицательном влиянии антибиотиков на естественные и искусственные факторы иммунитета. Этот вопрос имеет исключительно важное значение при лечении инфекционных заболеваний и лучевой болезни. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали, что антибиотики в значительной степени снижают титр антител, особенно в тех случаях, когда они вводятся вскоре после инъекции антигена.

Данные последних лет свидетельствуют о том, что подавление иммуногенеза различными химиопрепарата-

ми обусловлено угнетением процессов пролиферации антителообразующих клеток в результате нарушений биохимических процессов, подавления пролиферации клеток ретикулоэндотелиальной системы и др.

Подавление антибиотиками и противоопухолевыми препаратами иммуногенеза отрицательно сказывается на проводимой терапии и настоятельно требует изыскания препаратов, стимулирующих антителообразование, защитные силы организма. С этой целью испытано много различных препаратов, но пока что ни один из них широко не используется в комплексной терапии инфекционных болезней и рака, а также при проведении профилактических прививок.

Стимуляторы иммуногенеза, так же как и иммунодепрессанты, не являются специфичными, то есть стимуляция иммуногенеза — это следствие неспецифической стимуляции синтеза нуклеиновых кислот, белков, процессов пролиферации клеток, обмена энергии и пр. Следовательно, применение этих препаратов в медицинской практике, особенно назначение больным пожилого и старческого возраста, нежелательно из-за опасности стимуляции роста еще нераспознанной злокачественной опухоли. Такие препараты следует весьма осторожно использовать и для стимуляции иммуногенеза у больных раком, леченных противоопухолевыми препаратами или облучением.

Стимуляторы иммуногенеза могут найти широкое применение при проведении профилактических прививок против различных инфекционных заболеваний (использование меньших доз антигена, уменьшение побочных реакций на антиген и числа инъекций антигена и т. п.).

Механизм влияния различных иммунодепрессантов, так же как и иммуностимуляторов, на иммуногенез изучен недостаточно. В то же время знание этих механизмов позволит не только избежать их побочного влияния на организм, но и будет способствовать целенаправленному синтезу препаратов с указанным действием.

## Глава I. КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ АНТИТЕЛОГЕНЕЗА

### КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ АНТИТЕЛОГЕНЕЗА

В последние годы интенсивно разрабатываются клеточные основы иммунологии. Этому вопросу посвящено большое число работ (Р. В. Петров, 1976; Б. Д. Брондз, О. В. Рохлин, 1978; У. А. Арипов, Р. М. Хантов, Э. А. Пантелеев, 1981; Bell, 1978, и др.). В меньшей степени изучены молекулярные механизмы антителогенеза (Б. Д. Брондз, О. В. Рохлин, 1978).

Установлено, что иммунный ответ организма на различные антигены многоступенчат и сложен. В этом ответе участвуют центральные (тимус и, видимо, костный мозг у животных, тимус и фабрицева сумка у птиц) и периферические (селезенка, лимфонная ткань и циркулирующие лимфоциты) лимфонные органы, связанные в единую систему с помощью кровеносных и лимфатических сосудов. В центральных лимфонных органах происходит дифференцировка стволовых клеток костного мозга в иммунокомпетентные лимфоциты, которые затем мигрируют из них и расселяются в периферических лимфонных органах.

Взаимосвязь между зобной железой и иммунными реакциями начали изучать сравнительно недавно. Если зобная железа (тимус) еще до 1961 г. считалась скоплением лимфоцитоподобных клеток, то в результате блестящих исследований Miller с соавторами (1967), было установлено, что она является центральным органом, который определяет развитие всей лимфонной системы и контролирует все иммунные реакции в организме. Этими работами впервые было показано, что у животных, тимэктомированных вскоре после рождения,

наблюдается атрофия лимфонной ткани, они не реагируют на антигенный раздражитель и погибают в результате аутоинфекции и аутоиммунных процессов. Имплантация под кожу тимэктомированным животным тимуса, взятого у новорожденных животных, предупреждает развитие указанных явлений. Позднее было установлено, что эффективны экстракт из тимуса, а также гормон этого органа — тимозин.

Тимус состоит из корковой и мозговой частей. В первой содержатся преимущественно малые лимфоциты, во второй — большие и средние. Для лимфонных элементов зобной железы характерна высокая пролиферативная активность. Так, например, в зобной железе образуется до 70% всех лимфоцитов, хотя ее масса составляет лишь 10—20% от всей лимфонной ткани животного. Из этого лимфонного органа лимфоциты весьма интенсивно выходят в кровоток, а затем мигрируют в тимус. Малые лимфоциты находятся в зобной железе после своего образования в среднем только 3—4 дня, а по выходе в кровоток они расселяются по всей лимфонной системе.

В результате изучения развития лимфонной ткани в эмбриогенезе выявлено, что в зобной железе лимфоциты и иммунокомпетентные клетки появляются раньше, чем в других лимфонных органах. Так, у человека зобная железа обнаруживается уже на первом месяце внутриутробного развития, лимфоциты же появляются в ней на втором-третьем месяце, тогда как лимфатические узлы к этому периоду даже не закладываются.

Все это свидетельствует о важной роли тимуса в формировании, развитии и функционировании всей лимфонной системы организма.

Установлено, что в ходе иммунного ответа организма происходит взаимодействие различных субпопуляций лимфоцитов. Для того чтобы плазматическая клетка могла синтезировать антитела, необходим сложный и до

конца еще не выясненный процесс, требующий непосредственного взаимодействия трех (а не двух, как считали ранее) типов клеток, а именно, Т-лимфоцитов (тимус-зависимые лимфоциты), В-лимфоцитов (тимуснезависимые лимфоциты) и А-клеток (клеток, прилипающих к стеклу), которые оказались макрофагами.

Т- и В-лимфоциты возникают из недифференцированных кроветворных стволовых клеток, находящихся преимущественно в костном мозге.

**Стволовые клетки** — это самоподдерживающаяся популяция неспециализированных клеток, являющихся родоначальниками всех клеток иммунной системы и крови. Раньше всего они обнаруживаются в кровяных островках стенки желточного мешка эмбрионов, затем в печени плодов, а позднее — в костном мозге. Эти клетки по сосудистому руслу могут проникать в различные органы и под влиянием микроокружений в тканях дифференцируются в зрелые специализированные клетки крови.

**Т-клетки.** Стволовые клетки костного мозга, попадая в тимус, под влиянием микроокружения или тимического фактора (тимозин и др.) дифференцируются в нем в иммунокомпетентные Т-лимфоциты (тимическая стадия), которые несут обширную генетическую информацию и концентрируются в модулярной зоне железы. Они составляют большую часть циркулирующих лимфоцитов периферической крови и заселяют тимусзависимые зоны периферических лимфоидных органов (паракортикальную зону лимфатических узлов, околоартериальное влагалище мальпигиевых телец селезенки, интрамедуллярное пространство лимфоидных узлов кишечника).

В процессе созревания Т-клетки проходят стадии Т<sub>1</sub> и Т<sub>2</sub>. Т<sub>1</sub>-лимфоциты — короткоживущие и чувствительные к различным воздействиям (кортизон, рентгеновские лучи, алкилирующие соединения и др.); они расселяются преимущественно в селезенке и не способны к

рециркуляции.  $T_2$ -лимфоциты долгоживущие (4—6 мес) и высокорезистентные к различным воздействиям, они накапливаются преимущественно в лимфатических узлах и рециркулируют.

Выявлено, что  $T_2$ -лимфоциты в функциональном отношении весьма гетерогенны. В зависимости от функции различают три основных их популяции:  $T_{2h}$ -лимфоциты, обладающие хелперной функцией (helper — помощник) к тимусзависимым антигенам (включают В-клетки в антителогенез);  $T_{2k}$ -лимфоциты, обладающие киллерной (killer — убийца) функцией (повреждают клетки-мишени при гиперчувствительности замедленного типа, реакции «трансплантат против хозяина» и др.);  $T_{2s}$ -лимфоциты, обладающие супрессорной функцией (блокируют включение В-клеток в антителогенез).

Указанные популяции  $T_2$ -клеток отличаются друг от друга рядом свойств. Так, Т-супрессоры обладают адгезивностью к стеклу, имеют более короткий период жизни, более чувствительны к облучению и циклофосфамиду, ими очень богата селезенка, в то время как в лимфатических узлах содержится больше Т-хелперов.

В молодом возрасте преобладает дифференцировка  $T_1$ -клеток в сторону Т-супрессоров, в старческом — в направлении Т-хелперов и Т-киллеров.

**В-клетки**—стволовые клетки, мигрирующие из костного мозга в сумку фабрициуса у птиц или ее аналог у млекопитающих (предполагается, что им является костный мозг), дифференцируются в В-лимфоциты, которые затем расселяются в тимуснезависимые или В-зоны периферических лимфоидных органов (мозговой и герминальные центры лимфатических узлов, перифолликулярная область и красная пульпа селезенки, пейеровы бляшки кишечника).

Предполагается, что дифференцировка стволовых клеток в В-лимфоциты происходит по следующей схеме:

стволовая клетка → предшественники В-лимфоцитов → В<sub>1</sub>- и В<sub>2</sub>-лимфоциты → антителообразующие клетки.

Предшественники В-клеток формируются в костном мозге (у птиц в фабрициевой сумке) и не содержат в наружной мембране иммуноглобулинов.

В<sub>1</sub>-лимфоциты (незрелые) находятся преимущественно в костном мозге. На их поверхности имеется низкая концентрация Н-2 антигенов и иммуноглобулинов, они могут синтезировать только IgM. В<sub>2</sub>-лимфоциты (зрелые) содержатся преимущественно в селезенке, на своей поверхности они имеют большее количество IgM (каждая клетка имеет IgM к одному какому-либо антигену). В-лимфоциты могут вступать во взаимодействие с Т-лимфоцитами и давать большое количество антителообразующих клеток. Кроме того, они способны переключаться на синтез других иммуноглобулинов. Иммуноглобулины клонированы, как правило, к отдельным детерминантам антигена или гаптенам.

О значении тимуса и костного мозга в дифференциации стволовых клеток соответственно в Т- и В-лимфоциты свидетельствуют, в частности, результаты изу-

Таблица 1

Содержание (в %) Т- и В-лимфоцитов в различных органах и тканях (Miller, 1972)

| Органы и ткани         | Т-лимфоциты | В-лимфоциты |
|------------------------|-------------|-------------|
| Тимус                  | 100         | 0,3         |
| Лимфа грудного протока | 85          | 17          |
| Кровь                  | 70          | 19          |
| Лимфатические узлы     | 65          | 21          |
| Селезенка              | 35          | 42          |
| Пейеровы бляшки        | 30          | 61          |
| Костный мозг           | —           | 15          |

чения распределения указанных клеток в различных органах и тканях (табл. 1).

**А-клетки** являются в подавляющем большинстве случаев макрофагами, которые обладают поглотительной и переваривающей способностью, в том числе и антигенов. Они прилипают к стеклу и радиорезистентны.

Если до недавнего времени считалось, что роль макрофагов в иммуногенезе заключается в захватывании корпускулярного антигена с доведением его до активной молекулярной формы («суперантигена»), то в последние годы были выявлены и другие функции этих клеток. Обнаружено, что макрофаги имеют специальные рецепторы для удержания Fc-порции тяжелых цепей иммуноглобулинов, что имеет важное значение как для взаимодействия макрофагов с антигенами, так и с лимфоцитами.

В настоящее время выявлены следующие функции макрофагов: они индуцируют иммунный ответ, участвуют в трансформации лимфоцитов, обладают цитотоксическим действием, регуляторной функцией и др. (секретируют факторы, влияющие на В-, Т-клетки и др.) и участвуют во всех этапах антителогенеза (В. Г. Галактионов, 1978; И. Я. Учитель, 1978; Beller et al., 1978).

Т-, В-лимфоциты и макрофаги отличаются друг от друга поверхностными специфическими маркерами. Для Т-клеток таким маркером является тета-антиген, который отсутствует на мембране В-клеток. В то же время В-лимфоциты, плазмочиты и стволовые клетки имеют специфический для них антиген (MBLA). Кроме того, В-лимфоциты содержат в своей мембране рецепторы к Fc-фрагменту молекул антител и рецепторы к C<sub>3</sub>-компоненту комплемента. ФГА избирательно активирует только Т-лимфоциты (бласттрансформация), митоген PWM — только В-лимфоциты.

При помощи моноспецифических сывороток против различных классов или фрагментов иммуноглобулинов

установлено, что В-клетки преимущественно зрелые, несут рецепторы, представленные молекулами всех классов или субклассов иммуноглобулинов, наиболее часто встречаются молекулы IgM в мономерной форме.

На поверхности Т-клеток иммуноглобулинов значительно меньше, чем на поверхности В-клеток. По поводу природы антигенраспознающих рецепторов на поверхности Т-лимфоцитов единого мнения не существует (либо это обычные IgM, либо продукты локуса комплекса H-2, либо особый класс иммуноглобулинов, либо продукты генов комплекса H-2 и  $\gamma$ -генов иммуноглобулинов). Эти рецепторы клонированы по родству к антигену и распознают в отличие от В-лимфоцитов строение всего антигена. Антигенраспознающие рецепторы субпопуляций Т-клеток, видимо, не идентичны.

В настоящее время в клинической практике применяются тесты для оценки некоторых характеристик Т-клеток. Например, тест спонтанного розеткообразования лимфоцитов периферической крови с эритроцитами барана свидетельствует об абсолютном числе Т-лимфоцитов; тест реакции бласттрансформации лимфоцитов под влиянием ФГА, конканавалина А и др. — о пролиферативной активности Т-лимфоцитов; тест смешанной культуры лейкоцитов — о способности Т-лимфоцитов распознавать генетически чужеродные антигены и пролиферировать под их влиянием. Об активности Т-лимфоцитов в эффекторной фазе иммунного ответа свидетельствуют цитопатогенное действие лимфоцитов на клетки-мишени и продукция Т-лимфоцитами медиаторов клеточного иммунитета — фактора, угнетающего миграцию макрофагов, фактора переноса и др. Однако все еще не разработаны клинические тесты для оценки функционального состояния клеток-хелперов и супрессоров.

Ряд тестов используют для оценки В-лимфоцитов. Реакция бласттрансформации лимфоцитов такими мито-

генами, как липополисахарид, пневмококковый полисахарид, митоген из лаконоса и др., дает представление о пролиферативной активности В-лимфоцитов. Тест иммунофлюоресценции с моноспецифическими антииммуноглобулиновыми сыворотками дает возможность выявить присутствие В-лимфоцитов, несущих иммуноглобулины различных классов. Тест антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности свидетельствует об активности В-клеток в киллерном эффекте против клеток-мишеней. Тест розеткообразования с оценкой рецепторов для комплемента или для Fc-фрагмента IgG используют для оценки общего числа В-клеток. Определение уровня сывороточных и секреторных иммуноглобулинов методом иммунодиффузии дает представление о пропорциональности синтеза иммуноглобулинов различных классов.

**Кооперация клеток в иммунном ответе.** Рассмотрим основные факты, на которых основан вывод о необходимости кооперации клеток при формировании иммунного ответа. Интенсивность иммунного ответа животных определяется по количеству антителообразующих клеток в исследуемых органах (число их можно определить многими методами). Сначала была установлена необходимость в кооперации Т- и В-клеток в иммунном ответе, которая была доказана методом адаптивного переноса летально облученным мышам (опустошается их собственная лимфоидная ткань и лишается способности к иммунному ответу) либо клеток костного мозга (В-лимфоциты), либо тимуса (Т-клетки), либо их смеси вместе с эритроцитами барана (антиген). Через определенное время определяют титры гемагглютининов и число антителообразующих клеток в лимфоидных органах. С помощью указанного метода четко выявляется синергизм между Т- и В-клетками.

Было доказано, что предшественниками антителообразующих клеток являются В-клетки, а функция Т-кле-

ток — вспомогательная. Последняя может быть выполнена после стимуляции Т-лимфоцитов, показателем которой является бласттрансформация.

Стимуляция происходит, видимо, в результате взаимодействия антигена со специфическими рецепторами на поверхности Т-клеток. Последние не обнаруживают столь строгой специфичности к антигенам, как В-клетки, и, будучи стимулированными одним антигеном, могут участвовать в иммунном ответе к другому антигену, хотя и с меньшей интенсивностью.

Необходимо отметить, что иммунизация животных усиливает миграцию коммитированных к данному антигену Т- и В-лимфоцитов в лимфоидный орган, содержащий антиген.

К некоторым антигенам иммунный ответ не зависит от наличия Т-лимфоцитов (кооперативного взаимодействия Т- и В-клеток не требуется). Эти антигены воздействуют непосредственно на В-лимфоциты и названы тимуснезависимыми (пневмококковый полисахарид, липополисахарид кишечной палочки, полимеризованный флагеллин, поливинилпирролидон и др.). Тимуснезависимые антигены вызывают иммунный ответ у неонатально тимэктомированных мышей и у так называемых В-мышей, которые получают путем тимэктомии летально облученных животных с последующей трансплантацией костного мозга, предварительно обработанного антитетой сывороткой и комплементом. Тимуснезависимые антигены не оказывают митогенного эффекта на Т-клетки и не вызывают реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Механизм иммунного ответа к тимуснезависимым антигенам недостаточно изучен. Предполагается, что эти антигены обладают такой третичной структурой, которая позволяет им непосредственно взаимодействовать с поверхностными специфическими рецепторами В-клеток. Оказалось, что для активации В-клеток тимуснеза-

висимыми антигенами необходимо присутствие макрофагов.

Работами последних лет установлено, что Т-клетки могут либо подавлять, либо стимулировать дифференцировку В-лимфоцитов в антителообразующие клетки, оказывая тем самым регулирующее воздействие на иммуногенез. Этот регулирующий эффект Т-клеток осуществляется растворимыми факторами, которые они выделяют в ответ на антигенную стимуляцию. К настоящему времени известно более десятка таких факторов, выполняющих регулирующую и эффекторную функции (А. А. Михайлов, Р. Н. Петров, 1975). Мишенями Т-клеток супрессоров в реакциях клеточного иммунитета являются Т-клетки, а при гуморальном ответе — либо В-клетки, либо Т-клетки, усиливающие ответ В-клеток.

Ряд авторов (Feldmann, Erb, 1977) следующим образом описывали механизм образования Т-клеток хелперов. Они образуются в результате кооперации Т<sub>1</sub>-клеток (короткоживущих, элиминируемых тимэктомией во взрослом состоянии), Т<sub>2</sub>-клеток (долгоживущих, чувствительных к АЛС) и макрофагов. Поскольку взаимодействие по типу Т — Т-клеток происходит через непроницаемую для клеток мембрану, то предполагается, что оно опосредовано фактором, секретируемым клетками.

Имеются также данные о механизме образования Т-клеток киллеров из Т-клеток (Plate, 1977). Для этого необходимо два сигнала: от аллогенных клеток, содержащих чужеродные Н-2 антигены, и Т-клеток хелперов или хелперного фактора из надосадочной жидкости аллогенных лимфоидных клеток. Каждый отдельно взятый такой сигнал не обеспечивает дифференцировки Т-клетки киллеров из Т-клеток.

Сравнение поверхностных антигенов хелперных, супрессорных клеток и клеток-киллеров выявило существенное различие между ними.

Впервые данные, свидетельствующие о значении при-

сутствия макрофагов для развития иммунного ответа в опытах *in vitro*, были опубликованы в 1967 г. (Mosier, 1967). Впоследствии они были подтверждены рядом исследователей (Phillips et al., 1975, и др.). В отсутствие макрофагов иммунный ответ резко снижается и наиболее выраженным бывает при взаимодействии одного макрофага с 50—100 лимфоцитами (В. Г. Галактионов, Т. В. Анфалова, 1974; Sweet, Cline, 1968; Hoffman, 1970).

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие об участии макрофагов во всех этапах антителогенеза (В. Г. Галактионов, 1978; Nelson, 1979, и др.).

Макрофагам придается исключительная роль на первом этапе антителогенеза, когда происходит захватывание антигена, его обработка и выведение уже более иммуногенной части на наружную мембрану клетки (В. Г. Галактионов, Т. В. Анфалова, 1974; Упанце, Cerottin, 1970, и др.).

На этом этапе, по мнению некоторых авторов (И. Я. Учитель, 1977), происходит распознавание в антигене «своего» или «чужого». Оно осуществляется набором ферментов лизосом макрофага, который, видимо, генетически предопределен. Вещества, которые не расщепляются (крахмал, полиглутаминовая кислота, полилизин и др.) или полностью расщепляются до простых составных частей (например, собственные белки тканей) лизосомальными ферментами, не являются антигенами и не вызывают образования антител. Если же вещество полностью не разрушается вследствие отсутствия необходимых ферментов, то оно обладает антигенными свойствами. Интенсивность иммунного ответа в этом случае зависит от количества и степени чужеродности оставшихся в макрофагах антигенных детерминант для данного организма.

Установлено, например, что интенсивность антитело-

образования к некоторым синтетическим антигенам у инбредных мышей зависит от активности макрофагов. Животные (мыши линии СЗН) с весьма высокой протеолитической активностью лизосомальных ферментов макрофагов отличались скудным антителообразованием при иммунизации их небольшим количеством антигена, по-видимому, вследствие высокой степени деградации антигена и в связи с этим потерей им иммуногенности (И. Я. Учитель, Э. Л. Хасман, 1972). По данным сотрудников нашей лаборатории (А. И. Николаев, Х. Р. Мухамеджанов, 1967), введение комплексных соединений микроэлементов облученным и необлученным кроликам стимулирует фагоцитарную активность фагоцитов и антителообразование. Все приведенное и ряд других данных свидетельствуют о роли в антителообразовании захвата и обработки антигенов макрофагами. Правда, имеются данные, полученные также на инбредных животных в опытах с некоторыми искусственными и естественными антигенами, которые не подтверждают наличие связи между фагоцитозом и антителообразованием. Например, макрофаги мышей линий С57 и СВА расщепляют гемоглобин лошади и синтетический полипептид тир-сер-ала-лиз с одинаковой скоростью и дают одинаковые продукты распада, хотя эти животные различаются по способности образовывать антитела к указанным антигенам (Д. Дашков, Е. Христова, 1973).

По нашему мнению, полной связи между интенсивностью фагоцитоза и антителообразованием быть не может, ибо прежде чем плазматические клетки превращаются в антителопродуценты необходимы тонкие клеточные взаимодействия и превращения, время появления которых также зависит от генотипов животных.

Вторым этапом антителогенеза является передача информации от макрофага лимфоцитам (кооперация макрофагов с лимфоцитами). Теоретически эта передача может осуществляться гуморальным путем или путем

непосредственного контакта макрофагов с лимфоцитами. Проведенными исследованиями установлено, что лимфоциты, изолированные от макрофагов, захвативших антиген, не способны к иммунному ответу (Cline, Sweet, 1968). Надосадочная жидкость культуры макрофагов, поглотивших антиген, и погибшие макрофаги обладают слабой иммуногенностью. Результаты этих опытов свидетельствуют, что информация от макрофага к лимфоцитам гуморальным путем практически не передается. Для этого необходим физический контакт указанных типов клеток. К настоящему времени накопилось достаточно фактов, подтверждающих такой способ передачи информации.

Выявлено, что вокруг макрофагов, захвативших антиген, лимфоциты скапливаются в виде гроздьев (иногда до 20 клеток), в то время как скопление лимфоцитов вокруг интактных макрофагов встречается значительно реже, а число лимфоцитов небольшое — всего 3—4 клетки (Sulitzean et al., 1971, и др.). При встряхивании гроздь распадается, но тут же образуется вновь.

Образование скопления лимфоцитов вокруг макрофагов всегда предшествует пролиферации лимфоцитов. Образование гроздьев всегда можно специфически блокировать путем добавления сыворотки против антигена (Mosier, 1969; Pearce, Benacerraf, 1969).

Электронно-микроскопическими исследованиями обнаружено, что в центре гроздьев находится макрофаг и один большой лимфоцит, которые контактируют друг с другом на значительном участке с помощью цитоплазматического мостика. Окружающие эти две клетки малые лимфоциты по морфологическим признакам похожи на Т-клетки (Nilson, 1974). С помощью растрового электронного микроскопа, позволяющего получить трехмерное изображение клеток, выявлены детали контактирования макрофага с лимфоцитом (Ю. Н. Фаворский с соавт., 1975). Методом микроръемки показано, что кон-

такт макрофага с лимфоцитом продолжается 20—40 мин, в течение которых лимфоцит постоянно перемещается по поверхности распластанного макрофага, затем покидает его, а его место занимает новый лимфоцит (Bergman, 1966).

Скопление лимфоцитов вокруг макрофага, захватившего антиген, обнаруживается и при гистологических исследованиях лимфатических узлов и селезенки (Schoenberg et al., 1964; Nossal, Ada, 1971).

Приведенные данные и результаты других исследований свидетельствуют, что макрофаг, захвативший антиген, контактирует с лимфоцитами и каким-то путем передает им соответствующую информацию. При изучении механизма передачи этой информации необходимо прежде всего установить, с какими клеточными популяциями лимфоцитов (с Т- или В-клетками или с обеими одновременно) взаимодействует макрофаг.

Установлено, что макрофаги, содержащие антиген, вначале реагируют с Т-клетками и только после этого включаются в процесс В-клетки (Kumin et al., 1972; Greineder, Rosenthal, 1975, и др.). Выявлено, например, что в селезенке облученных мышей формируются антителообразующие клетки в том случае, если животным вводили макрофаги, содержащие антиген с Т-лимфоцитами, а через 8 дней — В-лимфоциты, но не наоборот.

В опытах *in vitro* установлено, что процесс образования скоплений вокруг макрофага, захватившего антиген, ускоряется при обогащении суспензии лимфоцитов Т-клетками (Sulitzeam et al., 1971). Т-лимфоциты иммунизированных животных пролиферируют в культуре при инкубации со специфическим антигеном только в присутствии макрофагов.

С макрофагами связываются только жизнеспособные Т-лимфоциты, а затем они разъединяются (Lopez et al., 1977). Разъединенные клетки не обладают этой способностью. Предполагается, что связывание Т-клеток с

макрофагами приводит к созреванию первых. В отсутствие макрофагов синтеза РНК и ДНК в Т-клетках практически не происходит (Resch, Cernsa, 1977).

Т-лимфоциты распознают антиген, локализующийся не только на поверхности макрофагов, но и внутри их (Eller, Rosenthal, 1975).

Присутствие макрофагов необходимо не только для трансформации Т-лимфоцитов при инкубации со специфическим антигеном, но и с различными веществами (ФГА и др.), вызывающими этот процесс (М. Бабянская с соавт., 1972; Greinder, Rosenthal, 1975). При этом бласттрансформация Т-лимфоцитов происходит и при обработке митогенами только макрофагов (Biniaminov et al., 1975), активность которых в этом отношении сохраняется при культивировании в течение 2 сут, тогда как лимфоциты при культивации это свойство теряют. Предполагается, что для индукции бласттрансформации Т-лимфоцитов необходим какой-то сигнал от макрофагов, без которого эта реакция не произойдет (Greinder, Rosenthal, 1975). Этот сигнал находится под контролем И-генов (Rosenthal, et al., 1975; Уланов, 1978).

Следовательно, распознавание антигена является кооперативным процессом между иммуноспецифическими Т-клетками и антигеннесущими макрофагами.

Еще недавно считалось, что активация В-клеток тимуснезависимыми антигенами может осуществляться и в отсутствие макрофагов. Сейчас получены данные, позволившие сделать заключение, что макрофаги необходимы и в этом случае (Chused et al., 1976).

До сего времени остаются невыясненными природа иммуногенного сигнала и пути его передачи от макрофага к Т-лимфоцитам. Предполагается следующий механизм этого процесса (Р. В. Петров, 1976). Молекулы антигена, соединившись своими несущими частями с рецепторами Т-лимфоцитов, снимают IgT с их поверхности. В образованном комплексе антиген — IgT оста-

ется свободная Fc-порция тяжелых цепей IgG, с помощью которой этот комплекс присоединяется к соответствующим рецепторам поверхности макрофагов. На поверхности макрофага возникает своего рода концентрированная «обойма» молекул антигена, ориентированных своими детерминантами (гаптенowymi) участками наружу «обоймы», и подается В-лимфоциту. Только такой массивный специфический сигнал может включать В-лимфоцит к пролиферации и дифференцировке. Присоединение к отдельным молекулам В-лимфоцита единичных молекул антигена не является эффективным сигналом. Однако, чтобы лимфоцит начал размножаться и дифференцироваться в сторону плазматической клетки, этого первого специфического сигнала в виде «обоймы» недостаточно, необходим второй, исходящий из Т-лимфоцитов, который не является специфичным по отношению к данному антигену. Предполагается, что этим сигналом является C<sub>3</sub> компонент комплемента, для которого имеются рецепторы на всех Т-клетках (Miller, 1975).

Существуют и другие гипотезы передачи сигналов с макрофага на Т-лимфоциты. В частности, предполагается, что макрофаги передают антигенную информацию непосредственно в цитоплазму лимфоцита или так перерабатывают антиген, что он приобретает способность реагировать с рецептором Т-лимфоцитов (Waldron et al., 1973).

Методом авторадиографии (меченый антиген, захваченный макрофагом) выявлено, что по цитоплазматическим «мостикам» осуществляется перенос материала от макрофага к лимфоцитам (Bona et al., 1972; Lipsky, Rosenthal, 1973).

В механизмах клеточных коопераций в процессе антителогенеза важное значение имеют и растворимые факторы, образующиеся в процессе клеточных взаимодействий. Особенно много их выделяется Т-лимфоцита-

ми. Химическая природа большинства из них не изучена. При этом отмечено, что ряд факторов, выделяемых Т-лимфоцитами, вырабатывается только в присутствии макрофагов (Horton et al., 1974), а для активации последних необходимо присутствие лимфоцитов или продуктов их жизнедеятельности (Wilton et al., 1975).

В механизмах взаимодействия макрофага с лимфоцитами значительную роль играют факторы белковой природы, секретируемые и макрофагами. Было выявлено, что надосадочная жидкость, полученная после культивирования макрофагов, способна стимулировать антителообразование *in vitro* (Hoffman, Dutton, 1971; Calkins, Golub, 1972). В результате изучения секреторной активности макрофагов было выявлено (Beller, Fagg, Упанье, 1978), что они секретируют ряд факторов, оказывающих большое влияние на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, их биологическую активность и другие механизмы антителообразования. Так, макрофаги секретируют факторы (белок с молекулярной массой 15 000 фелтон), стимулирующие пролиферацию Т-лимфоцитов, активирующие В-лимфоциты, индуцирующие Т-лимфоциты-хелперы, содействующие формированию колоний гранулоцитов и мононуклеарных клеток из стволовых клеток костного мозга и др. Макрофаги секретируют также лизоцим, компоненты  $C_2$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  комплекса, интерферон и другие факторы, участвующие в защите организма от бактерий и вирусов, а также влияющие на механизмы антителообразования.

В общей схеме клеточных взаимодействий постулированы следующие факторы (Feldmann et al., 1977): фактор-1 и фактор-2, вырабатываемые макрофагами и действующие на  $T_1$ - и  $T_2$ -клетки соответственно; фактор-3, обуславливающий взаимодействие  $T_1$ - и  $T_2$ -клеток и индуцирующий образование хелперных клеток; фактор-4 и фактор-5, вырабатываемые хелперными клетками и действующие соответственно на В-клетки и мак-

рофаги, фактор-6, индуцирующий при высоких концентрациях образование супрессорных клеток (взаимодействие  $T_1 - T_2$ ), последние выделяют супрессорный фактор, действующий на хелперные клетки и макрофаги.

Приведенные литературные данные свидетельствуют об активном участии макрофагов в кооперативных процессах, развивающихся на уровне предшественников антителопродуцентов, включающих дифференцировку, развитие и размножение антителообразующих клеток.

Работами последних лет выявлено взаимодействие клеток и на уровне зрелых антителопродуцентов, в результате которого в антителогенез вовлекаются лимфоциты интактной популяции (Р. В. Петров, А. А. Михайлова, 1969; Р. В. Петров, А. Н. Чередеев, А. А. Михайлова, 1972). Роль макрофагов и в этом процессе полностью не исключена.

Регуляция иммунитета осуществляется на трех уровнях (Miller, 1975): внутриклеточном (Ir-гены); межклеточном (продукция медиаторов; Т-супрессоры; толерантность, индуцированная антителами) и органом (нейрогормональная система).

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ АНТИТЕЛОГЕНЕЗА

Известно, что синтез антител в клетке осуществляется теми же механизмами, что и синтез белка.

Прежде всего следует отметить, что биологические свойства белков, в том числе и иммуноглобулинов, являются функцией их сложной четвертичной структуры. Последняя определяется первичной структурой полипептидных цепей, то есть последовательностью аминокислотных остатков в полипептидной цепи, связанных ковалентными пептидными связями.

Генетическая информация о первичной структуре белка (о последовательности аминокислот в полипептидной цепи), в том числе и антител, записана в опре-

деленной последовательности пурриновых (аденин и гуанин) и пиримидиновых (тимин и цитозин) оснований в ДНК (длина ее у животных и человека достигает нескольких сантиметров). Каждая группа из трех азотистых оснований, так называемый триплет, или код, кодирует определенную аминокислоту в полипептидной цепи. Эта информация закодирована в ДНК.

Рассмотрим основные этапы передачи информации о первичной структуре белка от ДНК к белку и синтезе белка, на которые могут воздействовать лекарственные препараты.

Блестящие исследования Уотсона и Крика о двухспиральной комплементарной структуре ДНК позволили им предложить простой механизм точного переноса генетической информации от родительских клеток к дочерним и сформулировать общий принцип, названный Криком центральным постулатом молекулярной генетики: поток генетической информации направлен от ДНК через РНК к белку (ДНК → РНК → белок).

Сейчас твердо установлено, что передача генетической информации о первичной структуре белка состоит из трех основных процессов:

- репликация (редупликация) — самовоспроизведение (копирование) собственной структуры ДНК в дочерних молекулах;

- транскрипция (переписывание) — процесс, в результате которого генетическая информация о первичной структуре белка, заключенная в ДНК, «переписывается» РНК в процессе синтеза иРНК, тРНК, рРНК с последующим переносом РНК в цитоплазму и конструированием из иРНК и рРНК полирибосом;

- трансляция (перевод) — процесс, в результате которого генетическая информация с РНК переводится в последовательность аминокислотных остатков полипептидной цепи.

Не будем останавливаться на строении и свойствах

ДНК, матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), рибосомальной нуклеиновой кислоты (рРНК) и транспортной нуклеиновой кислоты (тРНК), а лишь коротко осветим их роль в синтезе белка.

ДНК, являясь основным веществом генов, ядра, обладает двумя функциями: воспроизводить собственную структуру в дочерних молекулах (репликация ДНК) и служить матрицей для синтеза РНК (трансляция).

Репликация ДНК осуществляется на определенной стадии жизни клетки путем разделения двух комплементарных ее цепей. Одиночная цепь служит матрицей для образования новой (комплементарной) цепи. Синтез этой новой цепи происходит при помощи фермента ДНК-полимеразы, которая соединяет между собой нуклеозидтрифосфаты (предшественники полимерной ДНК) так, что против аденина всегда противостоит тимин, а против гуанина — цитозин. Таким путем достигается точное воспроизведение «материнской» двойной спирали ДНК.

К настоящему времени установлен принцип: один ген — один полипептид, то есть в одном гене (участке ДНК со специфической последовательностью триплетов) закодирована последовательность аминокислот в одной полипептидной цепи белковой молекулы. В то же время установлено несоответствие величины гена и синтезируемого полипептида, закодированного в этой ДНК: размер ДНК больше, чем полипептида. На основании этого было высказано предположение, что эта «лишняя» часть ДНК выполняет функцию регулятора. Были обнаружены участки, обладающие разными функциями: участки, с которых начинается репликация ДНК, участки-операторы, рецепторы, способные связываться с гормонами и другими соединениями.

По упрощенной схеме процесс трансляции синтеза РНК на ДНК можно представить следующим образом: раскручивание участка спирали ДНК (гена, в котором

закодирована последовательность аминокислот в синтезируемой полипептидной цепи), отделение одной цепи ДНК от другой и осуществление синтеза комплементарной мРНК и тРНК всегда на одной из этих цепей при участии фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы. После завершения синтеза РНК удаляется, а обе цепи ДНК вновь соединяются.

Установлено, что первоначальная РНК про-мРНК, синтезируемая на матрице ДНК, по размерам больше мРНК. Эта «неинформативная» часть в процессе ряда превращений про-мРНК отщепляется, а про-мРНК превращается в зрелую мРНК (Г. П. Георгиев, 1978). В этом процессе молекула про-мРНК при участии ряда ферментов «нарезается» на фрагменты, которые при помощи других ферментов сшиваются в зрелую мРНК. Биологический смысл этого превращения мРНК недостаточно ясен.

мРНК через поры мембраны ядра переходит в цитоплазму, а записанная в ее структуре информация о первичной структуре полипептидной цепи в виде последовательности триплетов на уровне полирибосом переводится (транслируется) в последовательность аминокислот, образующих полипептиды.

Гены, ответственные за синтез тРНК (4S), повторяются многократно (для каждой аминокислоты образуется несколько видов тРНК).

рРНК синтезируется в ядрышке, где имеются для этого гены (Watson, 1970). При этом синтез 18S и 28S рРНК происходит одновременно и образуется общий предшественник рРНК 45S. При переходе в функциональную активную форму от рРНК 45S при участии процессирующих ферментов удаляются «лишние» участки и происходит разделение на две субъединицы — 18S и 28S. Лишние участки 45S-РНК, не соответствующие генам 18S и 28S, удаляются так называемыми процессирующими ферментами.

В клетке, видимо, происходит либо репликация ДНК, либо синтез РНК (за исключением мРНК, которая синтезируется в течение всего клеточного цикла).

Стадия трансляции — процесс синтеза полипептидной цепи, происходящий в четырех основных стадиях, в которых участвуют специфические ферменты и кофакторы. Все стадии синтеза белков протекают с затратой энергии.

В первой стадии белкового синтеза, протекающей в цитоплазме клетки, происходит активация аминокислот, которая заключается в присоединении аминокислоты (в реакцию вступает ее карбоксильная группа) к соответствующей тРНК при помощи фермента аминоацил-тРНК-синтетазы. Каждая из 20 аминокислот имеет предназначенные для нее тРНК и фермент (фермент специфичен и по отношению к данной тРНК). В результате реакции образуется аминоацил-тРНК.

Реакция описывается следующим образом: аминокислота + тРНК + АТФ  $Mg^{2+}$   $\rightleftharpoons$  аминоацил-тРНК + АМФ + пирвофосфат.

Следовательно, для осуществления первой стадии синтеза белка необходимы следующие основные компоненты: аминокислоты, тРНК, аминоацил-тРНК-синтетазы, АТФ и  $Mg^{2+}$ .

На второй стадии синтеза полипептида — стадии инициации полипептидной цепи — образуется так называемый иницирующий комплекс, состоящий из мРНК, первой (иницирующей) аминоацил-тРНК (всегда служит формильное производное метионина) и рРНК. При этом мРНК и иницирующая аминоацил-тРНК связываются в начале с одной из субъединиц рРНК (рибосомой 40—30S-субъединицей), а последняя соединяется затем с другой субъединицей рРНК (рибосомой 60—50S-субъединицей) с образованием функциональной 80—70S рибосомы.

Для инициации полипептидной цепи необходимы

аминоацил-тРНК, мРНК, ГТФ,  $Mg^{2+}$ , факторы инициации (А, В, С).

На третьей стадии синтеза полипептидной цепи — стадии элонгации — происходит удлинение пептидной цепи путем последовательного присоединения новых аминокислот, доставляемых аминоацил-тРНК на соответствующий триплет (кодон) мРНК функционирующей полирибосомы. тРНК узнает свой кодон на мРНК свободным от аминокислоты концом (антикодоном). После присоединения аминокислоты к полипептидной цепи рибосома на мРНК смещается на один триплет (кодон) и создаются условия по второму кодону присоединиться соответствующей ему следующей аминоацил-тРНК. Между оказавшимися в непосредственной близости остатками двух аминокислот образуется пептидная связь (реакция катализируется энзимом, находящимся в субъединице рибосомы). После образования пептидной связи вновь происходит перемещение (транслокация) рибосомы по мРНК на один триплет. При этом «отщепляется» тРНК от аминокислоты. Далее весь этот цикл повторяется до конечного триплета мРНК, который сигнализирует об окончании процесса трансляции. Синтез полипептида вступает в завершающую стадию.

Для осуществления стадии элонгации необходимы различные аминоацил-тРНК,  $Mg^{2+}$ , факторы Т, С, ГТФ.

На четвертой стадии (терминации) заканчивается синтез полипептидной цепи, она отделяется от рибосомы и приобретает третичные и четвертичные структуры, определяющие все биологические свойства белков, в том числе и антительные.

В этой стадии участвуют терминирующий кодон в мРНК и фактор, определяющий отделение полипептида (фактор R).

Для образования одной полипептидной цепи требует-

ся разрыв минимум трех высокоэнергетических связей (расходуются две молекулы АТФ и одна молекула ГТФ), на что затрачивается по меньшей мере 21,9 ккал. Такая большая энергетическая затрата, видимо, необходима для обеспечения точности и надежности процесса трансляции генетической информации мРНК в аминокислотную последовательность полипептидной цепи.

Синтез полипептидной цепи осуществляется полирибосомами (полисомы, эргосомы), которые состоят из 4—100 отдельных рибосом, находящихся на мРНК. Каждая отдельная рибосома в полирибосоме синтезирует полную полипептидную цепь. На одной мРНК синтезируется одновременно столько полипептидных цепей, сколько на ней находится рибосом.

В настоящее время установлена нуклеотидная последовательность многих тРНК, изучена их пространственная конфигурация (обладает специфической трехмерной структурой), получены сведения о функции различных частей молекулы. Они имеют форму клеверного листа. Один конец тРНК имеет одну и ту же последовательность (фЦфЦфА) и является акцепторным по отношению к аминокислотам, тогда как другой конец состоит из трех нуклеотидов (триплет) и является комплементарным соответствующему триплету (кодону) мРНК и назван антикодоном. Это позволяет транспортируемой аминокислоте занять свое место на мРНК. тРНК имеет еще один специфический участок, с которым связывается соответствующая фермент-аминоацил-тРНК-синтетаза. Этот фермент специфичен, следовательно, одновременно для соответствующих тРНК и аминокислот.

В процессе синтеза иммуноглобулинов в отличие от неспецифических белков имеются свои особенности, которые определяются строением первых.

Молекулы иммуноглобулинов состоят из четырех полипептидных цепей: две L (легкие) и две H (тяжелые). Эти по корню идентичные цепи имеют по две не-

равнозначные части: вариабельной (V) и постоянной (C). Первая часть определяет специфичность антител, вторая — эффекторную функцию. Предполагается, что образование одной полипептидной цепи иммуноглобулинов, состоящей из двух указанных частей, контролируется V- и C-генами. Следовательно, если для белков «один ген — одна полипептидная цепь», то для иммуноглобулинов «два гена — одна полипептидная цепь».

Предполагается, что в стволовых клетках V- и C-гены разобщены, тогда как в зрелой плазматической клетке на уровне ДНК они объединяются в единый VC-ген, который приобретает активность. Переключение синтеза IgM на синтез IgG, IgM — на IgA и IgG на IgA объясняется возможностью «выхода» V-гена из состава «объединенного» VC-гена и его последующим объединением с другим C-геном. В то же время не исключена возможность, что информация о вариабельной части иммуноглобулинов формируется на уровне мРНК, образование которой, как отмечалось выше, осуществляется при наличии ряда ферментов путем нарезания на фрагменты про-мРНК с последующим процессом «сшивания» в мРНК.

Таким образом, процесс синтеза иммуноглобулинов является весьма сложным. Он теснейшим образом связан с синтезом нуклеиновых кислот, ряда ферментов и затратой большого количества энергии. Нарушение одного из звеньев этих взаимосвязанных процессов может полностью ингибировать синтез иммуноглобулинов.

Изучение влияния различных лекарственных препаратов на основные звенья передачи информации от ДНК к белку и синтеза белка в полисоме плазмочитов является первостепенной проблемой молекулярной биологии, имеющей большое практическое значение.

## Глава II. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, УГНЕТАЮЩИЕ СИНТЕЗ АНТИТЕЛ

Известно, что многие лекарственные препараты угнетают механизмы синтеза антител. Эти лекарственные вещества, получившие название иммунодепрессантов, используются в медицинской практике для преодоления иммунологической несовместимости при пересадке органов и тканей, многие из них применяются при лечении злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний.

В группу иммунодепрессивных средств входят алкилирующие соединения, антимаболиты, кортикостероиды, антилимфоцитарная сыворотка и антилимфоцитарный глобулин. В последние годы установлено, что иммунодепрессивным действием обладают и многие антибиотик.

Если при трансплантации органов и тканей, а также при лечении аутоиммунных заболеваний иммунодепрессивный эффект препаратов необходим, то при лечении злокачественных опухолей он может ослабить организм и привести к генерализации роста опухолей, а при инфекционных заболеваниях — к обострениям и способствовать переходу их в хроническую форму.

За последние 15—20 лет достигнут существенный прогресс в изучении механизма действия различных иммунодепрессантов, что связано с интенсивными исследованиями в области клеточных и молекулярных основ иммунологического распознавания (Р. В. Петров, В. М. Манько, 1971; И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972; В. С. Утешев, В. А. Бабичев, 1974; У. А. Арипов,

Д. Л. Арустамов, Р. М. Хантов, 1976; А. К. Белоусова, 1977; Berenbaum, 1969; Bredly, Elson, 1971, и др.).

## АНТИБИОТИКИ

В настоящее время в медицинской практике широко применяются различные антибиотики. Они являются основным средством лечения бактериальных заболеваний, а некоторые из них весьма эффективны при лечении злокачественных опухолей.

Однако наряду с высокой антибактериальной активностью антибиотики нередко вызывают побочные реакции, осложнения. Имеется ряд классификаций этих осложнений (А. Б. Билибин, 1958; Х. Х. Планельес, А. М. Харитонов, 1965, и др.).

Среди осложнений, обусловленных фармакологическими свойствами и прямым токсическим действием антибиотиков, заслуживает пристального внимания влияние препаратов на иммунологический статус организма. Это прежде всего развитие аллергии и аутоиммунных реакций, угнетение естественных и искусственных факторов иммунитета.

Известно, что антибиотики являются веществами, способными вызвать аллергические заболевания, протекающие подчас очень тяжело. В основе таких состояний лежит появление конъюгатов антибиотик-белок (А. И. Николаев, 1969), вызывающих образование антител, специфичность которых обусловлена антибиотиком-радикалом, входящим в состав антигена. Наличие таких антител подтверждено *in vivo* и *in vitro*, причем обнаруживаются они в любом организме, независимо от его чувствительности к антибиотику, с той разницей, что в случае высокой чувствительности к антибиотикам антитела обнаруживаются в более высоких титрах. Выявление аллергии к антибиотикам проводится также с помощью кожных тестов, а также путем обнаружения некоторых изменений в клетках крови, наступающих в

результате воздействия антибиотиков (например, деградация базофилов при аллергии к пенициллину).

Формирование в организме аутоантигенов при антибиотикотерапии происходит также вследствие конъюгирования антибиотиков с собственными белками организма, которые вызывают аутоиммунизацию последнего (А. И. Николаев, 1969).

Рядом авторов отмечено, что в процессе антибиотикотерапии нередко наблюдается снижение естественных и искусственных факторов иммунитета, чем объясняется увеличение числа рецидивов и повторных заболеваний.

Причину этого многие исследователи видят в том, что антибиотики, воздействуя на микробов-возбудителей, купируют развитие их популяций, уменьшая силу и длительность антигенного раздражения (Т. М. Кокушина, 1963). Одновременное изучение их влияния на микро- и макроорганизм показало, что они изменяют не только степень антигенного раздражения, но и оказывают существенное влияние на процесс иммунологической перестройки в организме.

Одним из наиболее изученных в этом аспекте препаратов является **пенициллин**. В настоящее время известно около двух десятков пенициллинов, имеющих в основе одинаковое ядро, которое следует рассматривать как дипептид, состоящий из 2 аминокислот — диметилцистеина и ацетилсерина.

Наибольшее применение в медицинской практике находят калиевая, натриевая и новокаиновая соли бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин, бициллин, экмоновоциллин и другие пенициллины.

В результате введения в организм пенициллинов изменяются процесс антителообразования, плазмощитарная реакция, соотношение белковых фракций сыворотки крови и реакция на антигенную стимуляцию при отдаленной ревакцинации (Н. В. Чумаченко, 1967), снижается выживаемость животных, зараженных смертель-

ной дозой микробов (А. К. Тихай, 1965; Н. В. Чумаченко, 1967; Altman, Jobin, 1965).

Отмечено, что степень изменения иммунологических реакций зависит прежде всего от периода введения пенициллина и его дозы, причем изменения эти могут носить характер не только угнетения, но и стимуляции.

Наибольшее угнетающее воздействие антибиотика на антителообразование наблюдается при введении его (даже в среднетерапевтических дозах) одновременно с антигеном, то есть в период индуктивной фазы антителообразования (Н. В. Чумаченко, 1967; Г. Б. Гукасян, 1970). В основе угнетающего действия, как считает Н. В. Чумаченко (1967), лежит нарушение иммунологической функции лимфоидной ткани; выражающееся в почти полной утрате способности последней к синтезу антител. Это подтверждается уменьшением числа антителообразующих клеток в лимфоидных органах (А. И. Николаев и соавт., 1967), угнетением плазмноклеточной реакции селезенки (Г. Б. Гукасян, 1970), уменьшением содержания  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови (Н. В. Чумаченко, 1967).

Некоторые исследователи (Т. М. Кокушина, 1959, и др.) считают, что среднетерапевтические дозы пенициллина, введенного в организм до иммунизации, тормозят антителообразование. Однако большинство авторов (Х. Х. Планельс, Н. В. Чумаченко, 1956; Н. В. Чумаченко, 1967; Г. Б. Гукасян, 1970) придерживаются мнения, что угнетение антителообразования до иммунизации возможно лишь при введении в организм максимальных доз пенициллина. Несколько по-иному воздействуют пенициллины на опсонизирующую активность сывороток. Среднетерапевтические дозы пенициллина усиливают активность фагоцитоза при введении в любой период до и после иммунизации (Г. Б. Гукасян, 1970).

Проверка выживаемости животных, зараженных брюшным тифом, показала, что предварительное вве-

дение им средних доз пенициллина повышает сопротивляемость, при одновременном введении пенициллина и брюшнотифозной палочки сопротивляемость снижается, при введении пенициллина после курса вакцинации выживаемость не меняется. Максимальные дозы и длительное введение средних доз препарата приводят к снижению уровня всех иммунных реакций при любом времени введения (Л. Л. Аверьянова, 1970; Г. Б. Гукасян, 1970).

При отсроченном введении пенициллина большинство исследователей не наблюдали значительных изменений факторов иммунитета (Н. В. Чумаченко, Э. М. Соколова, 1960; Г. Б. Гукасян, 1970; Richou et al., 1959; Colalongo et al., 1960), хотя отдельные авторы указывают на возможность угнетения иммуногенеза (Н. Н. Лысых, 1966).

Бесспорен факт, что максимальные и среднетерапевтические дозы пенициллина, вводимые в организм одновременно с антигеном, снижают напряженность иммунитета (Д. Ф. Плещитый, Л. Л. Аверьянова, 1974).

С целью изучения механизма действия пенициллина на иммуногенез мы (А. И. Николаев с соавт., 1967) изучили влияние различных доз антибиотика на содержание антителообразующих клеток в селезенке и титр геммагглютининов у мышей, иммунизированных эритроцитами барана. Выявлено, что введение по 1200 ЕД пенициллина 1—3 раза после иммунизации эритроцитами не оказывало существенного влияния на число антителообразующих клеток и титр геммагглютининов. Тенденция к угнетению образования антителообразующих клеток отмечена у мышей, трижды получавших пенициллин по 2000 ЕД (у животных опытной группы число антителообразующих клеток составляло  $950 \pm 210$ , титр  $2310 \pm 430$  и 1:115). В контроле соответственно по 4000 ЕД антибиотика, число антителопродуцирующих

клеток в селезенке снижалось до  $700 \pm 280$ , а титр антител — до 1 : 9. При этом уменьшалось и число живых ядерных клеток в органе. Аналогичные данные получены и другими авторами (З. О. Караев, Н. Н. Кадымова, 1976).

Иммунодепрессивный эффект мономицина мы (А. И. Николаев, М. Н. Назармухамедова, 1977) изучали в опытах на мышах, которым внутримышечно в течение 4 дней вводили препарат в дозах 250, 500 и 1000 ЕД. Иммунизацию животных осуществляли путем однократного введения в хвостовую вену 0,2 мл 30% взвеси эритроцитов барана. В результате выявлено, что у животных, четырехкратно получавших антибиотик по 250 ЕД, число антителообразующих клеток на  $10^6$  живых ядерных снижалось в 1,6 раза, число антителообразующих клеток на всю селезенку — в 1,3 раза и титр гемагглютининов — в 1,5 раза по сравнению с контролем (контролем служили мыши, иммунизированные эритроцитами барана и не получавшие антибиотик). С повышением дозы антибиотика иммунодепрессивный эффект повышался, при этом уменьшалось число живых ядерных клеток в органе.

Влияние четырехкратного введения мономицина по 1000 ЕД на изучаемые показатели мы изучали в динамике через 5, 6, 10, 15 дней после иммунизации. Полученные результаты показали, что число живых ядерных клеток в селезенке подопытных животных по сравнению с контрольными через 5, 6 и 10 дней после иммунизации снижалось соответственно в 2,1; 2,8 и 2,6 раза, число антителообразующих клеток на  $10^6$  живых ядерных клеток — в 2,7; 2,8 и 3,7 раза, а на всю селезенку — в 5,8; 9,3 и 9,1 раза, титр гемагглютининов в 4,2; 2,6 и 2,1 раза, через 15 дней после иммунизации у животных, получавших антибиотик, полной нормализации изучаемых показателей не наступало: число антителообразующих клеток на  $10^6$  ядерных было в 2,3 раза, на

всю селезенку — в 1,8 раза и титр гемагглютининов — в 3,3 раза ниже по сравнению с контрольной группой.

Следовательно, иммунодепрессивный эффект пенициллина и мономицина объясняется токсическим их воздействием на лимфоидные органы, что выражается в снижении числа живых ядерных и антителообразующих клеток.

Токсическое действие пенициллина и его производных на органы, особенно на костный мозг и лимфоидную ткань, обусловлено, видимо, непосредственным взаимодействием антибиотика с мембранами клеток, как это доказано по отношению к бактериям (Ю. О. Сазыкин, 1968), с последующим нарушением их функций. Связывание пенициллинов осуществляется за счет химически активной группировки —  $\beta$ -лактамного кольца. Нам (А. И. Николаев с соавт., 1965) удалось установить, что пенициллин связывается с белками клеток органов и изменяет их иммунологическую специфичность, что свидетельствует о значительных изменениях в третичной структуре белков. Отмеченные изменения, видимо, значительно замедляют процессы дифференцировки стволовых клеток в Т- и В-лимфоциты, а также механизмы их кооперации.

**Группа тетрациклинов.** Общим в структурной формуле антибиотиков этой группы является тетрациклинооснование; различаются препараты по радикалам в 13 и 17 положениях.

Характеризуя действие этой группы антибиотиков на иммунную систему, следует отметить, что снижение уровня иммунных реакций под действием их средних доз выявлено рядом исследователей. Изменения эти обнаружены на фоне иммунизации подопытных животных или иным видом микроорганизмов или безмикробными антигенами. Так, при одновременной иммунизации животных бактериальными антигенами и введении 10—40 мг/кг тетрациклина выявлены уменьшение числа лей-

коцитов в периферической крови (Н. С. Сухоносова, 1958), снижение защитных свойств сыворотки крови, резкое угнетение антителообразования (Я. Р. Коваленко, Н. Т. Татаринцев, 1962; Г. Б. Гукасян, 1970; Potocka et al., 1960), уменьшение уровня  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови, ослабление плазмоцитарной реакции, снижение выживаемости животных после заражения смертельной дозой гомогенного штамма микробов (Н. В. Чумаченко, 1967). Отмечено, что введение тетрациклина за 48 ч до иммунизации оказывает иммунодепрессивный эффект, через 24 часа после иммунизации наблюдается стимуляция антителообразования, а при одновременном введении антибиотика и антигена ингибирующее действие выражено незначительно (Е. К. Славчева, 1976).

Однако и в этом случае данные различных авторов неоднозначны. Г. Б. Гукасян (1970) считает, что выживаемость животных и превентивные свойства сыворотки крови при действии среднетерапевтических доз тетрациклина не изменяются, с повышением доз препарата начинает выявляться его ингибирующее действие. В ряде работ (Н. В. Чумаченко, Э. М. Соколова, 1960; Н. В. Чумаченко, 1967; Г. Б. Гукасян, 1970; Berenbaum, 1963) приводятся данные о том, что введение средних доз тетрациклинов до иммунизации или через некоторое время после нее не влияет или даже стимулирует реакцию иммунной системы.

С увеличением дозы тетрациклина угнетающее действие его сказывается во все периоды до и после иммунизации (В. Ф. Грезин, В. Ф. Ковалев, 1967; Г. Б. Гукасян, 1970). Причина этого кроется в том, что эти вещества способны связывать белок, причем, чем выше концентрация белка в испытуемых белковых субстратах, тем меньшее количество свободного антибиотика обнаруживается в них в конце опыта (Г. Я. Кивман и соавт., 1966). О способности тетрациклинов связывать сыворо-

точные белки свидетельствует и тот факт, что введение препарата сенсibilизированным животным за 30 мин до разрешающей инъекции белка на 40% уменьшает гибель животных от анафилактического шока (Н. Н. Клемпарская, 1958). Тетрациклины могут связывать не только сывороточный, но и клеточный белок (Р. Я. Кивман, Н. М. Смольникова, 1965), а также белок антигена (Е. К. Славчева, 1972).

Нами (М. К. Мусабаев с соавт., 1973; А. И. Николаев, М. Н. Назармухамедова, 1974, 1977) изучено влияние различных схем введения окситетрациклина на массу селезенки, число живых ядерных и антителообразующих клеток в органе, а также титр гемагглютининов в крови белых мышей, иммунизированных эритроцитами барана. Подопытные животные были разделены на 4 группы: мыши первой группы получали однократно 1000 ЕД окситетрациклина внутримышечно, второй — по 1000 ЕД в течение двух дней, третьей — ту же дозу в течение трех дней, четвертой — в течение четырех дней. Через час после последней инъекции мышей иммунизировали путем однократного введения в хвостовую вену 0,2 мл 30% взвеси эритроцитов барана.

Данные о влиянии одно-, двух- и трехкратного введения окситетрациклина на массу селезенки, количество живых ядерных и антителообразующих клеток и титр гемагглютининов у иммунизированных мышей через 4 дня после иммунизации приведены в табл. 2. Из ее данных видно, что однократное введение окситетрациклина в дозе 1000 ЕД существенно не влияет на число антителообразующих клеток и титра гемагглютининов у иммунизированных мышей. Угнетение образования антителообразующих клеток и титра гемагглютининов происходит при двух- и трехкратном введении окситетрациклина. Разница между показателями в опытной и контрольной группах статистически достоверна.

Данные изучения влияния четырехкратного введе-

Таблица 2

Влияние одно-, двух-, трехкратного введения окситетрациклина на массу селезенки, количество ядерных и антиглобулиновых клеток в селезенке и титр гематоглобинов у иммунизированных животных

| Группа животных | Число животных | Масса селезенки, мг | Число ядерных клеток, млн | Число антиглобулиновых клеток, млн |                    | Титр гематоглобинов |
|-----------------|----------------|---------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------|
|                 |                |                     |                           | на $10^6$ живых ядерных            | на всю селезенку   |                     |
| Контрольная     | 28             | $162 \pm 9,8$       | $74,2 \pm 4,9$            | $781,2 \pm 102$                    | $47\ 085 \pm 5550$ | $1:737 \pm 152$     |
| Первая          | 11             | $140 \pm 3,5$       | $67 \pm 4,9$              | $563 \pm 17$                       | $37\ 639 \pm 3836$ | $1:652 \pm 68,7$    |
| Вторая          | 12             | $120 \pm 10,5$      | $58 \pm 4,8$              | $480 \pm 21$                       | $28\ 117 \pm 2938$ | $1:555 \pm 61$      |
| Третья          | 12             | $110 \pm 12,9$      | $48 \pm 5,2$              | $438 \pm 13,3$                     | $22\ 306 \pm 3185$ | $1:352 \pm 46,4$    |

Таблица 3

Влияние четырехкратного введения окситетрациклина на массу селезенки, количество ядерных и антителообразующих клеток в ней и титр геммагглютининов у иммунизированных животных

| День иммунизации | Число животных | Масса селезенки, мг | Число ядерных клеток, млн | Число антителообразующих клеток, млн |                     | Титр геммагглютининов |
|------------------|----------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------|-----------------------|
|                  |                |                     |                           | на $10^3$ ядерных                    | на всю селезенку    |                       |
| 4-й              | 28             | $162 \pm 9,8$       | $74,2 \pm 4,9$            | $781,5 \pm 102$                      | $47\ 085 \pm 5550$  | $1:737 \pm 152$       |
|                  | 10             | $95 \pm 16$         | $43,3 \pm 6,5$            | $406 \pm 21$                         | $16\ 600 \pm 2791$  | $1:163 \pm 43,5$      |
| 5-й              | 20             | $181 \pm 26$        | $64 \pm 8,8$              | $848 \pm 151$                        | $54\ 390 \pm 11194$ | $1:1271 \pm 218$      |
|                  | 9              | $80 \pm 9,5$        | $33 \pm 5,5$              | $297 \pm 23,7$                       | $10\ 731 \pm 2788$  | $1:384 \pm 96,5$      |
| 6-й              | 34             | $173 \pm 12$        | $98,7 \pm 10$             | $420 \pm 43$                         | $38\ 318 \pm 3858$  | $1:1238 \pm 154$      |
|                  | 10             | $117 \pm 17$        | $53 \pm 7,7$              | $174 \pm 17$                         | $10\ 729 \pm 2984$  | $1:512 \pm 118$       |
| 10-й             | 34             | $163 \pm 13,6$      | $92,4 \pm 4,8$            | $280 \pm 57$                         | $28\ 466 \pm 978$   | $1:1200 \pm 183$      |
|                  | 10             | $118 \pm 9$         | $68 \pm 3,8$              | $108 \pm 7,4$                        | $7\ 572 \pm 869$    | $1:666 \pm 97,4$      |
| 15-й             | 40             | $193 \pm 17,7$      | $95 \pm 2,3$              | $137 \pm 6$                          | $3\ 259 \pm 55,2$   | $1:2714 \pm 537$      |
|                  | 10             | $127 \pm 13$        | $82 \pm 4,2$              | $106 \pm 8,1$                        | $2\ 536 \pm 644$    | $1:1021 \pm 177$      |

Примечание. Здесь и в табл. 4 в числителе — показатели иммунизированных животных (контроль), в знаменателе — иммунизированных животных, получавших антибиотик.

ния окситетрациклина на массу селезенки, количество антителообразующих клеток и титр гемагглютининов у иммунизированных мышей представлены в табл. 3. Из ее данных видно, что у животных, получавших окситетрациклин, через 4 и 5 дней после иммунизации отмечалось уменьшение массы селезенки в 1,7 и 2,3 раза по сравнению с контрольной группой. Разница между величинами в контрольной и опытной группах статистически достоверна. В дальнейшем наблюдалось увеличение массы селезенки, однако она оставалась достоверно ниже контроля.

У животных, получавших антибиотик, через 4, 5, 6, 10 дней после иммунизации число живых ядерных клеток уменьшилось соответственно в 1,7; 1,9, и 1,3 раза, а антителообразующих клеток на  $10^6$  живых ядерных — в 1,9, 2,8, 2,4 и 2,6 раза, число антителообразующих клеток на всю селезенку уменьшилось соответственно в 2,9, 5,1, 3,6 и 3,7 раза. Через 15 дней после иммунизации у животных, получавших антибиотик, полной нормализации показателей не наступило.

Было установлено, что под влиянием исследуемого антибиотика происходит угнетение и гуморальных антител-гемагглютининов. Через 15 дней после иммунизации у животных, получавших окситетрациклин, титр гемагглютининов оставался достоверно ниже такового у мышей контрольной группы. Снижение числа антителообразующих клеток в селезенке и титра гемагглютининов в сыворотке животных, иммунизированных эритроцитами барана, после введения тетрациклина отметили и другие авторы (З. О. Карасев, Н. Н. Кадымова, 1976, и др.).

Следовательно, иммунодепрессивное действие тетрациклина является следствием его непосредственного токсического воздействия на лимфонные органы (уменьшение массы селезенки и числа ядерных и антителообразующих клеток). Восстановление массы органа и

числа ядерных клеток происходит параллельно увеличению числа антителообразующих клеток и титра гемоглобину. В основе механизма иммунодепрессивного действия тетрациклинов лежит их способность подавлять синтез белка как в клетках млекопитающих, так и в бактериальных (Gale et al., 1975).

Тетрациклины хорошо связываются с ДНК, тРНК, рибосомами и белками. Однако ингибирующий эффект синтеза белка обусловлен соединением антибиотиков с субъединицами рибосом (у млекопитающих с 40S субъединицами). Это тормозит реакцию связывания аминокислот-тРНК при инициации и элонгации, следовательно, и синтез полипептидной цепи, что приводит к прекращению жизнедеятельности прежде всего активно делящихся клеток (костный мозг, лимфонная ткань и др.). Безусловно, эти молекулярные механизмы действия тетрациклинов сказываются на миграции стволовых клеток из костного мозга, их дифференциации в Т- и В-лимфоциты и другие клеточные механизмы.

Стрептомицины являются солями сложного органического основания, в которое входят стрептидин, содержащий два остатка гуанина, и стрептоблосамин, состоящий из пентозы (стрептоза) и гексозы (N-метилглюкозамин).

Данные изучения влияния стрептомицинов на иммунную систему не столь разноречивы, как данные изучения других антибиотиков, однако и здесь встречаются разногласия. Большинство работ свидетельствует о том, что ингибирующее действие стрептомицина (среднетерапевтические дозы) проявляется лишь при одновременном введении в организм бактериального антигена и антибиотика, что выражается в угнетении агглютининообразования (Х. Х. Планелес, Н. В. Чумаченко, 1956; Г. Б. Гукасян, 1970; Г. А. Шакарян с соавт., 1972) и плазмоклеточной реакции, снижением сопротивляемости животных при экспериментальной инфекции (Г. Б. Гу-

касян, 1970). В случае введения стрептомицина до или после иммунизации подавляющего эффекта не наблюдается, значит в этих условиях антибиотик не влияет на титр антител (Н. И. Клемпарская, 1968; Г. Б. Гукасян, 1970; Richon et al., 1959; Berenbaum, 1960, 1962). Стрептомицин, вводимый за 2 ч до очередной инъекции сыворотки в организм животных, у которых воспроизвели анафилактический шок или феномен Артюса—Сахарова, не оказывает влияния на развитие этих реакций (Г. А. Михайлец, 1956). При введении же препарата сенсибилизированному животному за 30 мин до разрешающей инъекции резко уменьшается число погибших животных (Н. И. Клемпарская, 1958). Последнее, очевидно, связано с тем, что стрептомицин (в средних дозах) может ускорить процесс элиминации антигена из крови (Г. Б. Гукасян, 1970), поэтому если его вводят в организм незадолго до введения антигена, он сохраняет эту активность, а с увеличением интервала между введением антибиотика и белка активность препарата настолько снижается, что он уже не оказывает существенного влияния на развитие анафилактической реакции.

Г. Б. Гукасян (1970) отмечает, что большие дозы стрептомицина угнетают развитие иммунологического процесса независимо от времени введения по отношению к иммунизации.

И. П. Ашмарин, Л. А. Ключарев (1975) отметили, что стрептомицин каким-то образом изменяет антитела, синтезируемые *in vitro* клетками селезенки и лимфатических узлов кроликов, иммунизированных РНК фага MS2. Антитела, синтезированные в присутствии антибиотика, изменяли свою нейтрализующую активность в отношении фага MS2. Это явление связывается с уменьшением avidности антител (Watkins, Kueger, 1970). Видимо, стрептомицин влияет на синтез антител либо изменяет антигенные свойства фага путем связывания

с ним, либо искажает чтение информации, содержащейся в соответствующих РНК (И. П. Ашмарин, Л. А. Ключарев, 1975).

Нашими исследованиями (А. И. Николаев, М. Н. Назармухамедова, М. И. Розгон, 1973) установлено, что подавление стрептомицином антителообразования происходит вследствие угнетения пролиферативных процессов в лимфондной ткани. Эти опыты проведены на белых мышах массой 16—18 г. Животные получали по 2000 ЕД стрептомицина внутримышечно в течение четырех дней. Через час после последней инъекции мышей иммунизировали путем однократного введения в хвостовую вену 0,2 мл 30% взвеси эритроцитов барана.

Антителообразующие клетки определяли методом Егпе и Nordin в нашей модификации. РГА ставили по общепринятой методике на полиэтиленовых панелях.

Влияние стрептомицина на число антителообразующих клеток и титр гемагглютининов изучали через 4, 5, 6, 10, 15 дней после иммунизации.

Полученные результаты показали (табл. 4), что масса мышей, селезенки, число антителообразующих клеток и титр гемагглютининов у иммунизированных животных, получавших стрептомицин, значительно изменялись. Так, через 4, 5, 6 и 10 дней после иммунизации статистически достоверно снижалось число живых ядерных и антителообразующих клеток как на  $10^6$  живых ядерных клеток, так и на всю селезенку. Через 15 дней после иммунизации начинался процесс восстановления в лимфондной ткани: число ядерных клеток в селезенке ( $65,1 \pm 12,6$  млн) незначительно увеличилось по сравнению с предыдущим сроком исследования ( $52,4 \pm 17,1$  млн), но оставалось достоверно ниже, чем в контроле. Число антителообразующих клеток во всей селезенке у подопытных животных приближалось к таковому у контрольных.

Установлено, что под влиянием стрептомицина в пер-

| День после иммунизации | Число животных | Масса селезенки, мг | Число ядерных клеток, млн | Число антителообразующих клеток в селезенке, млн |                     | Титр гематоглобинов |
|------------------------|----------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                        |                |                     |                           | на $10^3$ ядерных клеток                         | на всю селезенку    |                     |
| 4-й                    | 28             | $162 \pm 9,8$       | $74,2 \pm 4,9$            | $781,5 \pm 102$                                  | $47\ 085 \pm 5550$  | $1:737 \pm 152$     |
|                        | 28             | $209 \pm 12,4$      | $61 \pm 1,5$              | $454 \pm 53,6$                                   | $26\ 790 \pm 2460$  | $1:236 \pm 59$      |
| 5-й                    | 20             | $181 \pm 26$        | $64 \pm 8,8$              | $848 \pm 151$                                    | $54\ 390 \pm 11194$ | $1:1271 \pm 218$    |
|                        | 22             | $203 \pm 9,4$       | $39,5 \pm 10,1$           | $385,3 \pm 8,1$                                  | $25\ 535 \pm 1865$  | $1:498 \pm 42$      |
| 6-й                    | 34             | $173 \pm 12$        | $98,7 \pm 10$             | $420 \pm 43$                                     | $38\ 118 \pm 3858$  | $1:1238 \pm 154$    |
|                        | 26             | $147 \pm 5,1$       | $63,8 \pm 3,3$            | $163 \pm 9,5$                                    | $28\ 096 \pm 790$   | $1:592 \pm 96$      |
| 10-й                   | 34             | $169 \pm 13,6$      | $92,4 \pm 8,0$            | $280 \pm 57$                                     | $28\ 466 \pm 978$   | $1:1200 \pm 183$    |
|                        | 22             | $117 \pm 11,2$      | $52,4 \pm 17,1$           | $92,6 \pm 7,1$                                   | $4\ 109 \pm 928$    | $1:958 \pm 83$      |
| 15-й                   | 26             | $193 \pm 17,7$      | $95 \pm 2,3$              | $137 \pm 6$                                      | $3\ 259 \pm 55,2$   | $1\ 2714 \pm 537$   |
|                        | 40             | $154,6 \pm 8,3$     | $65,1 \pm 12,6$           | $49 \pm 5,7$                                     | $3\ 018 \pm 184,3$  | $1:2442 \pm 324$    |

вые 10 дней титр гуморальных антител также снижался, а через 45 дней приближался к таковому у мышей контрольной группы. Уменьшение числа антителообразующих клеток и титров антител у иммунизированных животных, получавших стрептомицин, наблюдали и другие авторы (З. О. Караев, Н. Н. Кадымова, 1976).

Следовательно, иммунодепрессивное действие стрептомицина можно объяснить ингибцией антибиотика на процессы пролиферации лимфоидной ткани. Механизм действия стрептомицина на бактерии и клетки млекопитающих весьма многосторонен: подавление синтеза белка, процессов окислительного фосфорилирования, выход ионов из клетки и др. Ингибция синтеза белка выявлена и в бесклеточной системе. Оказалось, что основной мишенью стрептомицина, как и тетрациклина, являются рибосомы. Связывание антибиотика с 30S-субъединицей рибосом приводит к необратимому подавлению синтеза белка и вызывает ошибку в считывании генетического кода. Ингибция синтеза белка и процессов выработки энергии являются, видимо, основой механизма иммунодепрессивного действия стрептомицина.

Исследуя в эксперименте на животных механизмы нарушения иммунореактивности организма при применении терапевтических доз стрептомицина, тетрациклина и пенициллина, З. О. Караев (1975) сделал следующие обобщающие выводы.

1. Каков бы ни был механизм действия антибиотиков на формирование иммунных процессов, одной из сторон этого действия является подавление иммунной реактивности организма.

2. Наибольшая ингибция иммунореактивности наблюдается в случае применения антибиотиков одновременно с иммунизацией; несколько меньший иммунодепрессивный эффект имеет место при применении антибиотиков перед иммунизацией, а также в период продуктивной фазы иммунного ответа.

3. Действие антибиотиков на формирование иммунологической памяти и на реализацию вторичного ответа проявляется слабее по сравнению с их действием на первичный иммунный ответ.

4. Снижение иммунного ответа при применении тетрациклина и стрептомицина наблюдается, как правило, с 5-го дня применения указанных препаратов; полного восстановления иммунных реакций не наступает даже через 10—15 дней после отмены антибиотиков.

5. Продолжительное введение антибиотиков белым мышам и крысам в процессе иммунизации увеличивает сохранность бактериальных и небактериальных антигенов в лимфатической ткани животных, способствует замедлению элиминации их из организма.

6. Длительное применение антибиотиков сопровождается изменениями неспецифической резистентности организма: снижением общей бактерицидной активности, уменьшением титра комплемента и лизоцима сыворотки крови, подавлением поглотительной и переваривающей способности макрофагов.

7. Применение антибиотиков в процессе иммунизации приводит к снижению выживаемости животных при заражении их смертельными дозами гомологичных микроорганизмов.

**Группа хлорамфеникола.** Известно более 200 аналогов хлорамфеникола, из них наибольшей активностью обладают Д (—) треоизомер хлорамфеникола (левомецетин, хлоромецетин) и синтомицин. Хлорамфеникол является бактериостатическим антибиотиком, подавляющим рост многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Его широкое клиническое применение ограничено из-за токсического побочного действия.

Наиболее полное действие антибиотика на факторы иммунитета исследовал Г. Б. Гукасян (1970) и Н. В. Чумаченко (1967), которые указывают, что среднетерапевтические дозы левомецетина, введенные в организм

подопытных животных до иммунизации, в процессе иммунизации и непосредственно после нее, угнетают антителообразование, ослабляют плазмоклеточную реакцию и опсонизирующие превентивные свойства сывороток, задерживают элиминацию антигена из крови животных. Вместе с тем выживаемость животных при экспериментальной брюшнотифозной инфекции меняется не столь значительно, как при действии прочих антибиотиков — при предварительном введении левомицетина выживаемость незначительно понижается, при одновременном введении средних доз антибиотика и культуры брюшного тифа выживаемость повышается, введение препарата после курса вакцинации не меняет выживаемости.

В работах, предшествующих приведенным, можно найти как подтверждение, так и отрицание указанных положений.

Gohar (1956) и Farni (1956) приводят данные о снижении титра О-, Н- и Vi-агглютининов под действием хлорамфеникола у брюшнотифозных больных и у экспериментальных животных.

Barnya et al. (1961) считают, что угнетение антителообразования наблюдается лишь при длительном введении левомицетина после иммунизации. Б. Ю. Калинин (1962) указывает, что одновременное введение в организм кроликов брюшнотифозной вакцины и левомицетина (60 мг/кг) приводит к стимуляции выработки О-агглютининов и угнетению выработки Vi- и Н-агглютининов.

П. А. Алексеев (1960) обнаружил замедление нарастания и ускорение снижения титров агглютининов у больных паратифом А и Б, леченных синтомицином и левомицетином. Данные об отрицательном воздействии хлорамфеникола (10—30 мг/кг в день) на формирование антимикробного и антитоксического иммунитета приводят многие авторы (Т. М. Кокушина, 1958, 1961;

Т. М. Кокушина, Ф. П. Марченкова, 1960; А. И. Хохлова, 1960; Затуловский, 1966; Ambrose, 1966).

Б. С. Утешев, В. А. Бабичев (1974) считают, что ингибирующее действие левомисетина проявляется лишь при введении его на сравнительно поздних этапах латентной фазы иммуногенеза и, по-видимому, обусловлено действием на антителообразующие клетки как таковые. К такому же выводу приходят Н. Е. Гладкова с соавторами (1969).

Опыты, проведенные Obrach-Arboys, Eugiem (1961) с культурой периферических лимфоцитов человека, показали, что левомисетин в концентрации 60 мкг/мл тормозит клеточное деление, не влияя на бласттрансформацию лимфоцитов. В результате воздействия антибиотика происходит угнетение митотических процессов. Castoldi et al. (1969) предполагают, что действие хлорамфеникола связано с торможением синтеза белка в клетках, в результате чего могут возникать дефекты в их хромосомной структуре. Подтверждением этого является факт, что РНК, перенесенная от животных, иммунизированных бычьим сывороточным глобулином на фоне многократного введения хлорамфеникола (0,5 г), была неэффективна в организме животных-реципиентов (Michelozzi et al., 1968).

Вместе с тем имеются сведения о том, что хлорамфеникол (50 мг/кг), вводимый в организм в процессе иммунизации либо после нее, не влияет на титр агглютининов, активность фагоцитоза и прочие показатели уровня иммунных сил (Н. Б. Егорова, Р. А. Френкина, 1957; С. Е. Филичкин, 1958; Л. П. Гусева, 1960; Watson, 1958). С увеличением дозы препарата до 120 мг/кг титр антител снижается, что, по мнению авторов (С. Е. Филичкин, 1958; Л. Г. Гусева, 1960), является результатом токсического действия антибиотика. Это ставит под сомнение факт непосредственного воздействия хлорамфеникола на иммунные реакции. Н. Б. Егорова, Р. А. Френ-

кина (1957) и Watson (1958) считают, что отмечаемое некоторыми исследователями снижение антителообразования под действием левомицетинов объясняется ослаблением антигенных свойств микробов, структура которых изменилась под действием антибиотика.

Казалось бы, это действительно так, потому что хлорамфеникол даже в количестве 750 мг/кг, вводимый 4 раза за 4 ч до иммунизации, не оказывает влияния на антителогенез в организме животных, иммунизированных безмикробным антигеном — эритроцитами барана (Nathan et al., 1961; Weisberger et al., 1964; Rose et al., 1968). Но чем же в таком случае объяснить тот факт, что хлорамфеникол увеличивает среднее время отторжения пересаженных кожных трансплантатов, особенно при введении препарата через 10 дней после трансплантации (Nouza, 1966). Очевидно, хлорамфеникол все же повреждает иммунный механизм, так как установлено, что препарат изменяет функции информационной РНК (Ambrose et al., 1963; Бойд, 1969) и на 80—90% подавляет включение аденина и урацила в различные клеточные фракции гомогенатов тканей (Jacob, Bhargava, 1965). Хлорамфеникол характеризуется по крайней мере тремя группами эффектов в клетках высокоорганизованных организмов: довольно специфическим ингибирующим действием на синтез некоторых цитохромов (которое является отражением его действия на митохондриальную белоксинтезирующую систему), связывается с 50 S-субъединицами рибосом с ингибацией синтеза белка на функционирующих рибосомах и прямым подавляющим действием на клеточное дыхание. Последнее наблюдается только при относительно высоких концентрациях антибиотика (И. П. Ашмарин, Л. А. Ключарев, 1975).

К сожалению, кроме небольшого числа работ, по существу отсутствуют факты, свидетельствующие о перестройке под действием хлорамфеникола иммунной

системы организма, свободного от антигенного раздражителя. В свете сказанного представляется важной постановка опытов, подтверждающих или отрицающих непосредственное действие левомицетинов на иммунную систему. Только в случае установления ингибирующего действия препаратов этой группы на факторы естественного иммунитета в организме, не подвергнутом антигенному раздражителю, можно решить вопрос о том, не является ли угнетающее действие левомицетинов лишь результатом изменения антигенных свойств микроорганизмов.

В этом плане представляют значительный интерес исследования Р. А. Рашидовой (1977), которая изучала влияние различных доз (25, 50 и 100 мг/кг) синтомицина на число естественных антителообразующих клеток неммунизированных мышей, число антителообразующих клеток и титр антител у животных, иммунизированных эритроцитами барана. Полученные ею данные показали, что антибиотик, вводимый в течение 5 дней в дозе 100 мг/кг, достоверно уменьшает число естественных антителообразующих клеток в селезенке животных. В опытах с иммунизацией (эритроциты барана вводили на 11-й день опыта) было установлено, что левомицетин, вводимый в течение 10 дней в дозах 50 и 100 мг/кг, в значительной степени уменьшает число антителообразующих клеток в селезенке, при этом уменьшается и число живых ядерных клеток органа животных и титр гемагглютининов в сыворотке крови. Антибиотик в дозе 25 мг/кг не влияет на иммуногенез.

Следовательно, механизм иммунодепрессивного действия антибиотиков группы хлорамфеникола весьма сложен и связан прежде всего с ингибированием синтеза белков и подавлением энергетических процессов в клетках.

Из новых антибиотиков изучена группа стрептотри-

**цинов.** Отмечено, что при введении антибиотиков 232, 3014, 11296 (соответственно в дозах 2,6; 0,42; 3,2 мг/кг) антителообразование не изменяется, тогда как другие препараты этой группы в дозах, приближающихся к максимально переносимым, вызывают 3—5-кратное снижение титров антител (В. А. Шорин, С. П. Шаповалова, 1966; С. П. Шаповалова с соавт., 1968). Так как степень токсического действия стрептотрицина зависит от чистоты препарата (М. Герольд, 1966), то для суждения о возможности иммунодепрессивного эффекта, очевидно, есть смысл исследовать чистый препарат.

В аспекте влияния на иммунные реакции изучается ряд новых антибиотиков, появление которых обусловлено прежде всего тем, что многие микроорганизмы проявляют устойчивость к применявшимся ранее. Пока что трудно делать какие-либо выводы и заключения по поводу действия на иммунную систему этих препаратов, так как работы, касающиеся их, пока что единичны. Если судить по этим работам, то абуромицин, бацитрацин, неомицин не влияют на процессы иммуногенеза даже в больших дозах (В. А. Шорин, С. П. Шаповалова, 1966; Berenbaum, 1962; Berenbaum et al., 1964); олеандомицин и полимиксин способны резко подавлять антителообразование и снижать выживаемость животных (Т. М. Кокушина, 1958; В. А. Шорин, С. П. Шаповалова, 1966; В. Ф. Грезин, В. Ф. Ковалев, 1967).

**Противораковые антибиотики.** К противораковым антибиотикам относятся группа актиномицинов, антрациклиновые антибиотики (рубомицин, карминомицин, адриамицин и др.), брунеомицин, блеомицин, оливомицин и близкие к нему антибиотики (хромомицин и митромицин, митомицин и др.). Молекулярные механизмы действия ряда этих антибиотиков изучены достаточно хорошо (Ю. О. Сазыкин, 1968; И. П. Ашмарин, Л. А. Ключарев, 1975; Г. Ф. Гаузе, Ю. В. Дудник, 1979, и др.).

*Группа актиномицинов.* Актиномицины представлены

группой антибиотиков (известно более 50) пептидного характера, которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу пептидных цепей. В рассматриваемом аспекте наиболее изучены актиномицины С и D, которые применяются в онкологии.

Необходимо отметить большую противоречивость данных литературы о токсичности актиномицина С и о его иммунодепрессивном действии. По данным ряда авторов (В. А. Лященко, Л. П. Колесникова, 1965; Sterze, 1960, 1961; Nathan et al., 1961; Brown 1964; Harris, 1968), актиномицин С, введенный либо до, либо одновременно с иммунизацией, не подавляет выработку антител даже в дозе 0,75 мг/кг; при введении препарата через 1—5 дней после иммунизации наблюдается угнетение выработки антител (Brown, 1964).

По данным других авторов, актиномицин С тормозит развитие иммунного процесса при введении его не только после, но и до иммунизации. Выявлено значительное (более чем в два раза) увеличение времени отторжения пересаженных кожных трансплантатов при введении 0,2 мг/кг препарата в течение 10 дней до операции (Nouza, 1966) и торможение образования антител, связывающихся с кожей, при введении актиномицина С в течение всего срока введения антигена (Rudnicka, 1972).

Gilsenbach et al. (1971) выявили стимуляцию продукции гемолизина при введении мышам 0,55 мг/кг актиномицина С одновременно с эритроцитами барана, которую они рассматривают как продукцию гемолизина с повышенной активностью.

Robertshaw et al. (1967) указывают, что 6-кратное введение 5 мг/кг актиномицина С через сутки после операции увеличивает выживаемость животных с пересаженной почкой. Судя по данным большинства авторов, наибольший ингибирующий эффект актиномицина С проявляется при введении его в период продуктивной

фазы антителогенеза. Более однозначны данные, касающиеся актиномицина D. Авторы, изучавшие его действие на культуру лимфоидных клеток (И. В. Константинова с соавт., 1967; Werchon et al., 1966; Ambrose, 1966; Bussard, 1967; Rose et al., 1968; Harris, 1968), единодушно приходят к мнению, что введение препарата приводит к выраженному угнетению антителообразования культуральными клетками, причем чем длительнее контакт и выше концентрация актиномицина, тем выраженнее его депрессивный эффект. При изучении действия актиномицина D *in vivo* обнаружено, что он способен подавлять антителообразование при введении в самые различные периоды до и после иммунизации. Wust, Hanna (1965) наблюдали значительное угнетение антителообразования у мышей при введении 15—75 мкг препарата за 4—8 ч до введения антигена. Необходимо отметить, что многократное определение титров антител этими же исследователями свидетельствует не столько об угнетении антителообразования, сколько об увеличении его латентного периода. 1—6-кратное парентеральное введение различных доз актиномицина D во время или после иммунизации, также приводит к угнетению антителообразования (В. А. Шорин, П. Шаповалова, 1966; Nathan et al., 1961; Floersheim et al., 1967; Giller, Speirs, 1968).

Угнетение антителообразования актиномицином D сопровождалось цитотоксическим действием на клетки зародышевых центров белой пульпы селезенки, восстановление которых начинается с 3-го дня после введения антибиотика (Uyki, Edwin, 1972; Hanna, Wust, 1965). Имеются сведения о том, что актиномицин D (0,1 мг/кг) может подавлять трансплантационный иммунитет при введении его в течение длительного времени после пересадки (Nouza, 1966). Однако другие данные (Robertshaw et al., 1967) свидетельствуют о том, что ни большие, ни меньшие дозы препарата, вводимого после пересадки

органов, не влияют на продолжительность жизни трансплантата. Учитывая бесспорный эффект подавления антителообразования актиномицином D, следует признать необходимость дальнейшего исследования механизма его действия на трансплантационный иммунитет.

Вместе с тем, имеются данные об усилении продукции антител у мышей, обработанных актиномицином D в дозах 0,05; 0,1 и 0,2 мг/кг в день в течение 4 дней (Dobbs et al., 1968). Увеличение титров антител под влиянием актиномицина D наблюдали и другие авторы (Б. Н. Ярвелов, Б. В. Пинегин, 1973). Этот эффект может быть обусловлен, с одной стороны, усилением синтетических процессов в каждой функционирующей клетке, а с другой — вовлечением новых антителообразующих клеток. Усиление синтеза антител в присутствии актиномицина D *in vivo* может быть связано с угнетением синтеза РНК, ответственной за образование цитоплазматического репрессора антителообразования и являющейся более чувствительной к действию препарата, чем фракции, связанные с синтезом антител, вследствие чего уменьшается количество свободной РНК и угнетается антителообразование (Е. С. Залманзон с соавт., 1965; Ambrose, 1966).

И. П. Ашмарин, Л. А. Ключарев (1975) указывают, что синтез белка может быть подавлен в результате задержки транскрипции на матрице ДНК при связывании последней с актиномицином D. Из-за нарушения транскрипции снижается содержание информационной РНК (мРНК), необходимой для синтеза белка. В первую очередь угнетается биосинтез белков, кодируемых короткоживущими мРНК. В животных клетках продолжительность синтеза белков в условиях блока транскрипции значительно варьирует. По мере разрушения ранее синтезированных мРНК в присутствии актиномицина проявляются различные признаки подавления биосинтеза белков. Они выражаются также в прекращении

синтеза индуцированных белков, в нарушении циклического развития клеток, в проявлении морфологических изменений и т. д.

Механизм действия актиномицинов, особенно актиномицина D, изучен наиболее полно. Актиномицин D связывается с ДНК *in vivo* и *in vitro*, что приводит к подавлению матричной активности ДНК, снижению синтеза всех фракций РНК, а, следовательно, и белка. Актиномицин преимущественно связан с гуаниловыми нуклеотидами ДНК. В то же время с РНК он не связывается. Антибиотик является классическим ингибитором ДНК-зависимого синтеза РНК. Подавление указанной полимеразной реакции является результатом связывания антибиотиков с ДНК-матрицей. При этом возникают достаточно стабильные блоки на пути продвижения фермента РНК-полимеразы вдоль матрицы. В РНК-полимеразной реакции антибиотик ингибирует преимущественно стадию элонгации полинуклеотидных цепей. Выявлена связь между подавлением различными производными актиномицина РНК-полимеразной реакции и скоростью диссоциации комплексов испытуемых актиномицинов с ДНК.

**Антрациклиновые антибиотики.** Из большого числа антибиотиков антрациклиновой группы практический интерес представляют очень близкие по своей структуре и механизму действия рубомицин, карминомицин и адриамицин. Два первых антибиотика используются для лечения лейкозов.

При изучении механизма действия рубомицина выявлено, что он в большей степени подавляет синтез нуклеиновых кислот и в меньшей — белков. В зависимости от объекта и условий эксперимента антибиотик может более значительно подавлять синтез ДНК или РНК. Рубомицин образует комплексы с ДНК, РНК, полирибонуклеотидами, уриновыми нуклеотидами и нуклеозидами. Он изменяет физико-химические свойства

ДНК (увеличивается температура плавления, снижается плавучая плотность, повышается вязкость и снижается константа седиментации).

Рубомицин подавляет интенсивность ДНК-зависимых ДНК- и РНК- полимеразных реакций *in vitro*. Это вызвано нарушением матричной активности ДНК в результате связывания антибиотика. Он избирательно подавляет элонгацию полинуклеотидных цепей, блокирует активность ферментов репарации и вызывает одиночные разрывы ДНК. Механизмы действия карминомицина и рубомицина близки. Рубомицин обладает значительно более сильным иммунодепрессивным действием, чем другие антибиотики этого ряда (Sasazza et al., 1975).

По данным ряда исследователей, рубомицин и рубомицин В, введенные в различных дозах (вплоть до максимально переносимой) в организм иммунизированных мышей, не влияют на процесс антителообразования (В. А. Шорин, С. П. Шаповалова, 1966; В. А. Лященко, Л. П. Колесникова, 1967), тогда как рубомицин С обладает выраженным иммунодепрессивным действием (Л. К. Артемова, С. П. Шаповалова, 1968). При лечении им животных с перевитыми опухолями отмечается значительно большее снижение иммунологической реактивности по сравнению с нелечеными животными (В. А. Шорин, С. П. Шаповалова, 1969). Рубомицин С способен усугублять иммунодепрессивное действие сарколизина и имурана; при сочетании применения рубомицина с миелосаном, тиофосфамидом и оливомицином такого усугубления не наблюдается (С. П. Шаповалова, 1969). Степень торможения иммунного ответа зависит от видовой чувствительности — наиболее чувствительными к рубомицину С оказались морские свинки (Л. К. Артемова, С. П. Шаповалова, 1970).

Карминомицин оказывает иммунодепрессивное действие на организм животных при парентеральном и пе-

роральном введении. Он угнетает пролиферацию анти-телообразующих клеток в селезенке мышей, иммунизированных эритроцитами барана, и ответную реакцию реципиента на трансплантат, а также снижает поглотительную способность клеток ретикулоэндотелиальной системы (С. П. Шаповалова, И. В. Малкова, 1977).

При сравнительном изучении действия рубомицина и карминомицина на динамику первичного и вторичного иммунного ответа в опытах на мышах, иммунизированных эритроцитами барана, выявлено (В. А. Лященко с соавт., 1979; С. К. Александер с соавт., 1979), что карминомицин значительно сильнее подавляет синтез антител и формирование антителообразующих клеток в селезенке животных, если его вводят после (через 1—3 дня), а не до инъекции антигена. Следовательно, этот антибиотик поражает иммунокомпетентные клетки, находящиеся в стадии размножения и дифференцировки. Рубомицин подавляет синтез антител и формирование антителообразующих клеток при введении его до инъекции антигена. Это объясняется, по мнению авторов, поражением недифференцированных предшественников антителообразующих клеток.

В то же время А. Е. Ватин и Г. Е. Попова (1978) в опытах на мышах, иммунизированных эритроцитами барана, отметили, что рубомицин и карминомицин вызывают наиболее выраженный иммунодепрессивный эффект при введении антибиотиков в индуктивную фазу антителообразования (введение через сутки после инъекции эритроцитов барана) и оказывают слабое действие на антителообразование при введении их через 3 сут после иммунизации.

В опытах с иммунизацией животных полисахаридом *E. coli* (тимуснезависимый АГ) более выраженным иммунодепрессивным действием обладает карминомицин.

В опытах на мышах проведены исследования по изучению в сравнительном аспекте иммунодепрессивных

свойств некоторых производных рубомицина (рубомицин К-101 и Р-103) и карминомицина (дигидрокарминомицин, 14-оксикарминомицин и бензоилгидразон карминомицина) со свойствами исходных препаратов (С. П. Шаповалова с соавт., 1979). Выявлено, что наиболее выраженное подавление иммунного ответа на эритроциты барана было вызвано производным карминомицина К-101. Остальные препараты обладали одинаковым действием. В то же время карминомицин подавляет трансплантационный иммунитет в большей степени. Иммунодепрессивное действие препаратов было примерно одинаковым в опытах с четырехкратным их введением через 48 ч и трехкратным введением через 120 ч.

Блеомицин избирательно подавляет синтез ДНК в целых клетках. В то же время синтез РНК и белка повреждается мало. В малых концентрациях блеомицин вызывает одиночные разрывы в ДНК и ее деградацию. Этот антибиотик образует комплексы с ДНК *in vitro*.

Антибиотик примерно одинаково подавляет активность ДНК-зависимые РНК- и ДНК-полимеразы и слабее ингибирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу. Он подавляет также и активности ферментов, осуществляющих репарацию одиночных разрывов ДНК.

Блеомицин быстро инактивируется в организме, а поэтому лишь незначительно повреждает органы кроветворения и не обладает выраженным иммунодепрессивным действием.

Оливомицин, хромомицин, митромицин весьма близки по своей химической структуре и механизму действия. Менее токсичен для организма оказался оливомицин, который и разрешен к применению в онкологической практике.

Указанные антибиотики, образуя комплексы с ДНК, избирательно подавляют синтез РНК и в меньшей степени ДНК. В то же время у животных синтез белка длительное время не нарушается. В результате связы-

вания антибиотиков с ДНК нарушается матричная активность последней. Отмечено, что комплексы антибиотиков с ДНК образуются только в присутствии ионов двухвалентных металлов (с ДНК соединяется антибиотик в сочетании с двухвалентным металлом). При этом антибиотики связываются преимущественно с гуаниловыми, нуклеотидами нативной спирализованной ДНК и не взаимодействуют с РНК, нуклеотидами и нуклеозидами. Такое взаимодействие с ДНК приводит к понижению ее плавучей плотности в градиентах солей цезия, но практически не влияет на вязкость и коэффициент седиментации.

Антибиотики *in vitro* подавляют активность ДНК-зависимых РНК- и ДНК-полимераз. Как и актиномицин, эти антибиотики подавляют РНК-полимеразную активность за счет образования длительно сохраняющихся блоков, препятствующих продвижению фермента вдоль ДНК-матрицы. Оливомицин избирательно подавляет элонгацию полинуклеотидных цепей и не оказывает заметного влияния на инициацию. Отщепление углеводных остатков у этих антибиотиков приводит к снижению их биологической активности.

При изучении влияния оливомицина на антителообразование выявлено, что большие дозы препарата (3,5 мг/кг и более), введенные в организм животных после иммунизации, подавляют иммуногенез (В. А. Лященко, Л. П. Колесникова, 1965), а малые дозы не влияют или даже стимулируют антителообразование (В. А. Шорин, С. П. Шаповалова, 1966; В. А. Лященко, Л. П. Колесникова, 1965).

Действие *пурамицина* на антителогенез изучено большинством авторов *in vitro*. При этом обнаружено, что продолжительная (более двух часов) инкубация клеток с различными концентрациями препарата приводит к снижению синтеза иммуноглобулинов и уменьшению числа гемолизинообразующих клеток (Ambrose, 1966;

Rolph et al., 1967; Harris, 1967; Bussard, 1967; Rose et al., 1968); непродолжительный (менее двух часов) контакт с препаратом или добавление его в тех же дозах в культуральную среду после инкубирования не влияет или даже увеличивает количество гемолизинобразующих клеток (Fitch et al., 1968; Harris, 1968).

Экспериментальные исследования показали, что брунеомицин даже в больших дозах не влияет на продукцию антител, однако резко снижает интенсивность фагоцитоза и активность клеток ретикулоэндотелиальной системы (В. А. Лященко, Л. П. Колесников, 1965; С. П. Шаповалова, 1966; С. П. Шаповалова, 1968). Сочетанное применение брунеомицина и продигозана снимает подавляющий эффект. При введении брунеомицина в организм он практически весь связывается ядрами клеток. Антибиотик мало активен *in vitro* и активируется в клетках при введении его в организм животных. Предполагается, что внутри клетки образуются свободные радикалы и брунеомицин приобретает биологическую активность.

Биологическое действие брунеомицина объясняется, видимо, его непосредственным действием на ДНК, ибо большая часть меченого антибиотика локализуется в ядрах клеток. Брунеомицин, так же как и митомицин, избирательно подавляет синтез ДНК. При этом происходит деградация ДНК, но синтез РНК и белка продолжается. Антибиотик способствует образованию одностежковых разрывов также в ДНК митохондрий, не вызывает образования сшивок в молекулах ДНК.

В заключение следует сказать, что имеющиеся в настоящее время данные еще не позволяют дать всестороннюю характеристику действия антибиотиков, особенно новых, на иммунные реакции организма. В последние годы интерес к этому вопросу несколько уменьшился, сменившись увлечением поисками новых антибиотиков. Необходимость таких поисков очевидна, но

также очевидна необходимость изучения влияния на иммунную систему препаратов при различных схемах их применения. Такая характеристика помогла бы разработать оптимальные схемы, исключая или сводящие до минимума одно из отрицательных свойств антибиотиков — угнетение иммунных реакций. Еще одно обстоятельство не позволяет дать практические рекомендации по применению антибиотиков, а именно: подавляющее большинство работ носит экспериментальный характер, поэтому полностью переносить результаты экспериментов на человека невозможно.



Таким образом, большая часть применяющихся антибиотиков оказывает отрицательное воздействие на иммунные реакции. Механизм этого воздействия сложен и зависит от многих факторов. В определенных дозах антибиотики нарушают течение многих биохимических процессов, подавляют митотическую активность и, следовательно, пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Чем раньше и в больших дозах вводятся препараты, тем выраженнее тормозящее действие на интенсивность процесса пролиферации антителообразующих клеток, следовательно, концентрацию антител в периферической крови. Когда количество антителообразующих клеток в организме достигает значительных величин, подавление их дальнейшей пролиферации в меньшей степени сказывается на накоплении циркулирующих антител.

Немаловажное значение имеют и такие факторы, как формирование аутоиммунных процессов при развитии патологического процесса и антибиотикотерапии, причем последний фактор необходимо рассматривать в двух аспектах. С одной стороны, антибиотики могут подавлять образование антител к органам животных, с дру-

гой — комплексируясь с белками организма и приобретая антигенную функцию, они могут сенсibilизировать организмы, явиться причиной формирования аутоантигенов, на которые в организме образуются антитела. Вероятно, все эти факторы имеют важное значение в антибиотикотерапии и оказывают большое влияние на конечный результат лечения.

## СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И АКГГ

К стероидам относится большая группа органических соединений животного и растительного происхождения, являющихся производными циклопентанпергидрофенантрена. В группу стероидов входят стерины, желчные кислоты, гормоны коры надпочечников (кортикостероиды), половые гормоны, сердечные гликозиды, стероидные сапонины, алкалоиды и др.

Рассмотрим влияние на иммуногенез *кортикостероидов и половых гормонов*. Следует отметить, что наиболее изученными в этом отношении являются кортикостероиды.

В настоящее время из коры надпочечников выделено свыше 50 стероидных соединений. Из них только 8 обладают физиологическим действием: кортикостерон, 17-оксикортикостерон (гидрокортизон), 17-оксиг-11-дегидрокортикостерон (кортизон), 11-дезоксикортикостерон, 11-дегидрокортикостерон, 17-оксиг-11-дезоксикортикостерон, 19-оксикортикостерон. Остальные, видимо, являются предшественниками и метаболитами. Все они названы кортикостероидами.

В состоянии физиологического покоя у человека в сутки выделяется в кровотоке 4,9—27,2 мг гидрокортизона, 0,8—4 мг кортикостерона и 0,15—0,4 мг альдостерона. Установлено, что при воздействии на организм чрезвычайных раздражителей отношение гидрокортизона к кортикостерону возрастает, то есть в надпочечни-

ках образуется более активная форма кортикостероидов (Н. А. Юдаев, 1969).

В сыворотке крови кортикостероиды находятся в свободной (около 5% от общего количества) и связанной с альбуминами и транскортином форме. Этот факт имеет исключительно большое значение, ибо биологический эффект гормонов определяется концентрацией их в свободном состоянии. Кортикостероиды, связанные с белками, неактивны и являются резервом организма, обеспечивая «кортикостероидное равновесие» (Н. А. Юдаев, 1965). При различных стрессовых реакциях транскортиновая система сыворотки крови быстро истощается, что приводит к увеличению содержания в крови гормонов свободной формы. Это имеет большое значение в процессах адаптации организма к различным стрессовым воздействиям.

Кортикостероиды делят на глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортикостерон, кортизон, 11-дегидрокортикостерон), влияющие преимущественно на углеводный и белковый обмены, и минералокортикоиды (11-дезоксикортикостерон, 17-оксиг-11-дезоксикортикостерон и альдостерон), оказывающие преимущественное влияние на водно-солевой обмен.

Глюкокортикоиды оказывают влияние практически на все виды обмена веществ, стимулируя или ингибируя различные ферменты. Наряду с инсулином они регулируют уровень сахара в крови, способствуют образованию гликогена из глюкозы в печени (частично за счет активирования глюкозо-6-фосфатазы в мышцах), увеличивают содержание моносахаров в крови, снижают потребление глюкозы периферическими тканями, стимулируют образование углеводов из аминокислот (способствуют глюконеогенезу), повышают толерантность к глюкозе и снижают чувствительность организма к инсулину.

Глюкокортикоиды обеспечивают тонкую регуляцию

белкового обмена в организме. Под влиянием их больших доз количество белка в мышцах и соединительной ткани уменьшается, а в печени возрастает, увеличивается выделение из организма продуктов белкового обмена, азотистый обмен становится отрицательным. При этом одна часть аминокислот превращается в гликоген печени, а другая используется для синтеза в печени адаптивных ферментов, таких, как триптофанпирролаза, тирозин-трансаминаза, аланин-трансаминаза и др. (Н. А. Юдаев с соавт., 1957), обладая липогенной и липолитической активностью.

Глюкокортикоиды оказывают влияние на перераспределение жиров и образование из них глюкозы, способствуют выходу из депо жиров, большого количества жирных кислот, создавая дополнительный источник энергии (С. М. Лейтес, 1964).

Выявлено, что глюкокортикоиды влияют на активность ферментов, участвующих в синтезе ДНК и РНК, а также на различные фазы синтеза белка в клетке (Т. Н. Протасова, 1975; П. В. Сергеев, Р. Д. Сейфулла, А. И. Майский, 1976).

Одной из важнейших функций глюкокортикоидов является обеспечение реализации других гуморальных и нервных явлений (С. М. Лейтес, 1964). Глюкокортикоиды в количествах, которые сами по себе не дают метаболических эффектов, позволяют обнаружить действие других факторов.

Путем изменения отдельных элементов структуры природных глюкокортикоидов был создан ряд синтетических препаратов, оказывающих глюкокортикоидное действие. Так, в результате внесения дополнительной двойной связи в положение 1—2 в структуры кортизона и гидрокортизона были получены преднизон и преднизолон, которые в 4—5 раз активнее кортизона и гидрокортизона, но минералокортикоидная активность у них выражена слабее. Еще более активным синтетическим глю-

кортикостероидом является дексаметазон, содержащий в своей молекуле фтор. Препарат в 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз — кортизона.

Минералокортикостероиды являются преимущественно регуляторами солевого обмена, способствуя задержке в организме хлористого натрия и воды и увеличивая выделение калия. Большинство минералокортикостероидов характеризуется отсутствием у углеродного атома, находящегося в 11-м положении, кислородсодержащего заместителя. Из минералокортикостероидов наибольший практический интерес представляет дезоксикортикостерон, который в виде дезоксикортикостерон-ацетата используется как лекарство.

Деление кортикостероидов на глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды указывает лишь на преимущественную сторону их активности. В действительности дезоксикортикостерон воздействует не только на минеральный, но и на углеводный и белковый обмен. В то же время типичные глюкокортикостероиды (гидрокортизон и кортизон) проявляют некоторую минералокортикостероидную активность. Следует помнить, что термины «глюкокортикостероиды» и «минералокортикостероиды» отражают лишь преимущественный биохимический эффект этих гормонов, обладающих в равной мере и другими аспектами действия. С общемедицинской точки зрения более важно подчеркнуть, что гормоны, активные в отношении глюкостерогенеза, являются противовоспалительными кортикостероидными, то есть они угнетают воспалительные реакции, тогда как кортикостероиды, активные в отношении минерального обмена, облегчают возникновение этой реакции (Г. Селье, 1960).

Многочисленные побочные явления и осложнения, отмечаемые при использовании завышенных доз естественных гормонов в течение продолжительного времени, как это наблюдается при лечении заболеваний неэндокринного характера, привлекли внимание к вопросу о

необходимости изготовления синтетических кортикостероидных препаратов, лишенных этих недостатков. В настоящее время при лечении эндокринных заболеваний используют главным образом естественные или же синтетические гормоны, оказывающие преимущественное воздействие на водно-солевой обмен. При лечении заболеваний неэндокринной природы наибольший интерес представляют противовоспалительные кортикостероидные препараты, оказывающие максимальное действие на ткани при минимальном влиянии на эндокринные железы и водно-электролитный обмен (Ш. Милку, 1962).

При назначении кортикостероидов необходимо придерживаться следующих принципов:

- использовать минимальную дозу препарата, оказывающую желаемый эффект;

- в каждый последующий день терапии должна быть использована суточная доза, необходимая для оптимального клинического ответа;

- стероиды должны даваться утром в разовой дозе, которая затем постепенно снижается;

- избегать применения АКГГ или стероидных инъекций;

- у больных, которые принимают большие дозы глюкокортикоидов, развивается аденоидная атрофия. После отмены глюкокортикоидов больные должны получать гидрокортизон в стрессовых ситуациях (лихорадка, инфекции, несчастные случаи или хирургические вмешательства);

- для предотвращения симптомов отмены дозу стероидов следует медленно снижать (преднизона или его эквивалента на 2,5 мг в день каждые 2 недели).

Глюкокортикоиды используются в различных вариантах при ряде заболеваний. В некоторых случаях они имеют прямое назначение и заранее предсказываемый хороший результат (язвенный колит, коллагенозы, бронхиальная астма и др.). В других случаях стероиды

используются как последнее средство из-за осложнений (ревматоидный артрит и др.).

Гормон передней доли гипофиза — *адренокортикотропный гормон (АКТГ)* — стимулирует гормональную деятельность коры надпочечников, высвобождая из них преимущественно противовоспалительные гормоны. АКТГ — полипептид, состоящий из 39 аминокислот. Выработка АКТГ находится под контролем высших отделов центральной нервной системы. Повышенный выход АКТГ из передней доли гипофиза наблюдается в результате включения нервнорефлекторных механизмов при состояниях «напряжения», вызываемых воздействием сильных раздражителей (охлаждение, кислородное голодание, травма, инфекция, воздействие аллергенов, эмоциональное воздействие и т. д.). Последнее приводит также к повышенной секреции адреналина из мозгового слоя надпочечников; а адреналин, в свою очередь, вызывает некоторое усиление секреции АКТГ. Наконец, секреция АКТГ зависит от гормональной активности коры надпочечников: при низком содержании в крови гормонов коры надпочечников выделение АКТГ увеличивается и, наоборот, высокое содержание в крови этих гормонов вызывает подавление секреции АКТГ.

В 1949 г. Ф. С. Хенч с сотрудниками сообщили о своих наблюдениях, связанных с клиническим использованием АКТГ и кортизона. Гормоны, примененные в больших дозировках, оказались исключительно эффективными в угнетении аллергических и воспалительных реакций мезенхимы при лечении группы заболеваний соединительной ткани, известной под названием «коллагенозы» (острый ревматизм, ревматоидный артрит, диссеминированная красная волчанка, узелковый периартериит и т. д.).

Кортикостероиды оказывают существенное влияние на естественные и искусственные факторы иммунитета.

Еще в 1905 г. А. А. Богомолец указал на роль гормонов коры надпочечников в повышении сопротивляемости организма к различным инфекциям и токсическим веществам. Позднее Selge (1936, 1952, 1962, 1971) обосновал представление о роли указанных гормонов в защитно-приспособительных реакциях организма. Поступление кортикостероидов в кровотоки необходимо для успешного преодоления агрессии. Сопротивляемость животных к бактериальной инфекции после удаления надпочечников снижается в 10—12 раз. При нарушении функции надпочечников снижаются выработка антител, фагоцитарная активность лейкоцитов, воспалительная реакция, толерантность к шоку, гипоксии, охлаждению, перегреванию и др.

С увеличением поступления кортикостероидов в кровотоки происходит разрушение лимфоцитов с освобождением иммуноглобулинов, увеличение в крови количества нейтрофилов и повышение их фагоцитарной активности. Все это повышает сопротивляемость организма к различным вредным факторам. В связи с отмеченным глюкокортикостероиды получили название адаптивных гормонов.

Введение в организм фармакологических доз кортикостероидов вызывает инволюцию тимико-лимфатической ткани, при этом зубная железа также быстро и резко уменьшается, наступает гипоплазия селезенки и лимфатических узлов, уменьшается абсолютное число лимфоцитов в периферической крови, за счет этого в сыворотке крови происходит временное увеличение содержания гамма-глобулинов. У таких животных инфекция протекает значительно тяжелее, фагоцитарная активность лейкоцитов резко снижается, угнетаются процессы регенерации тканей и животные погибают от несмертельных доз токсических веществ.

В то же время некоторые исследователи уменьшение числа лимфоцитов после введения животным кортико-

стероидов объясняют их перераспределением (Cohen, 1972; Claman, 1972; Fanci, 1974). Основанием для такого утверждения явились отрицательные результаты опытов в пробирке с различными кортикостероидами (Claman et al., 1971, и др.). Это, видимо, связано с применением различных кортикостероидов, их доз, видов животных и др.

В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие о влиянии гормонов на продукцию антител. При этом особый интерес представляют регулирующая роль гормонов в процессе выделения антител из лимфатических узлов, а также их влияние на уровень иммунологических реакций.

Установлено, что введение кортизона животным перед их иммунизацией тормозит увеличение массы лимфатических узлов (Н. Н. Носик, 1959; А. Ворошилова, Н. Н. Грекова, 1961; Т. С. Забалуева, 1962, и др.). Иммунизация животных на фоне введения кортизона не приводила к резкому увеличению числа плазматических клеток. Общее их количество на третий день после введения брюшнотифозной вакцины было в 3 раза меньшим у кроликов, получавших кортизон, чем у только иммунизированных животных.

Однако при рассмотрении вопроса о влиянии кортикостероидов на животных в процессе формирования иммунитета нельзя не учитывать дозу введенного гормона, время введения его в организм по отношению к иммунизации. Опытами А. Н. Мешаловой (1961) установлено, что небольшие дозы кортизона (3—5 мг/кг) оказывали стимулирующее действие на интактных и иммунизированных животных, большие же дозы (10—20 мг/кг) угнетали иммунологическую реактивность организма, снижали массу лимфатических узлов и подавляли развитие плазматических клеток.

По современным представлениям, органами-мишенями глюкокортикоидов в организме являются: лимфоид-

ная ткань коркового слоя вилочковой железы, лимфоциты костного мозга, герминальные центры фолликулов селезенки, лимфатические узлы. При этом происходит угнетение митозов, вследствие чего в первую очередь угнеталась популяция короткоживущих лимфоцитов. Установлено, что время генерации в ряду антителообразующих клеток составляет 7—8 ч, и поэтому кортикостерониды уменьшают количество антителообразующих клеток в большей степени, чем других лимфоидных клеток.

Л. С. Утешев с соавторами (1969) изучали действие преднизолона на количество антителообразующих клеток, синтезирующих 19S и 7S гемолизины. Белых мышей иммунизировали эритроцитами барана. Преднизолон вводили подкожно однократно в дозе 5 мг/кг в первой серии опытов за сутки до введения антигена, во второй — одновременно с ним, в третьей — через 24 ч, в четвертый — через 48 ч, в пятой — через 72 ч, в шестой — гормон вводили 4 дня в дозе 1,25 мг/кг в день, а первую инъекцию делали одновременно с антигеном. Результаты исследований показали, что под воздействием преднизолона независимо от срока введения почти полностью угнетается популяция 7S-антителообразующих клеток. Для ингибирующего действия гормона на 19S-клетки большое значение имеют сроки введения его относительно сроков иммунизации. Максимум уменьшения количества клеток, синтезирующих макроглобулиновые антитела (26 и 23,6% по сравнению с контролем), наблюдался в опытах с введением препарата за сутки или одновременно с иммунизацией. Гипоплазия лимфоидного аппарата селезенки и масса иммунокомпетентных органов не коррелировали с угнетением антителообразующих клеток.

Такое различие в угнетении этих двух популяций клеток авторы объясняют тем, что необходимым этапом в морфогенезе 7S-антителообразующих клеток между

получением клеткой информации об антигене и началом синтеза антител, вероятно, отсутствует стадия митотического деления.

В вопросе о влиянии АКТГ и кортикостероидов на выработку антител нет единого мнения. Ряд авторов считает, что эти гормоны оказывают выраженное лимфатическое действие, нарушая контакты антигена с антителами и клетками. Они подавляют реакцию лимфатических клеток на растворимые и клеточные антигены, тормозят выработку гуморальных антител, реакцию трансплантата против хозяина. Глюкокортикоиды рекомендуются как основные медикаменты при аутоиммунных заболеваниях (хронический гепатит, гломерулонефрит и др.) и при трансплантации органов и тканей. Терапевтический курс подразумевает непрерывное введение их в средних дозах и повышенные дозировки во время криза отторжения (К. Ноуза, В. И. Говало, 1968).

В то же время некоторые авторы придерживаются противоположного мнения, считая, что кортикостероиды не оказывают влияния на синтез антител или даже стимулируют их выработку. Так, Dougherty, White (1945), экспериментируя на животных, иммунизированных ранее эритроцитами барана, пришли к выводу, что эти гормоны стимулируют образование антител. Fischel et al. (1951), вводя сенсибилизированному животному продолжительное время кортизон, также обнаружили увеличение количества антител. С. М. Рассудов с соавторами (1960), Б. В. Новокрещенов с соавторами (1961) отмечают, что десятикратное введение кортизона в дозе 10 мг/кг стимулирует бактерицидную силу сыворотки крови морских свинок, повышая титр нормальных агглютининов. Аналогичные данные получил В. Н. Соловьев (1959) в опытах на белых крысах и мышах при заражении их *Vac. pneumoniae*.

Введение кортизона в период максимального анти-

телообразования не влияет на выработку антител (М. Г. Мукадзе, 1961).

Кортизон угнетает естественную невосприимчивость белых мышей к вакцинным штаммам чумного микроба (С. А. Бляхер, 1960), ослабляет тканевую реакцию, бактерицидные свойства сыворотки крови и опсонофагоцитарный показатель у морских свинок.

Кортизон и гидрокортизон при смешивании с кровью обезьян *in vitro* не оказывает влияния на фагоцитоз золотистого стафилококка, однако введение обезьянам 25 мг/кг кортизона внутримышечно приводит вначале к повышению, а затем снижению лейкоцитарной активности. В дозе 5 мг/кг препараты не оказывают эффекта (Buttle, Northover, 1959).

По данным Б. В. Новокрещенова с соавторами (1961), доза кортизона 10 мг/кг при трех- и десятикратном введении лишь незначительно снижала содержание комплемента и лизоцима в сыворотке крови морских свинок, приводя к снижению титров в 1,5—2 раза по сравнению с контрольными животными, причем угнетающее действие препарата продолжалось в течение 15 сут. Однако характер действия кортизона может быть совсем противоположным. Так, Е. И. Шмелева (1961) после первоначального снижения титра комплементсвязывающих антител в крови морских свинок наблюдала значительное его повышение по сравнению с контролем.

Введение кортизона в дозе 5 мг/кг в течение 2—3 дней до иммунизации и после, а в день иммунизации — 10 мг/кг приводит к снижению титра брюшнотифозных антител более чем в 5 раз. Длительное введение кортизона циклами по три дня очередной инъекции антигена уменьшает количество антител на 50% у молодых и на 70% у старых кроликов (Т. Л. Ехнева, 1966; И. Я. Учитель, Э. Л. Хасман, 1968). Характерно, что кортизон угнетает продукцию различных видов антител, например, агглютининов и комплементсвязыва-

ющих, в большей степени, чем АКТГ и преднизолон (С. С. Дяченко, 1961, 1966).

Введение кортизона ацетата в дозе 16 мг/кг три раза в неделю подкожно удлиняет время выживания трансплантата у белых мышей до 29 дней (Hochm, Simmons, 1967).

При введении крысам кортизона в течение нескольких дней до иммунизации эритроцитами барана у них наблюдается снижение выработки гемолизинов. Введение же в день инъекции антигена гетерологичных неповрежденных отмытых клеток селезенки мышей устраняло влияние кортизона. По-видимому, эти клетки, реагируя с антигеном, образуют промежуточные продукты расщепления, необходимые для клеток, продуцирующих антитела. Это согласуется с предположением об ингибции кортизоном выработки антител с затруднением ассимиляции антигена. Возможно, что введенные клетки продуцируют фактор, способствующий гуморальным путем восстановлению клеточной популяции, поврежденной кортизоном (Fagraeus, 1960; Fagraeus, Berglund, 1961).

Максимальный иммунодепрессивный эффект отмечался при введении кортикостероидов до иммунизации (Б. С. Утешев, И. Е. Ковалев, 1967) и в процессе иммунизации между первой и второй инъекцией антигена. Введение кортизона в процессе иммунизации приводило к снижению превентивных и протективных свойств сыворотки крови кроликов и к снижению в 17 раз титра брюшнотифозных агглютининов по сравнению с контролем (А. Н. Мешалова, 1958; 1959).

Эти наблюдения позволили авторам сделать предположение о существовании особого «кортизончувствительного» периода в синтезе антител (Fagraeus, Berglund, 1961).

Введение кортикостероидов животным различного вида (кроликам, крысам, мышам) после иммунизации

или одновременно с ней оказывает незначительное влияние на выработку антител (А. Н. Мешалова, 1958; McMaster, France, 1961).

При проведении экспериментов на животных исследователи, как правило, используют большие дозы гормонов (5—10 мг/кг и выше). Такое избыточное количество экзогенных глюкокортикоидов препятствует естественному развитию защитно-приспособительной реакции организма, что приводит к резкому снижению титра антител в ответ на антигенную стимуляцию. Малые дозы глюкокортикоидов (0,013—0,65 мг/кг кортизона в сутки) повышают сопротивляемость организма к инфекции. Благоприятный эффект глюкокортикоидов отмечен при введении их на высоте развития тяжелых инфекций (коклюш, столбняк, дифтерия и пр.), когда наступает истощение функции коры надпочечников (В. М. Иванов, 1960, Е. А. Капитанов, 1966). По-видимому, в этих случаях проявляется заместительный характер их действия. Dougherty (1953), Berglund (1956), Dukor, Dietrich (1968) обнаружили количественную связь между антигеном и кортизоном: чем больше доза антигена, тем больше требуется гормона для угнетения синтеза антител.

Влияние кортизона на иммунологические реакции зависит и от вида подопытных животных (Н. А. Скуратова, 1957, 1962; В. М. Иванов, 1959). Так, морские свинки оказались устойчивыми к дозам кортизона, вызывающим ингибирующий эффект у кроликов. В опытах на мышах наибольшую активность проявляли кортикостерон, затем кортизон, гидрокортизон и, наконец, 11-дегидрокортизон; в опытах на кроликах — гидрокортизон (McMaster, France, 1961; Claman, 1972, и др.). Наиболее чувствительными к кортикостероидам оказались мыши, крысы и кролики, в то время как морские свинки, обезьяны и человек были менее чувствительны.

На чувствительность животных к кортикостероидам

оказывает влияние и возраст. Десятикратная иммунизация эритроцитами барана (доза  $4 \times 10^{10}$  и  $4 \times 10^8$  эритроцитов) приводит у старых животных (24—26 мес) по сравнению с молодыми (8—10 мес) к более выраженному (особенно при иммунизации эритроцитами в количестве  $4 \times 10^{10}$ ) снижению титров антител против эритроцитов в сыворотке крови и числа антителообразующих клеток в селезенке (Т. Л. Эхнева, 1976).

Однократная инъекция гидрокортизон-ацетата новорожденным крысам подкожно по 1 мг привела к снижению титра агглютининов против микробного антигена до  $0,42 \pm 0,29$  (контроль  $3,4 \pm 0,8$ ), гемолизинов против эритроцитов барана до  $2,6 \pm 1,4$  (контроль  $10,0 \pm 0,7$ ).

Нельзя оставить без внимания факт, что гормоны по-разному влияют на факторы врожденного и видового иммунитета. Так, одна и та же доза кортизона и АКТГ понижает титры лизоцима и комплемента и повышает бактерицидную силу сыворотки крови подопытных животных (Б. В. Новокрещенов с соавт., 1961).

Таким образом, иммунодепрессивное действие кортикостероидов в значительной степени зависит не только от их дозы, срока введения препарата по отношению к иммунизации, дозы антигена.

Многочисленные исследования (А. Н. Мешалова, 1961; П. Ф. Здродовский, 1963, и др.) показывают, что развитие иммунного состояния в организме представляет собой сложный процесс и подчинено общим физиологическим законам сопряженности процессов возбуждения, торможения и суммации. Так, кортизон в условиях медикаментозного сна, когда общая реактивность заторможена, не оказывает влияния на иммунологическую реактивность организма кроликов, не изменяет уровень иммунологических реакций. Введение же кортизона в период интоксикации, когда реактивность организма находится в состоянии тяжелой депрессии, вызывает повышение общей иммунологической реактивности и уменьшает период депрессии.

При изучении влияния гидрокортизона на иммуногенез мы (А. И. Николаев, И. Б. Сафаева, М. И. Розган, 1970) сравнивали его с действием облучения на антителообразование, ибо ряд исследователей (А. Л. Карташева, 1967; White, 1963, и др.) отмечают, что механизм действия кортикостероидов и облучения на синтез антител одинаков. Так, введение стероидных гормонов и облучение в соответствующих дозах вызывают угнетение плазмочитарной реакции и связанное с ней образование антител. Глюкокортикостероидные гормоны, как и облучение, в большей степени угнетают иммуногенез в случаях, когда воздействие осуществляется до иммунизации животных или в первые дни после нее.

Мы установили (А. И. Николаев с соавт., 1968), что у мышей, иммунизированных эритроцитами барана, при облучении большими дозами (600—700 Р) резкое поражение ядерных клеток селезенки сочеталось с относительно высокой стойкостью антителосинтезирующих. Длительность индуктивной фазы антителообразования у облученных животных соответствовала отрезку времени между иммунизацией и началом процессов постлучевой регенерации лимфоидной ткани. При этом интенсивность антителообразования отдельными клетками существенно не изменялась.

Мы поставили перед собой задачу провести сравнительное изучение влияния гидрокортизона и облучения на число живых ядерных и антителообразующих клеток в селезенке интактных мышей, а также мышей, иммунизированных эритроцитами барана, в различные периоды (за 1 и 48 ч — в период воздействия антигена на иммунокомпетентные клетки и в период интенсивной их пролиферации) и после (через 1 и 48 ч — в период еще незначительных деструктивных изменений лимфоидной ткани и в период ее значительного разрушения) воздействия указанных факторов. Одновременно мы

изучали сроки появления в крови подопытных животных гемагглютининов.

Облучение мышей дозой в 700 Р, их иммунизацию эритроцитами барана, определение числа живых ядерных и антителообразующих клеток в селезенке животных и титра гемагглютининов в крови осуществляли по принятому нами методу (А. И. Николаев и соавт., 1968). Гидрокортизон вводили внутримышечно однократно из расчета 90 мг/кг. Эта доза, как нами установлено в предварительных опытах, вызывает изменения в селезенке (масса органа, число живых ядерных и антителообразующих клеток) у интактных мышей, аналогичные тем, которые возникают у них при облучении в дозе 700 Р.

Примененные нами дозы облучения и гидрокортизона действовали на исследованные показатели однократно до десятого дня наблюдения (табл. 5). Так, значительное уменьшение числа живых ядерных клеток в селезенке отмечено уже через сутки после облучения и введения гидрокортизона. Минимальное их количество определялось на 6—8-е сутки опыта. При этом у облученных животных число живых ядерных клеток по сравнению с контрольным показателем уменьшилось в 31 раз, а у мышей, получавших гормон, в 8 раз. С 10-го дня опыта отмечено преобладание процессов регенерации лимфоидной ткани. Это особенно заметно выражено у облученных мышей, у которых масса и число живых ядерных клеток селезенки восстанавливались до контрольных величин уже к 15-му дню опыта, тогда как во второй группе животных — на 20-е сутки.

При рассмотрении чувствительности «естественных» антителообразующих клеток к гидрокортизону и облучению выявлено, что они по сравнению с другими клетками менее чувствительны к указанным факторам и более подвержены воздействию гидрокортизона, чем облучения. Так, через 24 ч после облучения и введения

Таблица 5

Влияние гидрокортизона и облучения на число живых ядерных и антителообразующих клеток в селезенке неиммунизированных мышей

| Время воздействия<br>(в сутках) | Число живых<br>ядерных клеток<br>во всей селе-<br>зенке (в млн) | Число антителообразующих клеток<br>( $M \pm m$ )   |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                 |                                                                 | относительное (на<br>10 живых ядер-<br>ных клеток) | абсолютное (во<br>всей селезенке) |
| 1-е                             | $32,6 \pm 4,1$                                                  | $27,0 \pm 6,0$                                     | $92,0 \pm 18,9$                   |
|                                 | $11,1 \pm 1,5$                                                  | $53 \pm 11,0$                                      | $40,3 \pm 9,8$                    |
| 2-е                             | $18,7 \pm 3,8$                                                  | $11,1 \pm 2,9$                                     | $24,0 \pm 7,8$                    |
|                                 | $4,9 \pm 1,6$                                                   | $96 \pm 2,6$                                       | $38 \pm 14,2$                     |
| 3-й                             | $15,6 \pm 3,8$                                                  | $12,1 \pm 2,9$                                     | $14,4 \pm 2,4$                    |
|                                 | $3,2 \pm 0,4$                                                   | $54,0 \pm 12,0$                                    | $13,0 \pm 2,9$                    |
| 6-е                             | $7,7 \pm 1,0$                                                   | $20,1 \pm 7,3$                                     | $18,0 \pm 6,2$                    |
|                                 | $3,9 \pm 0,8$                                                   | $72,0 \pm 11,3$                                    | $22,0 \pm 4,1$                    |
| 8-е                             | $14,2 \pm 3,5$                                                  | $11,5 \pm 3,2$                                     | $12,3 \pm 3,0$                    |
|                                 | $2,1 \pm 0,2$                                                   | $37,0 \pm 11,0$                                    | $14,0 \pm 1,5$                    |
| 10-е                            | $17,9 \pm 3,8$                                                  | $10,6 \pm 2,7$                                     | $18,8 \pm 6,2$                    |
|                                 | $13,8 \pm 4,4$                                                  | $42,0 \pm 12,0$                                    | $30 \pm 7,6$                      |
| 15-е                            | $17,3 \pm 2,8$                                                  | $21,7 \pm 4,8$                                     | $31,0 \pm 9,8$                    |
|                                 | $75,0 \pm 10,8$                                                 | $4,2 \pm 1,2$                                      | $56,0 \pm 13,1$                   |
| 20-е                            | $64,6 \pm 7,9$                                                  | $14,7 \pm 2,1$                                     | $79,0 \pm 16,6$                   |
|                                 | $70,5 \pm 8,0$                                                  | $12,1 \pm 0,8$                                     | $78,2 \pm 10,2$                   |
| Интakтные                       | $65,1 \pm 5,0$                                                  | $11,0 \pm 1,36$                                    | $72,0 \pm 13,0$                   |

Примечание. Числитель — опыты с гидрокортизоном, знаменатель — опыты с облучением.

гидрокортизона абсолютное число антителообразующих клеток по сравнению с контролем не изменилось (разница статистически недостоверна), а относительное их число увеличилось примерно во столько раз, во сколько раз уменьшилось число живых ядерных клеток. Однако уже на вторые сутки опыта в группе мышей, получавших гидрокортизон, абсолютное число «естественных» антителообразующих клеток уменьшилось по сравнению с контролем в 3 раза. У облученных же мышей оно оставалось еще в пределах контрольных величин (разница статистически недостоверна) при резком уменьшении числа живых ядерных клеток в селезенке у облученных животных и снижении их числа в группе мышей, получавших гидрокортизон. На третьи сутки опыта абсолютное число антителообразующих клеток в селезенке мышей обеих групп выравнивалось за счет уменьшения их числа у облученных животных и на этом уровне находилось до 10-го дня эксперимента. Относительное же число антителообразующих клеток у облученных мышей по сравнению с мышами, получавшими гидрокортизон, оставалось высоким до 15—16-го дня. У облученных животных таких клеток было достоверно больше, чем у контрольных, а у мышей, получавших гидрокортизон, в эти сроки разница была несущественной. На 15—16-е сутки у облученных мышей и на 20-й день в группе мышей, получавших гормон, число антителообразующих клеток достигало контрольных величин.

Поскольку в данных условиях эксперимента число антителообразующих клеток уменьшалось в большей степени у животных, получавших гидрокортизон, мы, естественно, ожидали, что эффект от введения им эритроцитов барана будет менее выраженным. Однако оказалось, что у животных, получивших гидрокортизон, гемагглютинины выявлялись (как и в контрольной группе) уже на третьи сутки после иммунизации. Титр ан-

тител достигал максимальных величин в большинстве случаев на 6-е сутки (в опытах с введением гидрокортизона через час после иммунизации — на 10-й день), а на 10—15-й день он снижался.

У животных контрольной группы титр антител увеличивался до 15-го дня и только к 20-му дню он снижался. Максимальный титр антител у подопытных животных был значительно ниже, чем у контрольных.

У облученных же животных (за исключением серии экспериментов с облучением через два дня после иммунизации) антитела выявлялись только на 10—15-е сутки.

В сравниваемых группах животных наблюдались значительные различия и в показателях интенсивности накопления антителообразующих клеток в селезенке. Так, если в контрольной группе животных (только иммунизированных) наибольшее число антителообразующих клеток наблюдалось на 4—5-е сутки после иммунизации, то у животных, получавших гидрокортизон, — на третьи сутки, а у облученных животных абсолютное их число значительно увеличивалось лишь на 10—15-е сутки (в сроки появления гемагглютининов в крови). Изменения числа живых ядерных клеток в селезенке подопытных животных отражали динамику изменений абсолютного числа антителообразующих клеток.

При сравнении данных, полученных в описанных выше опытах, отмечено, что у больных животных (за исключением результатов, полученных при облучении и воздействии гидрокортизона через 2 дня после иммунизации) изученные показатели до момента появления антител в крови различались незначительно, а увеличение числа антителообразующих клеток и появление гуморальных антител происходили в срок наступления постлучевой регенерации лимфоидной ткани (начиная с 10-х суток после облучения). Следовательно, в данном случае в периоде значительного разрушения лимфод-

ной ткани и подавления процессов регенерации введение антигена не оказывало иммунизирующего эффекта.

В связи с этим значительно удлиняется индуктивная фаза антителообразования (ее длительность определялась временем, прошедшим с момента облучения до наступления процессов постлучевой репарации). В то же время у животных, получавших гидрокортизон, даже во время резкого уменьшения числа «естественных» антителообразующих клеток в селезенке введение антигена вызывало образование антител и интенсивную пролиферацию антителообразующих клеток в первые трое суток без существенного изменения количества живых ядерных клеток (табл. 6).

У мышей, которым вводили гидрокортизон, и у мышей, которых облучали, мы не наблюдали заметного изменения величины бляшек, образуемых единичными клетками.

Полученные данные имеют важное значение для разработки комплексных методов создания иммунологической толерантности, необходимой при трансплантации органов и тканей.

Таким образом, действие на иммуногенез гидрокортизона и облучения различно. Облучение, поражая преимущественно малодифференцированные клетки лимфоидной ткани и резко угнетая процессы пролиферации ядерных и антителообразующих клеток, удлиняло индуктивную фазу антителообразования. Гидрокортизон, разрушая лимфоидные клетки независимо от их дифференцировки, практически не влиял на процессы пролиферации антителообразующих клеток в первые дни после иммунизации и не оказывал существенного влияния на длительность индуктивной фазы антителообразования, однако число антителообразующих клеток и титр антител были при этом значительно ниже, чем у контрольных животных.

На связь между снижением количества антителооб-

Таблица 6

Зависимость степени подавления иммуногенеза от времени иммунизации по отношению к сроку введения гидрокортизона и облучения

| Время после иммунизации (в сутках) | Исследуемые тесты | Изучаемые показатели             |                |          |        |                                                              |          |             |  |                   |  |
|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------|----------|--------|--------------------------------------------------------------|----------|-------------|--|-------------------|--|
|                                    |                   | у мышей, только иммунизированных | до иммунизации |          |        | у мышей, получавших гидрокортизон и подвергавшихся облучению |          |             |  | после иммунизации |  |
|                                    |                   |                                  | за 2 дня       |          | за 1 ч | через 1 ч                                                    |          | через 2 дня |  |                   |  |
|                                    |                   |                                  | 4              | 5        | 5      | 6                                                            | 7        |             |  |                   |  |
| 3                                  | ЖЯК               | 80,4—14,5                        | 19,2±3,9       | 25,4±4,3 |        | 12±1,2                                                       | 26,6±3,8 |             |  |                   |  |
|                                    |                   |                                  | 4,9±0,8        | 6,3±1,2  |        | 3,6±0,8                                                      | 10,8±1,6 |             |  |                   |  |
|                                    | ОЧАТК             | 209—34                           | 55,2±9,4       | 95,6±20  |        | 87±8                                                         | 368±15   |             |  |                   |  |
|                                    |                   |                                  | 6,0±2,0        | 13±3     |        | 11±3                                                         | 94±15    |             |  |                   |  |
|                                    | АЧАТК             | 16030±3515                       | 926±163        | 2500±760 |        | 1410±48                                                      | 8151±198 |             |  |                   |  |
| 6                                  | ТГАГ              | 16—7                             | 37,0±13,0      | 97±53    |        | 34±12                                                        | 934±159  |             |  |                   |  |
|                                    |                   |                                  | 8,0±2,6        | 5,1±1,4  |        | 13±2                                                         | 16±5,5   |             |  |                   |  |
|                                    | ЖЯК               | 98,7+10                          | 0              | 0        |        | 0                                                            | 2±0,3    |             |  |                   |  |
|                                    |                   |                                  | 22±3           | 8,5±2    |        | 17,7±2                                                       | 24,5±5,1 |             |  |                   |  |
|                                    | АЧАТК             | 38118±3858                       | 5,6±1,8        | 3±0,6    |        | 2,4±0,3                                                      | 9,4±3,5  |             |  |                   |  |
|                                    |                   |                                  | 777±68         | 494±11   |        | 2412±88                                                      | 1534±157 |             |  |                   |  |
|                                    |                   |                                  | 62±18          | 26±15    |        | 29±4                                                         | 4818±241 |             |  |                   |  |

Продолжение табл. 6

| 1  | 2     | 3         | 4                 | 5                   | 6                   | 7                  |
|----|-------|-----------|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| 10 | ТГАГ  | 1238±154  | 246±9,3<br>0      | 259±16,6<br>0       | 31,2±13<br>0        | 950±102<br>114±53  |
|    | ЖЯК   | 92,4±8    | 42±11<br>21,1±4,9 | 16,6±4,1<br>6,7±1,2 | 61±17<br>9,8±1,9    | 23±14<br>7,8±1,7   |
|    | ОЧАТК | 280±57    | 8,4±1,5<br>18±4   | 11,1±4,2<br>15±6    | 33±6,2<br>43±9      | 15±0,8<br>41±6     |
|    | АЧАТК | 28466±978 | 348±12<br>483±71  | 120±31<br>64±17     | 1743±30<br>381±88   | 245±79<br>334±68   |
| 15 | ТГАГ  | 1200±183  | 123±6,4<br>3±1    | 45±2,3<br>0         | 548±262<br>5,0±1,0  | 57±19<br>6±2       |
|    | ЖЯК   | 95±23     | 75±17<br>51±4,8   | 82,2±6<br>34±4,6    | 40,4±4,1<br>52±9,7  | 38,7±5,4<br>51±8   |
|    | ОЧАТК | 37±6      | 3,4±0,9<br>20±5   | 3±0,6<br>5±1        | 1,7±0,3<br>13±3     | 4,2±0,4<br>22±4    |
|    | АЧАТК | 3259±522  | 205±6<br>228±140  | 220±5,5<br>143±27   | 70±11<br>751±229    | 164±55<br>1063±234 |
|    | ТГАГ  | 2714±537  | 56±13<br>196±101  | 60±8<br>87±14       | 10,4±2,4<br>636±278 | 7,1±3<br>969±246   |

Примечание. ЖЯК — число живых ядерных клеток в селезенке (в млн), ОЧАТК — относительное число антителообразующих клеток (на 1 млн. ядерных); ТГАГ — титр гематоглининов; АЧАТК — абсолютное число антителообразующих клеток.

разующих клеток в селезенке и титром гемагглютининов в опытах с гидрокортизоном указывали и другие авторы (Dracott, Smith, 1979).

Отмечено различное влияние кортикостероидов на гуморальный ответ к Т-независимым и Т-зависимым антигенам (Mantzouranis, Borel, 1979). Показано, что введение 5—10 мкг кортизона ацетат мышам вызывает выраженную иммунодепрессию только в ответе к Т-зависимым антигенам (эритроциты барана) при сохранении практически неизменного иммунного ответа к Т-независимым антигенам. Иммунодепрессия к первым антигенам возникает вследствие инактивации радиорезистентных кортизончувствительных вспомогательных клеток.

В экспериментах Nouze (1966) выполнялись разные варианты введения гидрокортизона по 20 мг/кг подкожно при пересадке кожных трансплантатов белым мышам. Препарат вводился в течение 10 дней ежедневно до пересадки одной группе подопытных животных; во второй группе — в течение 10 дней после пересадки и затем через день 5 раз; в третьей группе — в течение 5 дней до пересадки и после пересадки через день 10 раз. Среднее время отторжения трансплантата у первой и третьей группы экспериментальных животных фактически не отличалось от контроля. И только во второй группе оно равнялось  $10,4 \pm 8,0$  дней (контроль  $8 \pm 3$  дня).

Введение мышам гидрокортизона совместно с ЭДТА (комплексон) усиливает иммунодепрессивный эффект гормона, видимо, вследствие более интенсивного его включения в условиях длительного гипокальциемического действия комплексона (В. А. Козлов, В. М. Новикова, 1978).

Преднизолон и преднизон — полусинтетические глюкокортикоиды, полученные в результате внесения дополнительной двойной связи в положении 1—2 в струк-

туры кортизона и гидрокортизона. Глюкокортикоидная активность этих препаратов в 4—5 раз выше, чем у кортизона и гидрокортизона. При изучении их иммунодепрессивного действия получены следующие результаты.

Введение неиммунизированным морским свинкам преднизолона по 1 мг ежедневно в течение 14 дней снижает опсонофагоцитарные показатели за счет уменьшения опсонизирующего действия сыворотки, угнетает выработку опсоинов и агглютининов на введение микробного антигена. Титр брюшнотифозных агглютининов у подопытных животных в 4—8 раз ниже, чем у контрольных (Н. П. Беклемишева, 1961). Преднизолон снижает уровень преципитинов и фагоцитарную активность ретикулоэндотелиальной системы.

У детей и животных титры антител не изменяются при систематической даче преднизолона в терапевтических дозах (1—1,5 мг/кг) после иммунизации дифтерийно-столбнячно-коклюшной или брюшнотифозной вакциной. При даче больших доз (5 мг/кг) преднизолона у кроликов задерживается образование антител, подавляется образование глобулинов, особенно гамма-глобулинов, и увеличивается выделение общего азота аминокислот (глутаминовой, гликокола) с мочой. Кроме того, в моче появляются не обнаруживаемые прежде аминокислоты — триптофан, фенилаланин (Dieckhoff, Hempel, 1960). Уменьшение титров агглютининов при введении преднизона и преднизолона в еще больших дозах (25 мг/кг) наблюдали Foley с соавторами (1975).

В одной работе мы встретили указание на то, что при введении одинаковых доз (5 мг/кг) преднизолона и кортизона кроликом ингибирующий эффект преднизолона был в два раза больше (Coluci, Pane et al., 1957).

Введение курам по 3 мг/кг преднизолона до инъекции куриных лимфоцитов, а затем в течение 6 дней по 2 раза в день через 48—96 ч, угнетало воспалительную реакцию замедленного типа на 9—25%, а через 120 ч

стимулировало реакцию на 10% (Floersheim, Seller, 1967).

Finbergen (1968) наблюдал увеличение средней продолжительности жизни пересаженной крысиной почки при введении преднизолона в дозе 8 мг/кг до 33 дней (контроль 14 дней). Препарат снижал интенсивность развития некроза сосудов, но вызывал повреждение почечных клубочков.

В других исследованиях мы не нашли данных об иммунодепрессивных свойствах преднизона, преднизолона и его производных. Вводимые в дозах до 50 мг/кг эти препараты в одних случаях не оказывали влияния на продолжительность жизни кожных аллотрансплантатов, в других — увеличивали ее (Floersheim, 1964; Dougherty et al., 1968).

Результаты изучения иммунодепрессивного действия преднизолона и преднизона не позволяют провести строгого параллелизма между его глюкокортикоидной активностью и иммунодепрессивными действиями. Говорить о том, что эти препараты являются более мощными ингибиторами иммунной системы, в частности, ее антителообразующей функции, чем естественные кортикостерониды, по-видимому, преждевременно.

Длительное введение преднизолона в больших дозах (10—20 мг в день) больным с ревматоидным артритом может привести к развитию аллергической реакции на препарат (В. Г. Ивков, Г. Г. Чайхова, 1967; Л. Ф. Палей, 1968).

Г. Селье (1960) пишет, что передозировка дезоксикортикостерона или гипофизарных экстрактов обуславливает у подопытных животных картину нефросклероза, гипертонию и увеличение воспалительного потенциала соединительной ткани с системным нарушением, напоминающими ревматико-аллергические заболевания.

Глюкокортикоидная активность дексаметазана — синтетического препарата, содержащего в своей молекуле

фтор, в семь раз выше преднизолона и в 35 раз — кортизона. Однако в литературе имеются немногочисленные данные, свидетельствующие о его иммунодепрессивном действии.

В опытах на мышах выявлено, что дексаметазан, вводимый ежедневно (за день или через 1—5 дней после иммунизации), подавляет первичный и вторичный иммунный ответ на введение животным эритроцитов барана, вызывая супрессию IgM, IgG, IgA и формирование бляшкообразующих клеток в селезенке (Benner et al., 1978).

На добровольцах было изучено (Fanci, 1976) влияние используемых в клинике кортикостероидов на число и функциональную активность лимфоцитов при введении препаратов в эквивалентных фармакологических дозах однократно: либо 320 мг гидрокортизона внутривенно, либо 80 мг преднизолона через рот, либо 12 мг дексаметазана через рот.

Отмечена одинаково выраженная значительная лимфоцитопения и моноцитогения с максимумом через 4—6 ч после введения препаратов с последующим восстановлением через 24 ч после введения. Аналогичная динамика изменений выявлена в содержании Т- и В-лимфоцитов. Гидрокортизон и преднизолон незначительно снижают интенсивность бласттрансформации Т-лимфоцитов на ФГА, тогда как дексаметазан угнетает ее.

В исследованиях на добровольцах показано, что пероральное введение 10, 15 или 30 мг преднизона уменьшало число Т-лимфоцитов и моноцитов (Hahn et al., 1980). Интенсивность этого уменьшения зависела от вводимой дозы. Максимум угнетающего действия наблюдался через 6 ч, а через 24 ч происходила нормализация числа Т-лимфоцитов и моноцитов. Одновременно снижался также ответ мононуклеарных клеток в смешанной культуре с аутологичными, но не с аллогенными клетками.

Таким образом, кортикостеронды (преимущественно глюкокортиконды) в больших дозах подавляют резистентность животных к различным бактериям и, следовательно, могут усиливать латентные инфекции.

Результаты изучения влияния гидрокортизона на продолжительность жизни трансплантата показали, что ежедневное его введение подкожно в дозе 7,5 мг/кг, начиная со дня пересадки или со следующего дня после нее, не влияло на продолжительность жизни трансплантата (Floersheim, 1964). Аналогичные результаты были получены при ежедневном введении по 250 мг гидрокортизона в почечную артерию при пересадке аллогенной почки.

При сравнительном изучении на мышах иммунодепрессивного действия гидрокортизона, преднизолон, урбазон и дексазон выявлено, что они по-разному влияют на формирование антителообразующих клеток в селезенке животных, синтез ДНК, РНК и белка клетками селезенки иммунизированных животных (В. П. Петросова с соавт., 1977). Наиболее выраженный литический эффект на клетки селезенки оказывает гидрокортизон.

Минералокортиконды (дезоксикортикостерон) по сравнению с глюкокортикондами оказывают менее выраженное действие на интенсивность синтеза антител. При этом в отдаленные сроки наблюдения титр антител у иммунизированных животных, получавших дезоксикортикостерон, нередко выше, чем в контрольной группе (только иммунизированные). В то же время фагоцитарная активность лейкоцитов под влиянием минералокортиконда вначале повышается, а затем снижается, тогда как кортизон угнетает ее в первые же дни опыта (А. Н. Мешалова, 1960, и др.).

Отмечено, что дополнительное введение дезоксикортикостерона в период сохранения остаточных титров антител может в значительной степени повысить их титр

(в 3—4 раза), а также усилить синтез белков в печени, надпочечниках и лимфондных органах, в сыворотке крови увеличить количество глобулинов (И. Я. Учитель, Э. Л. Хасман, 1968).

Дезоксикортикостерон усиливает плазмоцитарную реакцию иммунизированных крыс, что имеет связь с более интенсивным образованием антител и длительностью их сохранения (Г. А. Гурвич, 1963; Д. Ф. Чеботарев, 1972).

При изучении влияния дезоксикортикостерона на продукцию антител в возрастном аспекте выявлено, что препарат в дозе 10 мг/кг, вводимый в течение 3 дней до очередной инъекции антигена, не влиял на продукцию антител у молодых и старых кроликов после первого цикла. После второго цикла титры антител увеличивались на 110% у молодых и на 60% — у старых кроликов, после третьего — на 70% у молодых и на 40% — у старых, после четвертого — увеличены на 15% у молодых и снижены на 35% у старых кроликов (Т. А. Эхнева, 1966).

Следовательно, значительные дозы минералокортикоида дезоксикортикостерона могут способствовать более длительному сохранению синтеза антител и усиливать развитие плазматических клеток.

АКТГ, стимулирующий функцию коры надпочечников, по сравнению с кортизоном обладает менее выраженным иммунодепрессивным эффектом и как иммунодепрессор в медицинской практике не применяется. В то же время об этом действии гормона необходимо помнить при использовании его в комплексной терапии ряда заболеваний.

При введении гормонов подавляется как врожденная (наследственная), так и приобретенная резистентность. Животные, получавшие кортизон или АКТГ, могут погибнуть от меньшей дозы инфекционного агента, чем контрольные. Эффективность антибиотиков, если

вводить их одновременно с АКТГ или кортизоном, обычно понижается (У. Бойд, 1969).

Указанное снижение резистентности объясняют несколькими возможными механизмами:

- подавлением воспалительного процесса из-за снижения проницаемости капилляров с последующим уменьшением количества белков крови вокруг инфекционного очага. Снижение проницаемости сосудистых стенок и тканевых мембран связано с подавлением стероидными гормонами активности гиалуронидазы и уменьшением расщепления гиалуроновой кислоты (И. Л. Богданов, 1967);

- меньшим накоплением фагоцитов в очаге, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов, уменьшением количества эозинофилов и лимфоцитов в периферической крови;

- снижением активности фиксированных фагоцитирующих клеток ретикулоэндотелиальной системы;

- глубокой инволюцией лимфондной ткани (лимфатические железы, тимус);

- подавлением образования антител.

Механизм иммунодепрессивного действия кортикостероидов весьма сложен и до конца еще не выяснен. Установлено, что это действие связано прежде всего с лизисом лимфоцитов и атрофией вследствие этого лимфондных органов.

Наиболее выраженным лимфолитическим действием обладают (в порядке силы действия) кортизол (гидрокортизон), кортизон, кортикостерон, 11-гидрокортикостерон (Dougherty et al., 1964). Гормоны оказывают влияние на созревание и выживаемость лимфоцитов. Интенсивность этого действия зависит от строения кортикостероидов, их концентрации и степени зрелости лимфоцитов.

Введенный в организм экспериментальных животных кортизон скапливается в первую очередь в лимфоузлах,

селезенке и тимусе. Через 100 мин концентрация его в лимфоидных органах уменьшается, но результат влияния сказывается в течение нескольких часов. Через 6 ч после введения кортизона в лимфоузлах, тимусе, селезенке наблюдался отек, пикноз и дезинтеграция лимфоцитов, особенно малых.

Количество лимфоцитов в крови уменьшается. Введение кортизона в гиперплазированный лимфоузел вызывает лимфолитическое действие уже через 4 ч (М. М. Мижибаев, Ю. Е. Макушев, 1967). Отмечалось увеличение титра антител в лимфе грудного и шейного лимфатических протоков вследствие разрушения плазматических клеток и частично лимфоцитов в крови и лимфатических узлах. Наряду с разрушением лимфоцитов наблюдалось выраженное (в 5 раз) подавление митоза в клетках лимфоидных органов (И. А. Алов, 1955, 1964, и др.).

Отмечено, что интенсивность разрушения лимфоцитов в различных лимфоидных органах неодинакова (Р. Ф. Ярмин с соавт., 1977; Claman et al., 1971, и др.). В лимфатических узлах и селезенке число устойчивых к глюкокортикоидам лимфоцитов намного больше, чем в тимусе.

Например, у мышей под влиянием кортизона ацетат (125—200 мг/кг) в тимусе число клеток снижается на 95—98%, в селезенке — на 80%, а в лимфатических узлах — на 50% (Claman et al., 1971). В тимусе наиболее чувствительные к глюкокортикоидам клетки находятся в медуллярной части, а устойчивые — в корковой. Т-клетки — хелперы и Т-клетки — киллеры периферических лимфоидных органов оказались кортизонрезистентными. По сравнению с ними В-лимфоциты более чувствительны к кортикостероидам. В-лимфоциты животных, чувствительных к кортикостероидам (мыши, крысы, кролики), гибнут в присутствии  $10^{-6}$  М гидрокортизона, в то время как у устойчивых животных (морские

свинки и обезьяны) и человека они не гибнут даже в присутствии  $10^{-4}$  М гормона.

Антимитотический и литический эффект кортикостероидов наблюдался также при их действии на культуру ткани (Thompson, Zippman, 1974, и др.). Концентрация преднизолона, близкая к концентрации глюкокортикоидов в крови здорового человека, вызывала снижение митотической активности в культуре лейкоцитов. Увеличение концентрации преднизолона обуславливало дальнейшее ее снижение.

Отмечена линейная связь между литическим эффектом и логарифмом дозы кортизола в диапазоне концентрации от  $3/10$  М $^{-7}$  до  $3 \times 10$  М $^{-5}$  при инкубации лимфатических узлов молодых крыс (Trowell, 1953).

При инкубации лимфоцитов из лимфатических узлов морских свинок погибло 33,6% клеток при концентрации кортизола 20 мкг% и 55,9% при концентрации 100 мкг% (Д. С. Донадзе, 1972). Установлено выраженное литическое действие кортизола в концентрации 20 и 100 мкг% на лимфоциты из периферической крови людей (А. В. Леонтьев, 1975).

Эфиры глюкокортикоидов оказывают лишь незначительное литическое действие на лимфоциты (Claman et al., 1971).

Отмеченные факты о различной чувствительности лимфоцитов к глюкокортикоидам позволили разделить их на две популяции, а именно, на кортикостероидчувствительные и на кортикостероидрезистентные (Cohen, Claman, 1971; Claman, 1972; Thompson, Zippman, 1974, и др.). Указанные популяции лимфоцитов отличаются друг от друга рядом физических свойств, например, электрофоретической подвижностью и плотностью (Sabolovic, Dumont, 1973).

Кортикостероидрезистентная популяция лимфоцитов оказалась активна в иммунологическом плане. Так, например, кортикостероидрезистентная популяция тимо-

цитов мышей в 10 раз более активна, чем целый тимус интактных доноров (Blomgren, Anderson, 1969). Кортикорезистентные Т-лимфоциты, содержащиеся в костном мозге мышей, которым вводили гидрокортизон, вызывали отторжение кожных аллотрансплантатов (В. Ф. Семенов, 1977). Объясняется это тем, что в результате разрушения кортизоном неактивной в этом плане популяции лимфоцитов происходит концентрирование в тимусе активной кортикостеронрезистентной популяции. Клетки селезенки и костного мозга, способные давать реакцию «трансплантат против хозяина», также оказались кортикостеронрезистентными (Cohen et al., 1970).

Кортикостеронрезистентная популяция тимоцитов мышей обладает также хелперной функцией. Так, введение летально облученным мышам-реципиентам бараньих эритроцитов, клеток костного мозга интактных доноров и тимоцитов от интактных или получавших гидрокортизона ацетат доноров давало одинаковое увеличение числа бляшкообразующих клеток в селезенке реципиентов (Cohen, Claman, 1971).

Выявлено, что при старении происходит увеличение числа зрелых кортизонрезистентных клеток в тимусе (Delima, Walford, 1975). Этим, видимо, можно объяснить более выраженное иммунодепрессивное действие кортикостеронидов в опытах на старых животных. Представляют значительный интерес исследования по изучению сходства и различия в действии на иммуногенез кортикостеронидов и различных алкилирующих препаратов.

В литературе имеются лишь единичные работы, проведенные в этом плане. Так, А. А. Ярилин с соавторами (1977) в опытах на мышах выявил, что циклофосфан, гидрокортизон и рубомицин наиболее выраженное действие оказывают на тимоциты, а из периферических лимфоидных клеток — на В-лимфоциты. При введении этих агентов в дозах, вызывающих через 2 сут уменьше-

ние абсолютного количества селезеночных В-клеток, примерно, до 25% от уровня контроля (гидрокортизон—200 мг/кг, циклофосфан—100 мг/кг, рубомицин—20 мг/кг), обнаруживаются существенные различия в их действии на Т-клетки. Наиболее выражено действует на тимоциты гидрокортизон (количество тимоцитов снижается до 9%).

Гидрокортизон и циклофосфан несколько сильнее повреждают Т-клетки лимфоузлов (преимущественно  $T_2$ ), чем Т-клетки селезенки (преимущественно  $T_1$ ); рубомицин очень незначительно снижает уровень периферических Т-клеток. Циклофосфан сильнее, чем другие препараты, повреждает клетки костного мозга, в частности, В-клетки, и вызывает наиболее выраженную лимфопению в периферической крови.

При введении гидрокортизона, циклофосфана и рубомицина отношение Т-клеток к В-клеткам в селезенке животных увеличивается до 3—5 (в норме 1,2—1,7), при более высоких дозах — до 10—15, в то время как отношение численности популяций Т-клеток в селезенке и лимфоузлах при действии циклофосфана — до 1,3, гидрокортизона — до 1,8 (в норме 1,0—1,2); при действии рубомицина он практически не меняется. Следовательно, неравномерная гибель разных клеток приводит к глубоким нарушениям соотношений между популяциями, отражающими структуру лимфондной системы. Отмечено, что для всех трех агентов увеличение отношения Т/В в селезенке до 4,5 и более оказывает достоверное ингибирующее действие на иммунный ответ.

Механизм лимфолитического действия стероидных гормонов пока еще недостаточно изучен: некоторые авторы полагают, что действие стероидных гормонов на клетки-мишени специфично и осуществляется на уровне генома (Н. А. Юдаев, 1967, 1979; Т. Н. Протасова, 1975; Nechton, 1971). Выделяются следующие три основных звена в механизме действия стероидных гормо-

нов на генетический аппарат клетки (Hechter, 1971): связывание поступившего в клетку гормона с цитоплазматическим белком, выполняющим роль специфического рецептора для данного гормона; модификация комплекса «стероид—рецепторный белок», способного проникнуть в ядро клетки; проникновение стероида в комплексе с рецепторным белком в ядро клетки и избирательное соединение со специфическим участком хроматина.

В экспериментах по изучению включения  $H^3$ -кортикостерона в тимocyты адреналэктомированных крыс, подтверждена гипотеза о наличии белков-рецепторов, специфически связывающих кортикостерониды (Schamburg, 1970). Показано, что  $1/3$  кортикостерона связывается цитоплазмой клеток, а  $2/3$  — их ядрами.

Установлено, что цитоплазматические рецепторы для кортикостеронидов являются белками, так как комплексы рецепторов с гормоном инактивируются при нагревании и, разумеется, при обработке протеолитическими гормонами, но не ДНКазой и РНКазой.

В опытах на печеночных клетках крыс показано, что  $H^3$ -кортизол, вступив в соединение с рецептором, в виде метки появляется в ядрах клеток. Сделан вывод, что рецептор способен транспортировать кортизол в ядро.

Блокада рецептора веществом, конкурирующим со стероидом, снижает эффект последнего. Одним из таких конкурентов является прогестерон (Mac Kman et al., 1967; Rosenau et al., 1972; и др.).

Кортизоловые рецепторы цитоплазмы обладают высоким сродством к глюкокортикоидам. Константа ассоциации, по данным разных авторов, колеблется в довольно широких пределах — от  $2,5 \cdot 10^{-1}$  (Munck, Wira, 1971) до  $10^{11} M$  (А. Г. Волчек с соавт., 1974). Очевидно, на такой разброс величин оказывают влияние условия выделения рецепторных белков, вид ткани и животных

(Kaiser et al., 1973). Молекулярная масса рецепторных белков колеблется от 3,5 до 8, количество рецепторов на одну клетку — от  $10^4$  до  $10^5$ . В белках различных тканей одного и того же вида животных количество рецепторов может быть различным. Так, например, растворимая фракция клеток тимуса связывает триамсинолон в три раза больше, чем такие же фракции из тестикул или коры головного мозга (Kirkpatrick et al., 1972).

Эффект от связывания кортикостероидов с участками хроматика ядра зависит от вида клетки, количества гормона и его структуры.

Связывание гормона с хроматином ядер лимфоидных клеток, например, с ядрами клеток печени, вызывает увеличение матричной активности ДНК, активности РНК-полимераз и тем самым обуславливает усиление процесса транскрипции и образование новых видов РНК. Значительно возрастает скорость синтеза мРНК, тРНК и рРНК (в 2—4 раза), а также белка (по включению меченых аминокислот). Все эти процессы сопряжены с активацией энергетических систем клетки (П. В. Сергеев с соавт., 1971; Edelman, 1975; Baxter, 1976; Buller, O'Malley, 1976, и др.).

Обнаружено, что матричная активность выделенной из печени ДНК после добавления в среду кортизола возрастает на 30% (Dahmus, Bonner, 1965).

В качестве пусковых механизмов действия кортикостероидов в клетке предполагают их взаимодействие с белками-репрессорами (происходит депрессия), что приводит к ускорению синтеза РНК-полимеразы. В зависимости от функциональных потребностей организма действие гормонов может быть направлено преимущественно на синтез белков и ферментов, связанных с процессами клеточного деления, или ферментов, участвующих в выполнении специфических функций клетки. Проникая в ядро лимфоцитов лимфатических желез, селезенки и тимуса, кортикостероиды угнетают синтез ну-

кленовых кислот и белков (Makman et al., 1968; Drevis, 1969; Werthomer, Qmatal, 1971, и др.). Этот эффект обусловлен, видимо, снижением активности ДНК- и РНК-полимераз (Fox, Labourel, 1967; Makman et al., 1967, и др.) и усиленным разрушением нуклеиновых кислот препаратом (Werthomer, Qmatal, 1971, и др.).

Глюкокортикоиды, добавленные в переживающую культуру лимфоцитов селезенки и вилочковой железы, блокируют включение  $H^3$ -тимина в ДНК,  $H^3$ -уридина в РНК и меченых аминокислот в белки (Stevens et al., 1967; Ueta, 1978, и др.), что свидетельствует о торможении синтеза нуклеиновых кислот и белков в лимфоцитах. Кроме того, глюкокортикоиды оказывают выраженное торможение синтеза РНК в тимоцитах периферической крови людей в процессе трансформации их в бластные формы под влиянием ФГА (В. В. Адлер, с соавт., 1976; Ono et al., 1968; Darzynkiewicz, Pienkowski, 1969, и др.).

В ряде работ сообщается о выраженной ингибции бласттрансформации лимфоцитов даже под влиянием физиологических доз кортикостероидов (Tormey et al., 1967). Специфическое связывание гидрокортизона лимфоцитами, а следовательно, и действие их на последние происходит через 48 ч культивирования лимфоидных клеток в среде с ФГА. Связывающая способность неактивированных лимфоцитов незначительна (Eugenis et al., 1969).

Рядом исследований показано, что глюкокортикоиды снижают интенсивность включения предшественников в белки лимфоцитов и при введении их животным (Stewens et al., 1965, 1967; Werthamer et al., 1971, и др.). Они угнетают также процесс поглощения лейкоцитами глюкозы (Munck, 1971).

Лимфолитический эффект, по мнению одних исследователей (Munck, 1971), обусловлен снижением интенсивности транспорта глюкозы в лимфоциты и нарушением биоэнергетических процессов. Согласно другой

точке зрения, глюкокортиконы, проникая в ядро, стимулируют кратковременный синтез РНК, что приводит, в свою очередь, к синтезу белка-репрессора, с функцией которого связано угнетение функциональной активности клетки. Эти представления базируются на данных о том, что различные ингибиторы как транскрипции, так и трансляции предупреждают лимфолитическое действие глюкокортиконов (Ю. Балякин, 1976).

В механизме действия кортикостероидных гормонов важным звеном, по мнению некоторых авторов, является нарушение проницаемости митохондриальной мембраны, потеря никотинамидных ферментов (Gallagher, 1960) и разобщение окислительного фосфорилирования во флавинопиротенидной зоне переноса протонов и электронов (Р. С. Сейфулла с соавт., 1974).

Длительные и интенсивные нагрузки гидрокортизоном ведут к значительному торможению процессов накопления энергии в клетках печени и селезенки (М. И. Смирнов с соавт., 1972; Т. Т. Подвигина, 1973; Д. А. Суткова, 1975), снижают активность гексокиназы и глюкокиназы (В. С. Ильин, К. И. Шаныгина, 1960), индуцируют катаболизм белка (В. С. Шапот, В. А. Блинов, 1975), изменяют биологическую активность мембран (П. В. Сергеев с соавт., 1973), снижают митотический индекс (С. С. Лагучев, 1975; Л. В. Орлова, 1976), индуцируют синтез тканевых ферментов (Е. А. Строев, Ю. Н. Ухова, 1973; Л. И. Поликарпова, 1975).

Предполагается, что у кортикостероидрезистентных лимфоцитов количество рецепторов небольшое, чем и объясняется устойчивость их к литическому действию гормонов (Rosenau et al., 1972). Другим механизмом устойчивости лимфоидных клеток к глюкокортикоидам может являться угнетение переноса молекул гормона стероидбелковым комплексом в ядро (Kirkpatrick et al., 1972). Однако данных, подтверждающих это, пока еще очень мало.

Таким образом, глюкокортиконы снижают активность РНК- и ДНК-полимераз, нарушают процессы транспорта через мембрану клеток аминокислот и предшественников нуклеиновых кислот, фосфорилирования нуклеозидов, утилизации глюкозы и другие биохимические реакции, которые могут вызвать лимфолитический эффект.

Все отмеченное обуславливает снижение продукции и выхода клеток из костного мозга с развитием лимфопении, способности лимфоцитов мигрировать в очаги воспаления и иммунологического конфликта, деструкцию циркулирующих лимфоцитов и изменение их физиологических свойств. Глюкокортиконы ингибируют продукцию фактора, угнетающего миграцию макрофагов.

Глюкокортиконы действуют также через поверхность лимфоцитов (возможно, через аденилатциклазу) и являются противовоспалительными соединениями, угнетают анафилактические реакции, вызывают эозинопению, сужают сосуды, повышают содержание циклического АМФ в клетках, потенцируют действие катехоламинов, уменьшают выход гистамина, подавляют ответ макрофагов на лимфоциты.

Отмеченные механизмы действия кортикостероидов на лимфоидную ткань и обмен веществ в организме лежат в основе не только уменьшения количества лимфоцитов, но и нарушения их функции. Так, выявлено, что кортикостероиды угнетают миграцию В-лимфоцитов из костного мозга, Т-лимфоцитов — из тимуса и кооперативное взаимодействие Т- и В-клеток и отдельных их субпопуляций (Р. В. Петров с соавт., 1975; Р. В. Хантов, 1976; К. В. Чернушенко с соавт., 1977). Правда, ряд авторов (Nassonova et al., 1978) в опытах на мышах не выявили факта влияния гидрокортизона на Т- и В-кооперацию.

При изучении влияния кортикостероидов на функ-

цию отдельных популяций лимфоцитов установлено, что через 4 ч после введения добровольцам 48,5 мг метилпреднизолон угнетался синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами в 5 раз по сравнению с контролем, супрессорная функция Т-лимфоцитов угнеталась полностью, хелперная — не подавлялась (Saxon et al., 1978).

В то же время в опытах на мышах линии BALB/c, иммунизированных различными дозами эритроцитов барана, конъюгированными с пневмококковым полисахаридом III типа, выявлено, что гидрокортизон в дозе 1 мг, введенный за 3 сут до иммунизации, усиливает супрессирующую активность Т-лимфоцитов (Markham et al., 1978).

Гидрокортизон подавляет синтез Т-лимфоцитами митогенного фактора и фактора ингибции макрофагов человека (В. И. Коненков, 1977).

Таким образом, механизм действия кортикостероидов и АКТГ на синтез антител весьма сложен и до конца еще не выяснен. Они оказывают влияние практически на все звенья обмена веществ в лимфоидной ткани и на генетический аппарат лимфоцитов. Изменение под влиянием кортикостероидов таких функций лимфоцитов, как миграция и кооперация, является лишь проявлением тех сложных нарушений в обмене веществ и энергии в клетках, которые вызываются указанными гормонами.

В литературе имеются данные об иммунодепрессивном действии мужских и женских половых гормонов. Так, в опытах на мышах В. А. Козлов с соавторами (1977) при изучении влияния тестостерона (2 мг на мышь) на иммунный ответ животных к эритроцитам барана, реакцию «трансплантат против хозяина» и интенсивность миграции В-клеток из костного мозга выявили, что препарат вызывает уменьшение абсолютного и относительного числа антителообразующих клеток уже через 2 ч после введения гормона. Иммунодепрессивный

эффект является стойким, ибо число антителообразующих клеток в селезенке животных не восстанавливается в течение недели. В системе сниженного переноса клеток тимуса совместно с клетками костного мозга показано, что тестостерон не влияет непосредственно на взаимодействие В- и Т-лимфоцитов, так как число бляшкообразующих клеток в селезенке летально облученных животных не менялось под влиянием гормона.

Введение тестостерона приводило также к резкому торможению миграции В-клеток из костного мозга в селезенку через 2 ч после введения, а восстановление интенсивности миграции происходило только на 8-е сутки.

В то же время тестостерон не оказывал существенного влияния на реакцию «трансплантат против хозяина». Аналогичные данные в опытах с трансплантатом кожи были получены и другими авторами (Floersheim, 1964).

На основании полученных данных авторы заключают, что тестостерон обладает иммунодепрессивным действием только в отношении гуморального иммунитета и дифференцировки В-лимфоцитов и не оказывает влияния на реакцию клеточного иммунитета.

Сравнительный анализ действия тестостерона и гидрокортизона на отдельные звенья генеза антителообразующих клеток в селезенке животных показал, что первый вызывает более стойкий иммунодепрессивный эффект и обладает, видимо, избирательным действием только на В-клетки. Препараты не лизируют В-клетки и не влияют на кооперацию Т- и В-клеток, но влияют на дифференцировку полипептидной стволовой кроветворной клетки в В-лимфоциты и последних в антителообразующие клетки.

В опытах на крысах было показано, что тестостерон (7 мг в течение 10 дней), так же как и гидрокортизон, вызывает у интактных животных инволюцию лимфоидных органов, особенно тимуса, а также уменьшает чис-

ло фоновых антителообразующих клеток (Aschkenasy, 1976).

Аналогичные результаты получены в опытах по изучению влияния женских половых гормонов на иммуногенез. Так, ряд авторов (Mysliwska et al., 1976; Toma et al., 1980, и др.) обнаружили, что введение мышам линии BALB/c женского полового гормона эстрадиола вызывает атрофию клеток селезенки, лимфоузлов и, особенно, тимуса. Эстрогены и гестогены (эстрадиол, прогестерон, оксипрогестерон) подавляют БТЛ под влиянием ФГА и в смешанной культуре лимфоцитов (Schmidt et al., 1976).

В опытах на четырехнедельных мышах показано, что эстрадиол, так же как и мужской половой гормон дигидротестостерон, уменьшает число Т-лимфоцитов — киллеров (Seaman et al., 1978). Выявлена также способность эстрадиола угнетать синтез антител (Duong, Vargabes, 1976).

В то же время имеются сообщения (Ю. М. Шилов; Н. Н. Кеварков, 1980), что эстрадиол бензоат и эстриол увеличивают число антителообразующих клеток в селезенке мышей (СВАХС 57 BL) F<sub>1</sub> и крыс линии Уистар на пике иммунного ответа, но не оказывают влияния на РБТЛ с ФГА. Прогестерон не угнетал ответ Т-лимфоцитов на ФГА, не изменял количество антителообразующих клеток в селезенке животных. Эстрадиол и прогестерон угнетали миграцию стволовых клеток из костного мозга и не влияли на миграцию В-лимфоцитов.

Отмечено иммунодепрессивное действие диэтилстильбэстрола, что связано с индукцией клеток-супрессоров, хотя дополнительное влияние препарата на Т-лимфоциты не исключается (Luster et al., 1980).

В ряде работ показано, что гонадотропные гормоны гипофиза, стимулируя функцию половых желез, подавляют у животных первичный и вторичный иммунный ответ на введение эритроцитов барана (Stivala et al.,

1977). Это выражается в уменьшении массы селезенки и клеточной массы органа, числа антителообразующих клеток и титра антител.

Лютенизирующий гормон обладает более выраженным иммунодепрессивным действием, чем фолликулостимулирующий. Иммунодепрессивный эффект обусловлен, видимо, блокирующим действием гонадотропных гормонов на Т-лимфоциты.

Механизм действия половых гормонов на иммуногенез по сравнению с кортикостероидами изучен в меньшей степени. Можно полагать, что эти близкие по своей химической структуре вещества оказывают влияние на аналогичные механизмы синтеза антител.

В опытах на мышах выявлено иммунодепрессивное действие человеческого хорионального гонадотропина (Maes, Clavierie, 1977, и др.). Неочищенный гонадотропин и лактоген подавляют РТБЛ человека, индуцированную ФГА, в то время как очищенный этим свойством не обладает (Merz et al., 1976; Kanazawa et al., 1978). Оказалось, что этим свойством обладает фракция сialogлюкопротеида, выделенная из неочищенного гонадотропина (Merz et al., 1976).

В опытах на мышах было показано, что тестостерон в дозе до 37,5 мг/кг, вводимый со дня пересадки и до полного отторжения трансплантата кожи, не оказывает влияния на продолжительность его жизни (Floersheim, 1964).

### АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Алкилирующие соединения — класс лекарственных препаратов, объединяющий галондоалкиламины, хлорэтиламины (сарколизин, эмбихин, новоэмбихин, допан, циклофосфан, дегранол и др.), этиленимины (ТиоТЭФ, бензоТЭФ, дипин, тиодипин, триэтиленмеламин и др.), сульфоновые эфиры (мнелосан), нитрозомочевины и др.

Эти вещества могут диссоциировать в водных растворах с образованием химически активных соединений, реагирующих с нуклеофильными группами нуклеиновых кислот и белков (с остатками фосфорной кислоты, азотом пуриновых и пиримидиновых оснований ДНК и РНК, со многими аминокислотами белков). Это приводит к резкому нарушению обмена веществ в клетках и их гибели. В результате воздействий, оказываемых этими соединениями на ядерное вещество клеток, происходит торможение клеточного деления. В связи с этим их называют еще антимиотическими средствами.

Из синтетических препаратов антимиотические свойства были впервые выявлены у ниприта и его азотистого аналога дихлордиэтиламина. Позднее был синтезирован ряд производных дихлордиэтиламина.

Все алкилирующие вещества обладают противоопухолевым действием, а также выраженными иммунодепрессивными свойствами. Однако в качестве иммунодепрессоров в трансплантологии эти препараты не нашли широкого применения из-за своей высокой токсичности. Некоторые из них применяются при лечении аутоиммунных заболеваний.

Алкилирующие соединения, не обладая избирательностью действия, поражают не только опухолевые, но и здоровые клетки.

**Хлорэтиламины**, применяемые в терапевтических дозах, уменьшают число лейкоцитов в периферической крови, вызывают тромбоцитопению и другие нарушения кроветворения; наиболее чувствительными оказались гранулоциты (Г. Н. Першин, Е. И. Гвоздева, 1967; Н. С. Пушкарь с соавт., 1961) и малые лимфоциты (В. П. Корольчук, С. Ф. Юшков, 1971). При многократном введении морским свинкам 20 мг/кг циклофосфана, начиная со дня иммунизации, наблюдается уменьшение числа лимфоцитов, а при длительном лечении циклофосфаном больных ревматоидным артритом, кроме то-

го, и угнетение реакции бласттрансформации (Winkelstein et al., 1972).

В основе лейкопенического эффекта лежит образование алкилированных метаболитов, поэтому вещества, ускоряющие этот процесс (например, фенобарбитал), ускоряют и лимфопению, а замедляющие его ( $\beta$ -диэтиламино-дефинилпропил) — замедляют и лейкопенический эффект хлорэтиламина св.

Видимо, не все хлорэтиламины обладают выраженным лейкопеническим эффектом. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что азиприн (дихлоргидрат этилового эфира 4 [ди (2-хлорэтил)]-амино-L-пролин), вводимый в различных дозировках (20—250 мг/кг) в течение 10 дней, значительно увеличивает число лейкоцитов (в основном за счет нейтрофилов), особенно на 10-й день после курса введения (Э. А. Филиппов, 1971).

Алкилирующие соединения нарушают процесс антителообразования. Первичная реакция образования антител в большей степени угнетается при введении препаратов либо после, либо с момента иммунизации организма (Santos, 1964; Siegel, 1967, и др.). При этом отмечено уменьшение титра антител и увеличение латентного периода. Установлено, что чем короче интервал между введением хлорэтиламинов и иммунизацией, тем в большей степени угнетается антителообразование (Brown, Bergenbaum, 1964; Groves, 1967). Соответственно, для проявления иммунодепрессивного эффекта при однократном введении препаратов в ближайшие к иммунизации дни требуется значительно меньшая их доза, чем при введении в более отдаленные сроки (Dukoz, Dietrich, 1968).

При многократном введении хлорэтиламинов как до, так и после иммунизации животных различными антигенами (эритроциты барана, яичный альбумин) угнетение антителогенеза наблюдается во всех случаях. Так,

В. А. Ляшенко, Л. П. Колесникова (1965, 1967) отмечают, что трехкратное введение сарколизина перед иммунизацией подавляет образование гемагглютининов, как и в том случае, если сарколизин вводится многократно через день после иммунизации. Такой же факт отмечают и другие авторы (Rudnicka et al., 1972).

Если многократное введение хлорэтиламина начато после иммунизации, то его иммунодепрессивный эффект более выражен, чем при введении тех же доз препарата с момента иммунизации или до нее, причем с увеличением дозы усиливается и иммунодепрессивный эффект (Davies, 1968).

Нельзя согласиться с мнением П. В. Сергеева и соавторов (1971), считающих, что сарколизин оказывает ингибирующее влияние на продукцию гемолизинов и гемагглютининов лишь в высокой дозе ( $1/2$  ЛД<sub>50</sub>). Упомянутые выше авторы, в частности, В. А. Ляшенко, Л. П. Колесникова (1965, 1967), отмечали угнетение гемолизинообразования и при введении уменьшающихся доз препарата — 7,5; 6; 3,5 мг/кг. Очевидно, что введение (даже однократное) больших доз антимитотического вещества неизбежно вызовет угнетение продукции антител, независимо от времени введения препарата по отношению к иммунизации, вследствие выраженного общетоксического действия.

Влияние хлорэтиламинов на генез антибактериальных антител аналогично описанному выше. Введение больших количеств алкилирующих препаратов вскоре (через 1—2 ч) после иммунизации животных тифо-паратифозными и тифозными антигенами снижает титры и может вызвать полную ареактивность к последующему введению антигенов (Л. Н. Филитис с соавт., 1971; и др.).

Многократное воздействие на организм малых доз хлорэтиламинов до иммунизации и в период иммунизации тифозной вакциной вызывает снижение максималь-

ных титров антител (Spurr et al., 1947). Однократное введение хлорэтиламина в дозе 0,8 мг/кг до вакцинации больных не влияло на титры агглютининов (Santos et al., 1964). Установлено даже, что одновременное введение животным тифо-паратифозной вакцины и хлорэтиламина (2,4 мг/кг) повышает титр антител (Bergenbaum, 1960).

Выявлено, что полученный поливинилпирролидон сарколизин — полимерный препарат с противоопухолевым пролонгирующим действием — обладает по сравнению с сарколизиним меньшим иммунодепрессивным эффектом (Kosladinov et al., 1979).

Хлорэтиламины способны угнетать аллергические реакции (замедленного и немедленного типов) в том случае, когда они вводятся непосредственно перед иммунизацией или в ближайшее время после нее.

Наибольшее угнетение иммунных реакций при воздействии хлорэтиламинов в период формирования иммунитета доказывается и результатами трансплантации кожных лоскутов экспериментальным животным, подвергнутым воздействию алкилирующих препаратов. В случае однократного введения больших доз алкилирующего препарата непосредственно после трансплантации среднее время отторжения трансплантата увеличивается в 2—3 раза. При введении препарата до пересадки этот эффект менее выражен (Nouza, 1966). При воздействии на организм сравнительно небольших доз антимитотических веществ увеличения времени выживания трансплантата либо совсем не происходит (Mc. Carrie et al., 1960), либо оно незначительно увеличивается с увеличением кратности введения препарата (Fox, 1964; Silvers et al., 1967). Судя по данным приведенных авторов, подавление тканевого иммунитета алкилирующими препаратами происходит тогда, когда доза их весьма значительна и имеет общетоксический эффект, приводящий к гибели до 60% реципиентов.

При изучении процесса подавления тканевого иммунитета следует учитывать, что хлорэтиламины могут вызывать отторжение сингенных трансплантатов в связи с нарушениями антигенного состава тканей и функций лимфоидных органов (М. А. Стенниа с соавт., 1971). Поэтому трудно ожидать положительного эффекта при лечении циклофосфамидом больных с аутоиммунными заболеваниями, так как наряду с воздействием на клетки, продуцирующие аутоантитела, препарат, очевидно, вызывает повреждение других тканей, увеличивая тем самым количество аутоантигенов (А. И. Николаев, 1977).

В результате многочисленных исследований по изучению влияния на иммуногенез циклофосфана (наиболее распространенного иммунодепрессора) было установлено, что препарат, введенный животным до антигенного стимула, подавляет антителообразование (Makinodon et al., 1970).

В опытах на мышах показано, что циклофосфан в зависимости от дозы (10, 30, 100, 300 мг/кг) и сроков введения после иммунизаций приводит к изменению содержания иммуноглобулинов (например, усиление синтеза IgE и угнетение IgG). Если же препарат вводили за 1--2 дня до иммунизации, то все исследуемые дозы угнетали образование антител к полисахариду в течение 90 дней наблюдения; у этих же животных был угнетен вторичный ответ к указанному антигену (Speirs et al., 1977).

Введение циклофосфана мышам препятствовало формированию у них иммунного ответа к брюшнотифозному антигену (О. В. Котельникова, 1974).

Отмечено отсутствие продукции антител к Vi-антигену у больных раком бронхов, яичников и пищевода, получавших в течение 7 дней по 7 мг/кг циклофосфана, вводимого за 4 ч до иммунизации (Santos et al., 1964).

При определенных условиях опыта введение цикло-

фосфана животным не приводит к подавлению синтеза антител, а в некоторых случаях наблюдается даже стимуляция процесса антителообразования. Так, циклофосфан не оказывает влияния на продукцию антител в том случае, если препарат вводился дробно (десятикратно по 25 мг/кг) до иммунизации животных тифозной вакциной (Burchard, 1968), а также при введении его в организм с уже сформировавшимся иммунитетом (Ю. Н. Мольков, 1971). П. В. Сергеев с соавторами (1970) отметили, что при введении циклофосфана экспериментальным животным после иммунизации эритроцитами барана или в период ее отмечается подавление синтеза 19S и 7S иммуноглобулинов, тогда как применение препарата в течение 5 дней до иммунизации резко стимулирует синтез вначале 19S-гемолизина, а затем 7S иммуноглобулинов.

Loew с соавторами (1972) нашли, что однократное введение кроликам 60 мг/кг циклофосфана не влияло на титр антител к *E. coli*, тогда как двукратное введение животным той же дозы препарата одновременно с *E. coli* приводило к временному подъему титра антител с последующим некоторым уменьшением его. Такой же эффект наблюдается при однократном введении 90 мг/кг препарата.

Стимуляция иммуногенеза циклофосфаном отмечается преимущественно при введении малых доз препарата. Эта стимуляция обусловлена элиминацией препаратом короткоживущих Т-лимфоцитов супрессоров (Duclos et al., 1977).

Иммунодепрессивная активность циклофосфана по отношению к реакции замедленного типа, вызванная, в частности, растворимыми белками, обусловлена способностью препарата элиминировать Т-клетки (Poulter, Turk, 1972; Stockman et al., 1973), синтезирующие антитела. Последние, как известно, действуют синергично с сенсибилизированными лимфоцитами в некоторых ви-

дах реакции гиперчувствительности замедленного типа (РЗТ).

Показано также, что циклофосфан оказывает антикооперативное действие на уровне зрелых антителопродуцентов и на уровне их предшественников (А. А. Горохов, А. А. Чередеев, 1973).

Изучение влияния циклофосфана на клеточные реакции морских свинок, sensibilizированных введением микобактерий туберкулеза в полном адьюванте Фрейнда (Winkelstein, 1973), показало, что введенный одновременно или сразу же после инъекции микобактерий, он снижал кожные реакции у животных на РРД. Введение препарата до sensibilизации существенно не влияло на развитие кожных реакций. Клетки лимфоузлов sensibilizированных животных могли переносить РЗТ здоровым реципиентам. РБТЛ на ФГА и РРД у животных, получавших препарат, была подавлена. Однако эти лимфоциты сохраняли способность тормозить миграцию макрофагов. Циклофосфан подавлял у кроликов развитие РЗТ на введение живой бруцеллезной вакцины (Н. Д. Беклемешев с соавт., 1973).

**Производные этиленмина.** Основным проявлением побочного действия этих препаратов является угнетение кроветворения, выражающееся в уменьшении числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови (Р. Н. Першин, Е. И. Гвоздева, 1967; Н. С. Пушкарь с соавт., 1971).

Результаты изучения действия производных этиленмина на антителогенез и другие звенья иммунной цепи свидетельствуют о том, что иммуноподавляющие свойства этих препаратов сходны с таковыми хлорэтиламинов (В. А. Адо, с соавт., 1970; В. П. Корольчук, С. Ф. Юшков, 1970; Berenbaum, Brown, 1964, и др.).

Представителем сульфоновых эфиров является мнелосан (бисульфан, милеран, милецитан, мисульфан, сульфабутин, цитосульфан). Как и другие алкилирую-

щие препараты. миелосан оказывает иммунодепрессивный эффект.

Уменьшение числа антителообразующих клеток и снижение титра антител наблюдается при введении в организм больших (20—100 мг/кг) доз препарата (Sterzl, 1961; Bergenbaum, 1967), причем максимальный иммунодепрессивный эффект отмечается при введении препарата за 5 дней до иммунизации. Введение, даже многократное, меньших (5 мг/кг) доз препарата не влияет на продукцию антител (Sterzl, 1961). Вместе с тем показано, что миелосан в дозе 10 мг/кг способен значительно снижать функциональную активность стволовых клеток костного мозга (Doun, Elson, 1970), а большие дозы препарата вызывают его аплазию.

Б. С. Утешев, В. А. Бабичев (1974) считают миелосан типичным алкилирующим агентом, блокирующим пролиферацию клеток-предшественников, поэтому препарат наиболее эффективен при назначении его до антигенной стимуляции.

Более чувствителен к действию миелосана трансплантационный иммунитет. Подавление последнего наблюдается при введении препарата животным как до трансплантации, так и после нее. Следует, очевидно, считать более стабильными результаты, полученные при введении препарата после трансплантации. Установлено (Nouza, 1966), что время отторжения кожного трансплантата при многократном введении мышам 5—20 мг/кг препарата увеличивается в 1,4—2,1 раза по сравнению с контролем, однако при введении миелосана после трансплантации значительный эффект может быть достигнут без гибели большого числа животных. Так, при введении 10 мг/кг препарата ежедневно в течение 10 дней до трансплантации наблюдается увеличение времени отторжения трансплантата в 2 раза при гибели 10% животных. Та же доза миелосана, ежедневно вводимая в организм в течение 35 дней после трансплан-

тации, увеличивает время отторжения трансплантата в 1,7 раза без гибели животных.

Механизму действия на организм алкилирующих соединений посвящено большое количество исследований (В. А. Чернов, 1964; И. Росс, 1964; А. К. Белоусова, 1965, 1972; И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972; Г. С. Сафанова, 1973; Alexander, 1969). Их результаты позволяют заключить, что алкилирующие соединения многосторонне действуют на организм и вполне возможно, что во многих случаях иммунодепрессивный их эффект является результатом сочетания нескольких эффектов. Так, установлено, что алкилирующие соединения оказывают на организм цитостатическое, мутагенное и цитотоксическое действие (В. А. Чернов, 1964, и др.). В опытах с бактериями, фибробластами, лимфобластами, различными штаммами опухолей на примере бис- $\beta$ -хлорэтилсульфида и эмбихина выявлено, что цитотоксическое действие бифункциональных алкилирующих препаратов является следствием образования перекрестных связей в молекуле ДНК (образование связей с двумя остатками гуанина двух противоположных цепей или в одной из двух цепей двойной спирали ДНК). Правда, с помощью меченого бис- $\beta$ -хлорэтилсульфида установлено, что он может связываться также с РНК и белками. В то же время считается, что этот механизм не является детальным для клетки.

Интересные данные получены в опытах с чувствительными и резистентными субклинами культуры фибробластов и опухолей. Оказалось, что интенсивность алкилирования ДНК исследуемых субклин клеток алкилирующими препаратами одинакова, но процесс репарации поврежденных ДНК у резистентных клеток происходит значительно быстрее, чем у чувствительных субклин. Установлено, что воздействие алкилирующими соединениями на культуру лимфобластов резко снижает способность клеток к делению, но синтез и накопление

в них ДНК, РНК и белка продолжались. Причем дочерние клетки после деления хотя и содержали нормальное количество ДНК лишь со следами алкилирующих препаратов, также погибали, как и материнские. Продолжение синтеза ДНК после воздействия алкилирующих препаратов и уменьшение их количества связанных с ДНК свидетельствуют о наличии в клетках механизмов, разрывающих перекрестные связи алкилирующих препаратов с ДНК. На основании этого Alexander (1969) предполагает, что летальное повреждение клетки возникает в процессе нарушения системы ферментативного удаления перекрестных связей ДНК (возникновение ошибок репарации).

Некоторые авторы (Klatt et al., 1969; Grunicke et al., 1973) выявили, что алкилирующие соединения образуют прочные связи между ДНК и протаминами ядер и придают этому механизму важную роль в гибели клеток.

При изучении влияния монофункциональных алкилирующих веществ на культуру клеток установлено, что они вызывают гибель клеток и такие нарушения в цикле, какие вызывают бифункциональные препараты, но во много раз больших концентрациях (Wheeler et al., 1970). Метилнитрозомочевина, так же как и бифункциональные алкилирующие соединения, алкилирует не только ДНК, но РНК, белки и липиды (Л. Б. Горбачева, 1973).

Наиболее уязвимой для действия алкилирующих веществ является S-фаза клеточного цикла, то есть фаза синтеза ДНК в клетках, вступивших в митотический цикл (Plant, Roberts, 1971; Wheeler et al., 1974), а наиболее реакционноспособным в нуклеиновых кислотах — атом азота гуанина в положении 7, затем атомы азота аденина в положении 1,3 и цитозина в положении 3 (Shapiro, 1969).

Таким образом, становится очевидной связь между гибелью клеток от низких доз алкилирующих соединений, алкилированием ДНК и торможением синтеза

ДНК. При этом интенсивность синтеза РНК, белка и других компонентов клеток не нарушается. Отмеченное свидетельствует о том, что ДНК является основной мишенью действия алкилирующих соединений, хотя прямой корреляции между интенсивностью алкилирования ДНК и цитотоксическим эффектом не отмечено. Возможно, как полагает О. С. Франкфурт (1976), летальный эффект может быть связан не с общим количеством алкилированных нуклеотидов в ДНК, а с алкилированием биологически важных участков ДНК. Повреждение других компонентов клетки, а также нарушение энергетики могут иметь значение как дополнительные механизмы повреждения клетки.

Предполагается, что гибель клетки при алкилировании ДНК может наступить вследствие инактивации определенных генов, нарушения функции ДНК в митозе, торможения синтеза ДНК, что приводит к несбалансированному росту клетки. Различие в чувствительности клеток к алкилирующим соединениям объясняется особенностями алкилирования ДНК в клетках и ее репарацией. При этом разные клетки обладают неодинаковой способностью выживать при нарушениях, вызванных алкилированием ДНК.

Алкилирование молекул ДНК, образование сшивок и разрывов приводят к нарушениям ее матричной функции в процессе репликации и транскрипции и к гибели клетки. Алкилирование молекул мРНК, тРНК и рРНК является причиной нарушения процесса трансляции.

Следовательно, алкилирование нуклеиновых кислот может блокировать все ступени передачи генетической информации в клетке, начиная с репликации ДНК и кончая синтезом белка.

Образование сшивок между молекулами ДНК и белками хромосом, алкилирование ядерных, цитоплазматических и мембранных белков ведут к нарушениям биосинтетических процессов и энергетики клеток.

Необходимо отметить, что указанные выводы основаны преимущественно на способности многих алкилирующих веществ соединяться *in vitro* с нуклеиновыми кислотами и их компонентами, а также на данных, полученных в опытах в культуре тканей. Прямых доказательств алкилирования нуклеиновых кислот при введении препаратов в организм не имеется (И. Росс, 1964; И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972, и др.). В то же время выявлено, что введение животным алкилирующих соединений вызывает у них снижение количества нуклеиновых кислот в органах (особенно ДНК) и интенсивности их синтеза (В. А. Чернов, 1964; Maasset et al., 1964; Wheeler, 1967, и др.). При этом подавляется синтез и различных белков в организме животных (И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972). Отмеченное может служить косвенным подтверждением возможности химической модификации ДНК и ее разрушения. Однако снижение синтеза нуклеиновых кислот и белков может быть и следствием инактивации активирующих различные стадии синтеза ДНК, РНК и белка, разобщения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования и т. п. (В. А. Чернов, 1964; И. Росс, 1964; А. К. Белоусов, 1965; И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972, и др.). Алкилирующие соединения могут взаимодействовать с карбоксильными и сульфгидрильными группами аминокислотных остатков (диаминокислот и цистеина) молекул белков и нарушать их третичную и четвертичную структуру, а, следовательно, и биологические свойства. Так, выявлено, что введение животным сарколизина изменяет активность щелочной и кислой фосфатазы (Э. Л. Малах, 1968).

Алкилирующие соединения (сарколизин, асафан, салин и др.) оказывают также выраженное действие на энергетические процессы в клетках, что может значительно влиять на различные их функции.

Выявлено, что противоопухолевые вещества вызыва-

ют расстройство энергетики клеток, вмешиваясь в реакции окислительного фосфорилирования (А. К. Белоусова, 1965, 1972; А. К. Белоусова с соавт., 1966; И. Н. Романова, 1972). Действие их на реакции окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток во многом сходно с эффектом классических разобщителей типа динитрофенола. Оно проявляется в снятии дыхательного контроля, блоке синтеза АТФ, активации латентной АТФ-азы (И. Н. Романова, 1971, 1972).

Введение сарколизина и асафана крысам с саркомой-45 разобщает окислительное фосфорилирование митохондрий печени и саркомы-45 (И. Н. Романова, З. П. Софьина, 1969), как это наблюдается в опытах на изолированных митохондриях. Наряду с этим важное значение имеет способность алкилирующих веществ инактивировать ферментные системы (В. А. Чернов, 1964; У. Росс, 1964, и др.), изменять структуру и функцию митохондриальных мембран (А. К. Белоусова, 1972), что может вызывать необратимое угнетение процессов окислительного фосфорилирования.

Имеются данные о нарушении сарколизином процессов активного транспорта аминокислот в клетки и активации катаболических ферментов микросом и лизосом (И. Н. Романова с соавт., 1974).

Электронно-микроскопические исследования свидетельствуют о том, что деструкция внутренней и внешней мембран митохондрий клеток является наиболее ранним признаком повреждения этих органелл.

Следовательно, молекулярные механизмы цитотоксического действия алкилирующих соединений складываются из следующих компонентов (А. К. Белоусова, 1977):

— повреждение структуры и матричных функций ДНК в процессах ее репликации и транскрипции, результатом которых являются мутации и синдром несбалансированного роста (митотические блоки);

— вмешательства в процесс транскрипции в результате алкилирования молекул информационных, рибосомальных и транспортных РНК, алкилирования рибосомальных белков;

— способности концентрироваться в клеточных, митохондриальных и микросомальных мембранах и нарушать их структуру и функции — перенос электронов и энергии, активный транспорт веществ.

Отдельные стороны цитотоксического действия у различных препаратов выражены по-разному в зависимости от характера цитотоксических групп и структуры их носителей.

Таким образом, введение в организм алкилирующих соединений оказывает выраженное действие на многие обменные процессы, что обуславливает их высокую токсичность и иммунодепрессивный эффект. В результате такого воздействия страдают в первую очередь молодые делящиеся клетки. В организме весьма интенсивен распад и регенерация белой части крови, что, видимо, и обуславливает высокую чувствительность их к действию алкилирующих агентов. Очевидно, это положение можно отнести и к быстро пролиферирующим иммунокомпетентным клеткам в организме, подвергнутом иммунизации.

Б. С. Утешев, В. А. Бабишев (1974) считают, что уменьшение количества антителообразующих клеток связано с тем, что алкилирующие агенты угнетают функцию и уменьшают число стволовых, антигенреактивных клеток и клеток «памяти».

Исследованиями А. А. Горохова, А. И. Чередыева (1973) установлен антикооперативный эффект циклофосфана как на уровне антителопродуцентов, так и на уровне их предшественников. Помимо этого, алкилирующие препараты вызывают временное снижение поглощательной функции ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки и лимфоузлов (В. П. Корольчук,

С. Ф. Юшков, 1970), нарушение клеточного дыхания и ферментных систем (П. В. Родионов, 1959; Biesell, 1963), что, как известно, также подавляет процессы синтеза белков и способствует диспротеинемии (Г. Н. Кулик и Ф. П. Пелькис, 1969).

**Госсипол и его производные.** Госсипол обладает противоопухолевой активностью, противовоспалительным, противовирусным действием и оказывает выраженный лечебный эффект при гриппе. В малых дозах он стимулирует процессы регенерации тканей, в больших дозах — оказывает иммунодепрессивный эффект, подавляя трансплантационный иммунитет.

Изучением госсиполпроизводных в проблемной лаборатории по преодолению тканевой несовместимости при пересадке органов и тканей Ташкентского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института установлено, что наиболее перспективным из них является госсиполбарбитуровая кислота (батриден), которая была рекомендована для подавления трансплантационного иммунитета при пересадке органов и тканей. В дозе 200 мг/кг препарат пролонгировал жизнедеятельность кожного трансплантата мышей и почки у собак. В то же время он оказывал влияние на кроветворение, кислотно-щелочное равновесие сыворотки крови животных. Большие дозы препарата (500 мг/кг) вызывали значительные морфологические изменения практически во всех органах (М. С. Абдуллаходжаева с соавт., 1971). Изменения, наблюдающиеся после введения батридена, имеют двухфазный характер: стимуляция — торможение.

Изучая зависимость иммунодепрессивного эффекта от длительности введения батридена в дозе 200 мг/кг, было установлено (С. А. Николаева, 1975), что иммунизация крыс эритроцитами барана на 7-е сутки после первого введения батридена (препарат вводится через сутки в течение 55 дней) не вызывает достоверных различий в титрах гемагглютининов. На 28-е сутки опыта

титр антител против эритроцитов барана значительно снижается, а на 49-е сутки опыта гемагглютинины в сыворотке крови подопытных животных не выявляются. При изучении иммунодепрессивного эффекта батридена на модели трансплантата кожи от мышей линии BALB/c при той же схеме введения препарата установлено, что снижение титров гемагглютининов совпадает с увеличением продолжительности жизни трансплантата (О. А. Николаева, 1975).

**Антиметаболиты** — соединения, сходные по химической структуре с метаболитами, возникающими в процессе обмена веществ в организме. Это сходство делает возможным соединение антиметаболита с теми биохимическими продуктами, с которыми нормально реагирует метаболит, что приводит к образованию ненормальных продуктов обмена и нарушению жизненных процессов. Антиметаболиты широко используются для лечения злокачественных опухолей. Из них наибольшее применение нашли аналоги пурина (меркаптопурин, имуран, 6-тиогуанин), фолиевой кислоты и пиримидина (особенно фторированный препарат 5-фторурацил). Антиметаболиты, особенно имуран, находят применение в трансплантологии и при лечении аутоиммунных болезней.

**Аналоги пуриновых оснований.** К этой группе веществ относятся антиметаболиты пуриновых оснований. Наибольшее практическое значение из этой группы имеет 6-меркаптопурин (пуринетол) — антиметаболит аденина и гуанина, препятствующий их использованию для построения нуклеиновых кислот.

Интерес к иммунодепрессивному действию антиметаболитов пуринового ряда был привлечен исследованиями Schwartz et al. (1958) и Sterzl et al. (1957), установивших, что 6-меркаптопурин, который ранее применялся при лечении рака, ингибирует синтез антител при одновременном введении препарата и антигена.

Schwartz, Dameshek (1959) сообщили о способности

6-меркаптопурина вызывать при первичной иммунизации у кроликов специфическую ингибицию антителообразования к человеческому сывороточному альбумину.

Позднее иммунодепрессивное действие препарата по отношению к различным корпускулярным и некорпускулярным антигенам было подтверждено многочисленными исследованиями (В. А. Ляшенко, Л. П. Колесникова, 1965; А. Н. Певницкий с соавт., 1965; С. П. Шаповалова с соавт., 1968; Schwartz, Dameshek, 1959, 1963; Bakey, Freeman, 1969, и др.). Большинство авторов считают, что препарат обладает наибольшим иммунодепрессивным действием при введении в период индуктивной фазы антителогенеза либо непосредственно перед иммунизацией (К. Даскалов-Обретенкова, 1965; Я. А. Сигидин, А. М. Борисова, 1971; Schwartz et al., 1958, и др.). Так, Sterzl (1960) и Chanmangan, Schwartz (1966) наблюдали угнетение и даже полное торможение продукции антител в организме кроликов, подвергнутых воздействию терапевтических доз препарата в ближайшие к иммунизации сроки. Frisch et al. (1962) наблюдали у мышей снижение продукции антител при введении 6-меркаптопурина за 3 дня до иммунизации их эритроцитами человека.

Chanmangan, Schwartz (1966), С. А. Шаповалова (1968) и другие выявили, что при 7-кратном введении экспериментальным животным небольших (3—6 мг/кг) доз меркаптопурина в период индуктивной фазы отмечается угнетение антителообразования и удлинение латентного периода. Препарат, введенный однократно (75 мг/кг) позднее чем через 48 ч после иммунизации, не влияет на антителогенез (Nathan et al., 1961). Некоторые авторы не наблюдали торможения антителообразования при многократном введении 6-меркаптопурина (5—25 мг/кг), начатом со дня иммунизации (Genghof et al., 1961; Frisch, Davies, 1962; Davies, 1968). Вместе с тем В. А. Ляшенко, Л. П. Колесникова (1965) отмечают,

что 6-меркаптопуриин подавляет иммуногенез при введении в организм после антигена, а Schwartz с соавторами (1958) нашел, что многократное введение небольших доз препарата в период начавшегося антителиобразования способно прекратить продукцию антител на все время введения препарата.

Имеются указания на то, что вторичный иммунный ответ при многократном введении небольших доз 6-меркаптопурина страдает незначительно (Я. А. Сигидин, 1971; А. М. Борисова, 1971; Dameshek et al., 1960). При введении препарата в количестве 30—100 мг/кг наблюдается полное торможение первичного ответа с удлинением латентного периода и частичное подавление вторичного иммунологического ответа (Б. А. Ляшенко, Л. П. Колесникова, 1965; С. П. Шаповалова, 1966, 1968; Sterzl, 1962).

6-меркаптопуриин может тормозить антителиобразование и к микробным антигенам, причем небольшие его дозы более действенны в индуктивной фазе (Sterzl, Holub, 1958; Chamangan, Schwartz, 1966), тогда как большие (30—100 мг/кг) полностью подавляют первичный иммунный ответ и частично вторичный (В. А. Ляшенко, Л. П. Колесникова, 1965; С. П. Шаповалова, 1968; Sterzl, 1962). Угнетение специфического антителиобразования отмечено и в клинической практике. Так, Hersch с соавторами (1955) и Santos с соавторами (1964) указывают, что при лечении 6-меркаптопурином больных с неопластическими новообразованиями, которым были введены различные микробные антигены, продукции антител не наблюдалось.

Тормозящее действие 6-меркаптопурина проявляется в основном в течение нескольких дней после введения препарата. В более отдаленные сроки (две и более недели) влияние препарата на продукцию антител не регистрируется (Genghof, Battisto, 1961).

В основе эффекта подавления антителиобразования

пуриновыми антиметаболитами, как считает Sterze (1962), лежат изменения в клетке, обуславливающие нарушение их способности связывать антиген. Под влиянием антигена в антителообразующих клетках возникает механизм, продуцирующий специфический глобулин, и механизм, сохраняющий информацию. 6-меркаптопурин нарушает оба механизма, поэтому антиген, введенный во второй раз в организм, находящийся под воздействием препарата, не «опознается» клетками и каталитируется как аутологичное вещество (Schwartz, Dameshek, 1959).

Возможно, что иммунодепрессивное действие 6-меркаптопурина обусловлено химической реакцией первого порядка и не является результатом цитотоксического действия (Schwartz et al., 1959; White, 1963; Berenbaum, 1960). Это подтверждается и тем, что значительное уменьшение числа антителообразующих клеток в селезенке может произойти при введении таких доз препарата, которые вызывают выраженный общетоксический эффект, тогда как угнетение антителообразования может быть достигнуто под влиянием меньших доз.

Общая гипоплазия лимфондной ткани также наблюдается лишь при многократном воздействии значительных доз (75 мг/кг) препарата (Л. А. Певницкий с соавт., 1965), причем отсроченное по отношению к иммунизации введение 6-меркаптопурина (120 мг/кг) не влияет на лимфондную ткань и количество антителообразующих клеток (Uyeki, Lony, 1967).

Sterzl (1961) полагает, что ингибирующая активность аналогов пурина связана с прямым влиянием их на адаптивные обменные процессы в индуктивной фазе антителогенеза. Результатом такого влияния является подавление синтеза белков (И. И. Петрова, 1970), в частности глобулинов.

Возможно, что 6-меркаптопурин влияет на элиминацию антигена из крови.

Сообщения о подавлении 6-меркаптопуринном трансплантационного иммунитета противоречивы. Kimball с соавторами (1965) наблюдали незначительное увеличение среднего времени отторжения пересаженных тканей при многократном введении препарата (10—15 мг/кг), начатом за один день до пересадки. Gejsebhoу с соавторами (1968) не выявили какого-либо влияния препарата (20—30 мг/кг) на пересаженный кожный лоскут, а Nouza (1966) отмечает, что препарат, вводимый в дозах 10—40 мг/кг и после трансплантации, может даже ускорять отторжение трансплантатов. Большинство же исследователей наблюдали выраженное подавление трансплантационного иммунитета.

6-меркаптопурин подавляет трансплантационный иммунитет при пересадке кожи у мышей (В. И. Попов, М. К. Нездешный, 1963; М. В. Биленко с соавт., 1966; С. П. Шаповалова, 1968; С. А. Ваширина, 1973; Н. А. Лаптева, 1973; Schwartz, Dameshek, 1960; Stewart, 1969, и др.), у собак почек (М. В. Биленко с соавт., 1966; Varko, 1962, и др.) и легких (С. И. Ютанов с соавт., 1966, и др.). Иммунодепрессивная активность препарата возрастает с увеличением его дозы и кратности введения.

Существенное влияние оказывает препарат на развитие гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Терапевтические дозы 6-меркаптопурина не влияют на гиперчувствительность замедленного типа, установленную у людей к дерматофитину, бластомизину, туберкулину и другим антигенам. Близкие к терапевтическим дозы препарата не влияют на развитие экспериментального энцефаломиелита (Hoyer et al., 1960; Santos et al., 1964; Hersh et al., 1965). Вместе с тем, некоторые авторы (Leibowitz, Elliot, 1966) приводят данные о том, что 6-меркаптопурин, вводимый в организм животных многократно по 12 мг/кг со дня инъекции антигена, приводит к угнетению реакции как немедленного, так и замедленного типа; при введении той же

дозы препарата через 6 дней после введения антигена развитие реакции замедленного типа почти не нарушается, тогда как реакция немедленного типа полностью угнетается. Если 6-меркаптопурии вводился многократно до дня инъекции антигена, то реакция немедленного типа не страдает, тогда как реакция замедленного типа угнетается приблизительно у 60% животных.

В.А. Адо (1971) считает, что введение 6-меркаптопурина до сенсибилизации и после нее не влияет на развитие смертельного анафилактического шока, тогда как введение препарата одновременно с антигеном предотвращает развитие шока в 77% случаев.

Известно, что в механизме развития немедленного типа основная роль принадлежит образованию комплекса антигено—антиген, тогда как в реакциях замедленного типа, по мнению многих авторов, принимают участие антитела, фиксированные на чувствительных клетках, и первый этап таких реакций—это взаимодействие чувствительных клеток с соответствующим антигеном. В свете сказанного становятся понятными результаты исследований Leibowitz, Eliot. Очевидно, 6-меркаптопурии, вводимый до и одновременно с инъекцией антигена, нарушает процесс антителообразования, что отражается на развитии реакций немедленного типа. По-прежнему обстоит дело с реакцией замедленного типа. Формирование элементов, участвующих в этих реакциях, начинается только с момента контакта организма с антигеном, поэтому попытка воздействовать на реакцию замедленного типа бывает удачна в том случае, если препарат воздействует на формирующиеся или сформировавшиеся клетки. Многие авторы отмечают, что 6-меркаптопурии оказывает на организм выраженное побочное действие с преимущественным поражением печени и костного мозга (Einhorn, Davidsohn, 1964, и др.).

С целью снижения токсичности и предохранения 6-меркаптопурина от быстрого обезвреживания получен

ряд его производных путем введения различных заместителей в тиогруппу. Одним из таких производных является имуран (азатиоприн, амидозольное производное 6-меркаптопурина), который первоначально также был использован для лечения злокачественных опухолей. Имуран является амидозольным дериватом 6-меркаптопурина—6-(1-метил-4-нитро-5-имидазолил тиопурин), в процессе катаболизма превращается в организме в 6-меркаптопурин.

При однократном введении препарата даже в больших дозах антителообразование у подопытных животных нарушается в меньшей степени, чем при введении других иммунодепрессивных агентов, например, циклофосфана и азатиоприна (Л. Н. Фитилис с соавт., 1971). При одновременном введении азатиоприна (100 мг/кг) и антигена у подопытных мышей не меняется продукция 7S-гемолизинов и 19S- и 7S-гемагглютининов; введение такого же количества препарата за 5 дней до инъекции антигена усиливает продукцию 19S-иммуноглобулинов, а в дальнейшем и 7S-иммуноглобулинов (И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972).

Многократное воздействие на организм имурана приводит к торможению антителообразования, однако этот эффект отмечается при введении относительно больших (25—100 мг/кг) доз препарата (В. А. Шорин, С. П. Шаповалова, 1966; Редайтепс с соавт., 1971). Вместе с тем выявлено, что иммунодепрессивный эффект препарата зависит как от дозы, так и от кратности воздействия на организм. С увеличением кратности введения имурана (25—60 мг/кг до 8—9 раз) в лимфоидных органах уменьшается число антителообразующих клеток (М. Ф. Меркулов с соавт., 1968). В более поздних исследованиях такой же эффект выявлен при однократном воздействии имурана в дозе 50 мг/кг (И. В. Петрова, П. П. Филатов, 1971).

Попытка пролонгировать выживаемость кожных

трансплантатов путем введения реципиентам небольших (4—8 мг/кг) доз имурана не привела к желаемым результатам (Floersheim, 1964; Kelly et al., 1966; Stutzman, 1967), но замедление отторжения кожных лоскутов наблюдалось при многократном введении 150 мг/кг препарата до и после трансплантации.

Ряд исследователей (Ю. М. Лопухин с соавт., 1971; Tinberger, 1968; Turcotte, 1968, и др.) наблюдали пролонгирующий эффект имурана при пересадке почки. Иммунодепрессивный эффект зависит от дозы препарата и антигенного различия пар донор-реципиент. Введение небольших доз имурана (12 мг/кг) может ускорить процесс отторжения гетерогенного трансплантата, а увеличение дозы (до 24 мг/кг) либо дробное введение больших доз (48 мг/кг) предотвращает отторжение такого трансплантата (Leibowitz, Elliot, 1966). В комплексе с другими препаратами (преднизолон) имуран способен подавлять трансплантационный иммунитет и в небольших (6 мг/кг) дозах (Л. П. Горбатьук, Ж. Д. Петросян, 1971).

С 1962 г. имуран стал основным иммунодепрессивным препаратом, применяемым при пересадке почки у человека (Б. В. Петровский с соавт., 1969).

Аналоги пиримидиновых оснований (5-фторурацил, 6-азаурацил, 5-фтордезоксиридин и др.) в связи с высокой токсичностью как иммунодепрессанты практического значения не имеют. Препараты, так же как и производные пурина, угнетают гиперчувствительность замедленного и немедленного типа в зависимости от дозы и схемы введения по отношению к срокам введения антигена (И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972; Б. С. Утешев, У. А. Бабичев, 1974; А. Б. Матвеев, 1976, и др.).

Необходимо отметить, что антиметаболиты в зависимости от дозы и времени введения по отношению к иммунизации могут оказывать стимулирующее и угнетающее действие на иммуногенез. А. А. Буркин (1970), И. Е. Ковалев и П. В. Сергеев (1970) в опытах на кроликах и мы-

шах изучали влияние различных доз и схем введения антиметаболитов на синтез гемагглютининов. Кроликов иммунизировали эритроцитами барана (1 мл 50% взвеси) и одновременно ежедневно в течение 5 дней вводили имуран по 5 мг/кг. Мыши получали одну инъекцию иммунодепрессантов (по 100 мг/кг) в одних случаях одновременно с введением эритроцитов барана, в других — за 5 дней до введения антигена, в третьих — через 2 дня после иммунизации. Полного ингибирования антителообразования авторы не наблюдали. Более того, введение иммунодепрессантов за 5 дней до иммунизации резко стимулировало антителообразование. Наиболее выраженный эффект в опытах на мышах был получен в случае, когда иммунодепрессанты, особенно в экспериментах с циклофосфаном, вводили одновременно с иммунизацией и через два дня после нее.

Имуран ингибировал синтез 19S гемолизинов, а также 7S и 19S агглютининов. В опытах на кроликах получен слабый ингибирующий эффект на синтез 7S и 19S антител. По сравнению с 6-меркаптопурином имуран оказывает менее выраженное побочное действие на органы кроветворения и печень. Правда, большие дозы и длительное его применение вызывают выраженные, а порой необратимые изменения в ряде органов и систем.

Механизм действия антиметаболитов на организм весьма сложен и до настоящего времени недостаточно изучен. Предполагается, что антиметаболиты могут действовать, во-первых, по принципу обратной связи и блокировать предыдущую фазу метаболического процесса; во-вторых, по принципу «физиологической имитации» конкурировать с метаболитами в контакте с ферментными системами, при этом связь антиметаболита с ферментом может происходить в сотни и тысячи раз быстрее, чем с нормальными продуктами обмена; в-третьих, они могут быть аналогами важнейших метаболитов, подменять их в процессе обмена и тем самым приводить к появле-

нию атипичных продуктов (И. Е. Ковалев, П. В. Сергеев, 1972; М. Н. Преображенская, 1973; Б. С. Утешев, В. А. Бабичев, 1974; Berenbaum, 1965, и др.).

При включении модифицированного дезоксирибонуклеотида в молекулу ДНК может происходить нарушение репликации или транскрипции; при включении модифицированного нуклеотида в РНК — нарушение трансляции и подавление синтеза белка или синтез атипичных пептидов.

Модифицированный компонент нуклеиновых кислот может включиться в ДНК только в случае, если он является субстратом для ДНК-полимеразы, которая использует трифосфаты дезоксирибонуклеотидов; для включения в РНК вещество должно быть субстратом РНК-полимеразы, использующей трифосфаты нуклеотидов (И. Б. Збарский, С. Д. Дебов, 1968).

При введении антимаболита — аналога нуклеинового основания или нуклеозиды — при участии ферментов, синтезирующих НК, происходит «летальный синтез», образуется модифицированный нуклеотид, а в ряде случаев и дезоксирибонуклеотид.

Действие некоторых антимаболических веществ на обмен нуклеиновых кислот может быть также основано на взаимодействии их с белками-ферментами, осуществляющими биосинтез компонентов ДНК или РНК, на катаболические превращения этих компонентов и синтез биополимеров. Ингибитор может взаимодействовать с активным центром ферментов, действовать на аллостерические эффекты или включения репрессоров. 6-меркаптопурины блокируют одновременно несколько метаболических путей синтеза нуклеиновых кислот.

В процессе катаболических превращений 6-меркаптопурины под действием ксантиноксидазы образует тиоксантин, а затем тиомочевую кислоту (деактивация меркаптопурина). Имуран в организме превращается в 6-меркаптопурины и механизм его действия на организм,

следовательно, обусловлен последним. 6-тиогуанин включается в молекулу ДНК в виде трифосфата тиогуанинрибозиды, то есть это соединение является псевдонингибитором по схеме обратной связи синтеза пуринов (М. Н. Преображенская, 1973).

Фторированное производное урацила — 5-фторурацил — включается в виде соответствующего нуклеотида в ДНК и РНК и нарушает структуру рибосом, а также приводит к изменению структуры клеточных мембран и тормозит синтез нуклеозиддифосфатов (В. Н. Шибаяев, 1973; М. Н. Преображенская, 1973).

5-фторурацил подавляет также процесс метилирования дезоксиридинмонофосфата, что проявляется в торможении использования формата в синтезе ДНК без увеличения включения экзогенного тимидина (Wolberg, 1969). Выявлено, что чувствительность опухолей мышей к химиопрепарату коррелирует со степенью подавления синтеза тимидилата (Д. В. Мейрен, А. К. Белоусова, 1971). Летальное действие 5-фторурацила на клетки, опосредованное через торможение синтеза тимидилата, возрастает постепенно и проявляется даже через 80 ч (Mados-Jones, Bruce, 1968).

Нами (А. И. Николаев, У. А. Арипов, О. А. Николаева, Х. И. Усманов, 1975; О. А. Николаева, 1975; Х. И. Усманов, 1975) проведены исследования в сравнительном аспекте батридена и имурана. Изучена взаимосвязь между иммунодепрессивным действием препаратов и изменением изоферментного спектра лактат- и малатдегидрогеназ с одновременным определением их общей активности в сыворотке крови и органах (печень, селезенка, почки, легкие, сердце, мозг, желудок, кишечник), а также показателей энергетического обмена митохондрий печени животных ( $Mg^{+}$  АТФ-аза, сукцинатдегидрогеназа, интенсивность окислительного фосфорилирования). Опыты проводились на крысах породы «Вистар» и мышях линий СВА и BALB/c. Имуран вводили по 10 мг/кг, батриден —

по 200 мг/кг через день в течение 42—55 дней. Исследования осуществлялись через каждые 7 дней. Об иммунодепрессивном действии препаратов судили по ответной реакции животных на иммунизацию их эритроцитами барана и длительности жизни кожного трансплантата.

Было установлено, что препараты вызывают у подопытных животных однотипные изменения общей активности ЛДГ и МДГ сыворотки крови и органах, а именно, в первую же неделю опыта отмечается значительное повышение активности фермента (иногда в 1,5—2 раза), особенно в сыворотке крови, почках, печени, с последующим постепенным снижением ее до контрольных величин. На основании значительного повышения общей активности МДГ в органах можно предположить, что аналогичное явление в сыворотке крови животных, получавших иммунодепрессанты, происходит не столько за счет нарушения проницаемости мембран клеток, сколько вследствие повышения синтеза этого фермента. Действительно, если общая активность ферментов сыворотки крови крыс, получавших батриден, увеличилась к 7-му дню опыта по сравнению с контролем в 1,4 раза, то в печени — примерно в 1,2 раза, в почках — в 2 раза. Об этом свидетельствует также зависимость между содержанием ферментов в сыворотке крови и органах в процессе эксперимента.

Изучение спектра изоферментов МДГ и ЛДГ в сыворотке крови и органах животных позволило установить общие закономерности реакции организма на длительное введение иммунодепрессантов, направленное на обезвреживание этих веществ и развитие компенсаторных реакций на повреждение. Так, при введении изучаемых иммунодепрессантов в сыворотке крови подопытных животных увеличивается содержание МДГ<sub>1</sub> и МДГ<sub>3</sub>, в то время как уровень МДГ<sub>2</sub> снижается. При этом сумма цитоплазматических фракций МДГ (МДГ<sub>1</sub> и МДГ<sub>2</sub>) на протяжении всего эксперимента несколько ниже, чем мито-

хондрнальной фракции (МДГ<sub>3</sub>). В то же время изменения изоферментного спектра МДГ в органах подопытных животных имеют неодинаковую направленность. Так, изменения в спектре изоферментов МДГ сыворотки крови животных совпадали с таковыми в сердечной ткани и мозге, в то время как в остальных органах содержание митохондриальной фракции МДГ в первые недели было ниже контрольных величин (например, в ткани селезенки в 2 раза, в легких—в 3 раза). Правда, в таких органах, как печень и почки, разница в процентном содержании МДГ<sub>3</sub> в опыте и контроле незначительная и, если учитывать абсолютное содержание фермента, то разница в содержании митохондриальной фракции МДГ в указанных органах подопытных и контрольных животных сглаживается.

Все это свидетельствует не только о повышении синтеза митохондриальной фракции МДГ в различных органах, но и о повышенном выходе их в кровоток, что и обуславливает значительное увеличение содержания этой фракции в сыворотке крови. Об этом говорят также результаты исследований, полученные нами при составлении уровней МДГ<sub>3</sub> в сыворотке крови, печени и почках. Так, уже со второй недели опыта количество МДГ<sub>3</sub> в сыворотке крови и указанных органах стабилизируется, тогда как в селезенке и легких содержание фермента увеличивается, а в тканях мозга и сердца достигает исходных величин.

Значительные изменения наблюдаются в содержании цитоплазматических фракций МДГ. В сыворотке крови и во всех органах по сравнению с контролем значительно увеличивается процентное и абсолютное содержание МДГ<sub>1</sub>. Например, в почках крыс, получавших батриден, количество МЛГ<sub>1</sub> на 7-ой день опыта составило 70,2% (в контроле 61,3%). В дальнейшем разница между опытом и контролем постепенно сглаживается. В отличие от однотипных изменений в содержании МДГ<sub>1</sub> в сыворотке

крови и органах подопытных животных изменения в уровне МДГ<sub>2</sub> в различных органах неодинаковы. Так, в печени, почках, селезенке, мозге и сердце содержание указанной фракции МДГ в первые недели опыта по сравнению с контролем значительно снижено, тогда как в ткани легких уровень МДГ<sub>2</sub> повышен. В процессе опыта количество МДГ<sub>1</sub> и МДГ<sub>2</sub> постепенно приближается к исходному.

Следовательно, содержание цитоплазматических фракций МДГ в сыворотке и органах подопытных животных практически одинаково, что свидетельствует о повышенном синтезе цитоплазматической фракции МДГ в клетках и, как следствие этого, увеличении ее содержания в сыворотке крови животных. Сумма цитоплазматических фракций больше в тех тканях, в которых отмечается значительное уменьшение количества митохондриальной фракции. Резкое увеличение первой цитоплазматической фракции МДГ во всех органах в первые две недели опыта свидетельствует, видимо, об активизации в мембранах ретикулума клеток окислительно-восстановительных процессов, связанных с детоксикацией испытуемых химических соединений и с развитием компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на повреждение ультраструктур клеток (А. И. Арчаков, 1971, и др.). Аналогичные данные получены в опытах на мышах линии СВА, которым вводили батриден и имуран.

Факт снижения общей активности и нормализации изоферментного спектра МДГ в сыворотке крови и органах подопытных животных при длительном введении испытуемых препаратов можно рассматривать, во-первых, как завершение процесса адаптации организма к иммунодепрессантам (явление положительное для организма), когда дальнейшее их введение уже не является для организма чрезвычайным раздражителем, и, во-вторых, как исчерпание резервных возможностей клеток, органов и организма в целом (явление для организма отрицатель-

ное). С полной убежденностью об этом можно говорить только после проведения комплексных морфобioхимических исследований. Морфологическими исследованиями, выполненными М. С. Абдуллаходжаевой с сотрудниками (1971, 1974), обнаружено, что в органах подопытных животных (печени, селезенке, почках) происходят значительные деструктивные изменения, интенсивность которых пропорциональна длительности введения иммунодепрессантов. Одновременно происходит выраженное снижение общей активности и изменение содержания изоферментов лактатдегидрогеназы в сыворотке крови и органах животных.

В опытах по изучению влияния иммунодепрессантов (батридена, ГСН и имурана) на активность сукцинатдегидрогеназы, АТФ-азы и интенсивность окислительного фосфорилирования митохондрий печени выявлено (табл. 7), что введение их животным в первые две недели практически не оказывает влияния на активность сукцинатдегидрогеназы митохондрий печени. Это согласуется с результатами исследований, указывающими на относительно большую устойчивость сукцинатдегидрогеназы к различным воздействиям на организм и свидетельствует о важной роли янтарной кислоты в обмене веществ и энергии при различных патологических состояниях организма (С. Е. Северин, 1969; М. Н. Кондрашова, 1974, и др.). В то же время в конце эксперимента (на 49-й и 55-й день опыта) активность сукцинатдегидрогеназы снижается, что свидетельствует, вероятно, об истощении компенсаторных способностей клеток, о значительных повреждениях иммунодепрессантами их ультраструктур и нарушении взаимосвязи между структурой и функцией органелл.

Весьма показательны в этом плане данные, полученные нами при изучении активности АТФ-азы. В течение 4-х недель активность АТФ-азы выделенных митохондрий печени подопытных животных была выше контроль-

Таблица 7

Динамика изменений активности АТФ-азы и сукцинатдегидрогеназы митохондрий печени крыс и мышей, получавших иммунодепрессанты (в % от контроля)

| Животные | Сроки исследования (в днях) | Опыты с батриденом | Опыты с ГСН       | Опыты с имураном  |
|----------|-----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Крысы    | 7                           | $\frac{124}{102}$  | $\frac{116}{90}$  | $\frac{139}{95}$  |
|          | 14                          | $\frac{130}{102}$  | $\frac{105}{116}$ | $\frac{162}{90}$  |
|          | 21                          | $\frac{98}{119}$   | —                 | $\frac{133}{94}$  |
|          | 28                          | $\frac{97}{91}$    | $\frac{147}{93}$  | $\frac{97}{112}$  |
|          | 49                          | $\frac{75}{78}$    | $\frac{78}{62}$   | $\frac{70}{71}$   |
| Мыши     | 7                           | $\frac{145}{76}$   | $\frac{125}{97}$  | $\frac{140}{87}$  |
|          | 28                          | $\frac{102}{82}$   | $\frac{121}{92}$  | $\frac{123}{90}$  |
|          | 40                          | $\frac{98}{137}$   | $\frac{90}{93}$   | $\frac{102}{107}$ |
|          | 55                          | $\frac{46}{65}$    | $\frac{84}{67}$   | $\frac{60}{70}$   |

Примечание. В числителе — активность АТФ-азы, в знаменателе — сукцинатдегидрогеназы.

ных величин, затем происходило снижение ее до уровня контроля, а в конце эксперимента (49-е и 55-е сутки) ферментативная активность АТФ-азы становилась ниже контрольного показателя. Увеличение АТФ-азной активности митохондрий печени в процессе введения иммунодепрессантов свидетельствует о потребностях клеток в большом количестве энергии. Это может быть связано с процессами детоксикации в клетках вводимых иммунодепрессантов, включая и синтез в достаточном количестве необходимых ферментов, а также с восстановлением поврежденных клеточных структур. Значительное снижение активности АТФ-азы в конце исследования объясняется, вероятно, истощением энергетических ресурсов клетки и нарушением ее структур.

Увеличение АТФ-азной активности митохондрий печени животных при различных воздействиях на организм является одним из признаков разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Возможно, что разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях печени животных, получавших иммунодепрессанты, связано с увеличением образования в цикле Кребса строительного материала для восстановительных синтезов в клетке, как это предполагается по отношению к другим разобщителям (В. П. Скулачев, 1962).

Опыты по изучению действия батридена и имурана на энергетические показатели митохондрий печени крыс проводились в процессе введения этих препаратов в течение 1—4-х недель, через день (имуран вводили по 10 мг/кг, батриден — по 200 мг/кг). Выявлены следующие характерные особенности действия иммунодепрессантов. Ответную реакцию организма на продолжительное введение имурана условно можно разделить на 4 стадии: слабого воздействия на организм (7-дневный срок введения препарата); компенсация, развивающаяся к 14-му дню; суперкомпенсация, выраженная на 28-й день; депрессия, начинающаяся с 35-го дня. После небольшого

снижения показателей энергетического обмена на 7-е сутки отмечается некоторое уменьшение показателя коэффициента АДФ/0 и ДК, увеличение АТФ-азной активности, к 14-му дню отмечается реакция компенсации, выражающаяся в увеличении показателей ДК и небольшом увеличении коэффициента АДФ/0 по сравнению с контролем и, особенно, с предыдущим сроком исследования, в снижении активности СДГ и еще большем увеличении содержания АТФ-азы. На стадии суперкомпенсации отмечается значительное увеличение коэффициента АДФ/0 и некоторое снижение ДК, а также нормализация АТФ-азной активности. Эти показатели свидетельствуют о некоторой активизации энергетических реакций митохондрий, приводящей к увеличению сопряженности окисления и фосфорилирования. Коэффициент АДФ/0 в этот период достигает наибольших величин, превышая контроль на 25%. Четвертая стадия характеризуется тем, что изменения всех изучаемых показателей свидетельствуют о начавшемся сдвиге энергетических процессов в сторону свободного окисления.

Изменения, наступающие после введения батридена, носят двухфазный характер: стимуляция — торможение. Так, недельный период введения препарата можно рассматривать как стадию активизации митохондрий с усилением энергетических процессов. Ответ на введение батридена, начиная с 14-го дня, следует рассматривать как торможение или депрессию, о чем свидетельствует подавление активности АТФ-азы и СДГ (особенно к 49-му и 55-му дню, когда активность их снижается на 25%) и низкие показатели ДК и АДФ/0.

Способность батридена и имурана при введении их в организм животных разобщать окислительное фосфорилирование подтверждается и электронно-микроскопическими данными, полученными М. С. Абдуллаходжаевым с сотрудниками (1974).

В дальнейшем на крысах породы «Вистар» и мышях

линии СВА мы изучили взаимосвязь между глубиной биохимических изменений и выраженностью иммунологической толерантности. С этой целью в различные сроки с момента введения иммунодепрессантов мы сопоставляли интенсивность ответной иммунологической реакции на введение животным эритроцитов барана (титр геагглютининов) и биохимические изменения. Кроме того, в экспериментах на мышах линии СВА мы провели сопоставление биохимических изменений и переживаемости трансплантата кожи от здоровых мышей линии BALB/c.

Установлено, что наиболее выраженная иммунологическая толерантность на введение эритроцитов барана у крыс и мышей наблюдается в период, когда происходит значительное снижение общей активности МДГ в сыворотке крови и снижение активности ферментов митохондрий (на 49-й день в опытах на крысах и на 55-й день в экспериментах на мышах). При иммунизации животных в этот период гемолизины в сыворотке крови не выявляются до конца исследования (в течение 15 дней после иммунизации). Пересаженные мышам линии СВА трансплантаты кожи от мышей линии BALB/c на 55-е сутки опыта при введении батридена отторгаются в среднем через  $23,6 \pm 0,36$  дня, а в опытах с имураном —  $19,5 \pm 0,44$ , в то время как жизнь пересаженного лоскута кожи на 7-е сутки составила соответственно  $12,7 \pm 0,75$  и  $10,1 \pm 0,2$ , а на 28-е сутки —  $18,8 \pm 1,3$  и  $16,6 \pm 1,7$  дня (в контроле без предварительной иммунодепрессии —  $10,4 \pm 0,3$  дня).

Полученные данные позволяют сделать вывод о целесообразности продолжительной иммунодепрессивной терапии до пересадки органов и тканей. В то же время необходимы дальнейшие исследования для разработки критериев наступившей иммунодепрессии. На наш взгляд, такими критериями может быть снижение общей активности МДГ и ЛДГ, а также резкое уменьшение содержания или исчезновение противоорганных аутоантител,

как это наблюдается в специально поставленных опытах.

Мы (А. И. Николаев, Г. Р. Сологуб, А. Д. Сахибов, 1974) изучали влияние имурана на интенсивность включения меченных по углероду ( $C^{14}$ ) аминокислот в синтезируемые на полисомах пептиды иммунизированных крыс. Выявлено, что иммунизация увеличивает включаемость метки в полисомы на 36%, в то время как введение животным имурана снижает интенсивность синтеза полипептидов на 55%. Полученные данные свидетельствуют о возможности реализации цитостатического эффекта имурана на уровне мРНК. Не исключена возможность повреждения и тРНК.

Таким образом, в механизме действия иммунодепрессантов различного химического строения на организм наряду с различным обнаруживается и сходство (в частности, на энергетические процессы и проницаемость клеточных мембран для внутриклеточных ферментов). Возможно, что иммунодепрессивный эффект большого числа известных иммунодепрессантов обусловлен разобщающим действием их на сопряженное окислительное фосфорилирование митохондрий. Как следствие этого, происходит нарушение жизненно важных процессов в клетках, в том числе снижение их митотической активности и синтеза в них белков. Разобщение окислительного фосфорилирования обуславливает повышение проницаемости клеточных мембран и выхода внутриклеточных ферментов в кровотоки, что может служить критерием глубины повреждения клеток и наступившей иммунодепрессии. Возможно, что в механизме повреждения первичным является изменение проницаемости мембран.

В последние годы изучается влияние иммунодепрессантов на отдельные этапы иммуногенеза и вопрос о преимущественном их действии на Т- и В-лимфоциты, что, по мнению некоторых авторов (Р. В. Петров, В. М. Манько, 1971; Р. В. Петров, А. Н. Чередеев, 1974, и др.), будет способствовать разработке управляемой иммунодепресс-

сии без повреждений клеточных популяций лимфоцитов и клеток других органов. В монографии У. А. Арипова, Д. Л. Арустамова, Р. М. Хантова (1976) обобщены литературные данные по данному вопросу и результаты исследований авторов.

В ряде работ (Jurk, Poulter, 1972; Jurk et al., 1973; Stockman, et al., 1973; Lefkovits, 1974, и др.) указывается, что иммунодепрессивный эффект циклофосфана опосредуется через преимущественное действие на В-лимфоциты. Препарат, введенный мышам (доза 400 мг/кг) через 24 ч после иммунизации, в значительно большей степени угнетал бласттрансформацию В-клеток, чем Т-клеток, опустошал В-зоны селезенки и лимфатических узлов, тогда как Т-зоны оставались относительно сохранившимися. Они мало изменяются даже при трехкратном введении животным циклофосфана в дозе 300 мг/кг. При этом отмечено, что у морских свинок кожные реакции на динитрохлорбензол (опосредуются Т-клетками) усиливаются (Jurk et al., 1973). В то же время выявлено, что введение препарата вскоре после иммунизации (период активной пролиферации клеток) оказывает влияние на Т-лимфоциты и, в частности, угнетает реакции ГЗТ. Длительное применение циклофосфана приводит к опустошению Т- и В-зон периферических лимфоидных органов (Л. Н. Фонтани с соавт., 1976; Winkelstein, 1973).

Высказано предположение, что подавление циклофосфаном антителообразования связано с угнетением препаратом реакции бласттрансформации лимфоцитов (Б. Г. Аветикян, Г. Д. Демченко, 1974).

В то же время в литературе имеются данные, которые позволяют предположить и иной механизм иммунодепрессивного действия циклофосфана. Так, Т. К. Новикова с соавторами (1977) в опытах на мышах, иммунизированных эритроцитами барана и получавших циклофосфан, в адаптивной системе выявили, что препарат выраженно и специфически поражает Т-лимфоциты как в цент-

ральных, так и в периферических органах, а также В-лимфоциты в селезенке. Следовательно, при введении циклофосфана иммунодепрессия развивается, по мнению авторов, в результате дефицита лимфоцитов, компетентных к данному антигену, а не в результате преимущественного поражения какой-то отдельной популяции лимфоцитов.

Введение животным 6-меркаптопурина и имурана вызывает опустошение В-зон, но не Т-зон в лимфондных органах и оказывает угнетающее действие на бласттрансформацию В-лимфоцитов (Combelle et al., 1973; Winkelstein, 1973). Эти данные подтверждены и в опытах с лимфоцитами больных множественным склерозом, леченных имураном (Abdou et al., 1973). Оказалось, что бласттрансформация лимфоцитов указанных больных на ФГА (Т-лимфоциты) почти не изменяется, тогда как на митоген лаконоса (В-лимфоциты) значительно подавлена. Правда, по данным других авторов (Fournier et al., 1973; Galanaud et al., 1975), имуран оказывает преимущественное действие на Т-клетки, особенно вспомогательное. Это и приводит к подавлению синтеза антител и усилению реакции ГЗТ.

Одними авторами (Е. В. Зайцевская, 1971) показано, что иммунодепрессивное действие метотрексата, введенного на 48-м часу иммуногенеза, осуществляется посредством подавления пролиферации и Т- и В-лимфоцитов, тогда как результаты опытов других авторов (Winkelstein, 1973) свидетельствуют о влиянии препарата только на Т-лимфоциты.

В опытах на мышах установлено, что диiodбензатэф подавляет функцию В- и Т-лимфоцитов, индуцирующих реакцию «трансплантат против хозяина», и Т-клеток супрессоров, но не оказывает влияния на хелперную функцию Т-лимфоцитов (Г. Н. Дранник с соавт., 1979).

Обнаружено, что иммунодепрессивный эффект антиномина D происходит за счет угнетения функции В-

лимфоцитов, но не влияет на вспомогательную функцию Т-лимфоцитов (Kaufman et al., 1973).

Следовательно, в определенных диапазонах доз одни препараты, обладающие иммунодепрессивным действием, оказывают отрицательное действие на Т-лимфоциты, другие — на В-лимфоциты, а третьи — на обе популяции клеток. Правда, результаты исследований, проведенных в этом плане, пока малочисленны и порой неоднозначны. Необходимость в дальнейшем накоплении фактов о преимущественном влиянии различных иммунодепрессантов на Т- и В-лимфоциты очевидна.

На специально разработанной модели получены интересные данные, свидетельствующие о влиянии некоторых препаратов на процессы миграции стволовых клеток из костного мозга, Т-лимфоцитов из тимуса и В-лимфоцитов из костного мозга и их кооперации в иммунном ответе (Р. В. Петров, Р. М. Хантов, 1972; Р. М. Хантов, 1972; Р. М. Хантов, А. А. Горохов, 1974; Р. М. Хантов с соавт., 1974, и др.). Эти исследования проведены пока что на ограниченном числе препаратов, но полученные результаты свидетельствуют о перспективности работ в данном направлении. Выявлено, что циклофосфамид не оказывает влияния на расслоение стволовых клеток и миграцию В-лимфоцитов, тогда как гидрокортизон тормозит миграцию стволовых клеток Т- и В-лимфоцитов, а гепарин, тимидин, ДНК и, особенно, поли-4-винилпиридин стимулируют этот процесс.

При изучении влияния препаратов на кооперацию Т- и В-лимфоцитов в процессе иммуногенеза выяснилось, что циклофосфамид и гидрокортизон отменял кооперативный эффект, а поли-4-винилпиридин значительно усиливал его.

Полученные экспериментальные данные позволили заключить (Р. В. Петров, А. Н. Черодеев, 1977, и др.), что представляется реальная возможность воздействовать на интенсивность иммунной реакции путем тормо-

жения миграции стволовых клеток, Т- и В-лимфоцитов и изменения кооперативной способности последних: стимуляция процессов миграции и кооперации усиливает, а подавление их угнетает иммунный ответ организма на антиген.

Характеристика «идеальных» препаратов иммунодепрессивного и иммуностимулирующего типа дана Р. В. Петровым и А. Н. Черодеевым (1974). Препарат считается идеальным иммунодепрессором, если он не оказывает токсического влияния на Т- и В-лимфоциты и другие пролиферирующие клетки, угнетает миграцию стволовых клеток Т- и В-лимфоцитов, а также угнетает кооперативный ответ. Идеальный же иммуностимулятор не должен обладать цитотоксическим действием, вызывать стимуляцию процессов миграции клеток и их кооперацию.

По нашему мнению, в эту схему следует включить также стимуляцию или ингибцию процесса поглощения антигена макрофагами, переработку его в клетках, кооперацию макрофагов с Т-лимфоцитами и передачу им информации. Необходимо также учитывать, что процесс кооперации Т- и В-лимфоцитов осуществляется гуморальным путем за счет синтеза и выделения Т-клетками различных биологически активных соединений.

Нам представляется, что не следует отрывать миграцию стволовых клеток, дифференциацию их в Т- и В-лимфоциты, а также кооперативное взаимодействие трех видов клеток (макрофаги, Т- и В-лимфоциты) от тех биохимических процессов, которые обеспечивают все этапы иммуногенеза.

Анализ биохимических нарушений на молекулярном уровне в клетках под влиянием различных препаратов, вызывающих иммунодепрессию, вряд ли позволяет надеяться, что подавление миграции стволовых клеток и дифференциации их в Т- и В-лимфоциты может осуществляться без глубоких повреждений процессов био-

энергетики и синтеза различных веществ, то есть без цитотоксического эффекта на клетки.

Трудность в создании иммунодепрессанта направленного действия такая же, если не большая, какая стоит при создании противоопухолевых препаратов направленного действия. Эти вопросы могут быть решены только при глубоких исследованиях сходства и различия биохимизма соответственно между клетками опухолей и здоровых тканей, между различными клетками, участвующими в иммуногенезе, а также между теми и другими. Однако эти вопросы изучаются пока еще недостаточно.

Выше мы отмечали, что при определенных условиях постановки опытов под влиянием цитостатиков (циклофосфан, колхицин, имуран и др.) синтез антител может усиливаться с одновременным обострением аутоиммунных заболеваний. Этот эффект объясняется элиминацией Т-супрессоров. Анализируя в этом плане литературные и собственные данные, Б. С. Утешев (1981) приходит к заключению, что усиление иммунных реакций под влиянием цитостатиков, очевидно, является таким же широко распространенным явлением, как иммунодепрессия.

Таким образом, влияние цитостатиков на иммуногенез зависит от многих факторов (дозы препарата, времени его введения по отношению к сроку иммунизации, вида животного, состояния обмена веществ и др.), что в значительной степени затрудняет выбор наиболее эффективных доз при лечении этими препаратами аутоиммунных заболеваний, а также при пересадке органов и систем. Кроме того, при проведении иммунодепрессивной терапии развиваются многочисленные осложнения, в том числе и злокачественные опухоли. Это направление в поиске новых лекарственных средств к настоящему времени в значительной степени себя исчерпало (И. Е. Ковалев, 1981).

### Глава III. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ СИНТЕЗ АНТИТЕЛ

Как уже было сказано, организм человека может подвергаться многим различным воздействиям, угнетающим естественные и искусственные факторы иммунитета. В связи с этим возникает необходимость изыскания препаратов, стимулирующих процессы иммуногенеза. Важно также знать о стимулирующем влиянии на иммуногенез лекарственных веществ, широко применяемых в медицине.

Сейчас известно много веществ, обладающих адъювантными свойствами. В ряде работ (Г. Рамони, 1962; А. А. Воробьев, Н. Н. Васильев, 1969; В. М. Замсков, 1972, и др.) рассматривается, в основном, стимулирующее действие белков, антигенов, нуклеиновых кислот и бактериальных эндотоксинов.

Ниже приводятся данные литературы и результаты собственных исследований об иммуностимулирующем действии различных фармакологически активных веществ.

#### ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Многие витамины являются обязательной составной частью ферментных систем, в связи с чем недостаток их в организме сопровождается нарушением сложных биохимических процессов в тканях. В зависимости от физико-химических свойств витамины разделяют на водорастворимые и жирорастворимые. К первым относятся витамины группы В ( $B_1$ —тиамин,  $B_2$ —рибофлавин,  $B_6$ —пиридоксин,  $B_5$ —РР (никотиновая кислота),  $B_{12}$ —

цианокобаламин, В<sub>с</sub> — фолиевая кислота), витамин С — аскорбиновая кислота, витамин Р — рутин; ко вторым — витаминам А (ретинол), D (кальциферол), К (викасол), Е (токоферол).

## ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Действие тиамина и рибофлавина на интенсивность иммунных реакций в большинстве случаев изучалось в комплексе с другими витаминами. В то же время известно, что и при применении только этих витаминов наблюдается повышение резистентности организма к инфекциям (Wergman et al., 1960), а недостаток их в организме приводит к развитию лейкопении, снижению сопротивляемости организма (Л. Я. Устинцев, О. В. Бухарин, 1963; Panda, Combs, 1963, и др.).

Большее число исследований посвящено изучению влияния тиамина на естественные и искусственные факторы иммунитета. Результаты их обобщены в работе Н. Б. Луцюка и А. К. Морозовой (1975). На основании анализа литературных данных авторы пришли к заключению, что при недостатке тиамина биосинтез антител может быть угнетен или не нарушен, что в значительной степени зависит от методики проведения опытов (вида антигена, его дозировки и схемы иммунизации). Торможение антителогенеза у авитаминозных животных наблюдалось при использовании для иммунизации корпускулярных антигенов (эритроциты барана, человека, дизентерийная палочка и др.), синтез же антител к вирусам и молекулярно-дисперстным антигенам (свиной гамма-глобулин, овальбулин, анатоксины и др.) не изменялся.

Особенно выраженное отрицательное влияние на иммуногенез дефицита тиамина и рибофлавина наблюдается в опытах на молодых (21-дневных) крысах (Kumar, Axelrod, 1978), у которых при иммунизации эри-

троцитами барана происходит значительное уменьшение по сравнению с контролем. числа антителообразующих клеток в селезенке.

В опытах на взрослых крысах с недостаточностью рибофлавина выявлено, что в их селезенке по сравнению с контрольными животными обнаружено значительно большее число фоновых антителообразующих клеток к эритроцитам барана, человека и крыс. Однако при иммунизации животных с витаминной недостаточностью обнаруживается значительно меньшее, чем в контроле, число антителообразующих клеток (Koros et al., 1976). Предполагается, что увеличение фоновых антителообразующих клеток при авитаминозе обусловлено уменьшением числа Т-лимфоцитов супрессоров.

В опытах на крысах, страдающих арибофлавинозом, выявлена прямая связь между обеспеченностью организма витамином  $B_2$  и синтезом антител (Axelrod, Pruzansky, 1955). Установлено, что у  $B_2$ -авитаминозных крыс титр антител к дифтерийному анатоксину снижается по сравнению с контролем в 300 раз, в то время как антителообразование к корпускулярному антигену — эритроцитам человека — снижается незначительно.

Далее выявлено, что при  $B_2$ -авитаминозе у крыс удлиняется индуктивная фаза иммуногенеза, в результате чего максимум антителообразования наблюдается в более поздний срок, повышается порог антигенного раздражения и необходима более высокая доза антигена для достижения иммунного ответа. В то же время иммунологическая память у таких животных практически не нарушается и повторная иммунизация вызывает высокий иммунологический ответ (Wertman, 1952).

У крыс 4-недельного возраста, пищевой рацион которых не содержал витамина  $B_2$ , наблюдается снижение тимического фактора в сыворотке крови (Chandra et al., 1980). Это является следствием снижения функции тимуса. При авитаминозе  $B_1$  и  $B_2$  срок приживания

кожных трансплантатов увеличивается до 12—16 дней против 8—10 дней в контроле (С. Я. Осетрова, 1966, и др.).

У крыс при В<sub>1</sub>-витаминной недостаточности, развившейся в результате введения антагониста витамина — оксантиамина, наблюдается выраженное снижение активности комплемента, фагоцитарной активности лейкоцитов и продукции антител в ответ на иммунизацию животных эритроцитами барана (А. Д. Плещитый, 1979).

Одной из причин угнетения иммуногенеза при недостаточности тиаминна является атрофия тимуса, который имеет исключительно большое значение в формировании иммунологической реактивности организма (Н. Б. Луцюк, А. К. Морозова, 1975).

Введение животным дополнительного количества витамина стимулирует синтез антител к эритроцитам барана, белкам лошадиной сыворотки и к различным бактериям.

Интересные данные получены при изучении влияния тиаминна на синтез антител у животных на фоне введения антибиотиков и иммунодепрессантов. Так, в опытах на мышах выявлено, что витамин В<sub>1</sub> в дозе 25 мкг устраняет ингибирующий эффект левомецетина (М. В. Кривошеева, 1966).

Аналогичные данные получены при изучении влияния тиаминна на синтез антител в условиях применения 6-меркаптопурина, азатиоприна (А. И. Конопля, 1976). В опытах на крысах изучалось влияние тиаминна в дозе 40 мкг (оптимальная доза для крыс) и 140 мкг (дополнительную дозу 100 мкг вводили за 10 дней до иммунизации перед наблюдением) на интенсивность формирования антителообразующих клеток в селезенке и тимусе и титр антител к эритроцитам барана на фоне введения иммунодепрессантов. Контролем служили животные, иммунизированные эритроцитами барана и неиммунизированные, но получавшие иммунодепрессанты.

Было установлено, что в результате введения иммунодепрессантов уменьшается число антителообразующих клеток в селезенке и тимусе, а также титр антител у животных, получавших 40 мкг тиаминна. Дополнительное введение тиаминна увеличивало число антителообразующих клеток в этих лимфондных органах и титр антител к эритроцитам у иммунизированных животных и нивелировало отрицательное действие на иммуногенез иммунодепрессантов. Отмечено также, что иммунизация животных и введение им иммунодепрессантов снижает содержание тиаминна в лимфондных органах и сыворотке крови. В связи с этим положительный эффект на иммуногенез дополнительного введения тиаминна авторы объясняют восполнением дефицита этого витамина.

Имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие о влиянии тиаминна на формирование иммунного ответа при токсическом поражении печени. Л. Г. Прокопенко и А. И. Конопля (1978) изучали влияние различных доз тиаминна на формирование иммунного ответа у здоровых крыс и больных токсическим гепатитом, вызванным  $\text{CCl}_4$ .

Животных иммунизировали эритроцитами барана в дозе  $2,9 \times 10^8$ -клеток на 100 г массы тела, а тиамин вводили из расчета 100 и 400 мкг на 100 г массы тела в день. Его введение начинали за 10 дней до иммунизации и заканчивали в день, предшествовавший умерщвлению.

Животным с токсическим гепатитом, вызванным  $\text{CCl}_4$ , вводили в день 6-ой инъекции тиаминна. В качестве контроля к этой серии опытов служили животные, получавшие только  $\text{CCl}_4$ . Крыс с токсическим гепатитом иммунизировали в день последней инъекции.

Полученные результаты показали, что введение  $\text{CCl}_4$  не влияло на индуцированное антигеном формирование антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и клетках, образующих розетки с эритроцитами барана (Е-РОК), в селезенке, тимусе и костном мозге. Нагрузка

крыс большими дозами тиамин тормозила формирование АОК и Е-РОК в селезенке здоровых животных и не влияла на эти показатели у отравленных  $CCl_4$ . На динамику накопления Е-РОК в тимусе и костном мозге всех групп крыс большая доза тиамин влияния не оказывала.

Доза тиамин 100 мкг на 100 г массы тела животных в день стимулировала образование АОК (90 тыс. на селезенку против 60 тыс. в контроле) и Е-РОК (1200 тыс. вместо 320 тыс.) в селезенке, а также Е-РОК в тимусе и костном мозге здоровых крыс. У крыс с токсическим гепатитом эта стимуляция была выражена в большей степени.

Об иммунодепрессивном действии больших доз тиамин сообщают и другие авторы (М. В. Кривошеина, 1966; Д. Ф. Плещитый с соавт., 1975). При этом угнетаются естественные и искусственные факторы иммунитета.

Положительное влияние тиамин на иммуногенез отмечено и у детей, получавших этот витамин (Kaguro et al., 1958): у них повышались титры антистрептолизина и антистафилолизина.

Влияние дополнительных доз витамина  $B_2$  на иммунитет изучено недостаточно. Некоторые авторы (Solagiu, 1954) отмечают у животных стимулирующий эффект на синтез антител дополнительных доз этого витамина. Кроме того, дополнительное введение витаминов  $B_1$  и  $B_2$  усиливает туберкулиновую реакцию, которая зависит от функционального состояния Т-клеток.

Следовательно, дополнительное введение тиамин не только стимулирует формирование антителообразующих клеток в лимфоидных органах и синтез антител, но и ингибирует отрицательное действие антибиотиков и иммунодепрессантов, а также токсическое поражение печени. Слишком большие дозы тиамин оказывают иммунодепрессивный эффект.

При изучении влияния тиамин на интенсивность

фагоцитоза, титра комплемента и пропердина четких различий от контрольных показателей не получено (Н. Б. Луцюк, А. К. Морозова, 1975). Вместе с тем, нельзя оставить без внимания факт, что при длительном введении в организм избыточного количества тиамина наблюдается снижение факторов естественного иммунитета (Л. Ф. Плещитый с соавт., 1975).

Иммуностимулирующий эффект витаминов  $B_1$  и  $B_2$  связан с их фармакологическим действием.

Имеются данные, свидетельствующие о важной роли тиамина в обмене нуклеиновых кислот, белков, жиров и углеводов, а также энергии (Ю. М. Островский, 1971). Он оказывает влияние на активность амилазы, фосфо-риказы и входит в состав по крайней мере 4 ферментов: пироват-дегидрогеназы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы, транскетолазы и  $\gamma$ -оксн- $\beta$ -кетоглутаратдегидрогеназы. Первый фермент участвует в декарбоксилировании пировиноградной кислоты с образованием ацетилкоэнзима А, который сгорает в цикле трикарбоновых кислот (образование АТФ). Появление в большом количестве в крови и тканях пировиноградной,  $\alpha$ -кетоглутаровой и особенно  $\gamma$ -оксн- $\beta$ -кетоглутаровой кислот вследствие снижения активности указанных ферментов является причиной подавления активности ряда ферментов, отрицательно влияет на обмен веществ, вызывает деструктивные изменения в нервной системе и ряде органов. Нарушения в обмене веществ при  $B_1$ -витаминной недостаточности могут быть обусловлены и снижением активности транскетолазы, являющейся важным ферментом в пентозном цикле. Этот цикл, как известно, является поставщиком рибозо-5-фосфата, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот, и участвует в синтезе НАДФ  $H_2$ , который входит в качестве кофермента в ряд ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах.

Витамин В<sub>1</sub> участвует в синтезе азотистых оснований и пентозофосфатов (З. В. Горбач, Ю. М. Островский, 1975), в реакциях трансаминирования, в начальных реакциях окислительных этапов глюкозомонофосфатного шунта, поставляющего энергию и НАДФ Н<sub>2</sub> для процессов восстановительного биосинтеза (В. В. Виноградов, 1972). Тиамин оказывает влияние на обмен катехоламинов, стероидных гормонов и инсулина.

Нарушение белкового и нуклеинового, а также других видов обмена неблагоприятно отражается на интенсивности пролиферативных и белковосинтетических процессов, индуцируемых антигеном в лимфоидной ткани.

Рибофлавин обладает окислительно-восстановительными свойствами, входя в состав ферментов флавопротеидов (их более 10). Прежде всего установлено выраженное участие этого витамина в углеводном (синтез гликогена) и белковом обмене. При недостатке рибофлавина ряд незаменимых аминокислот (триптофан, гистидин, фенилаланин и др.) не усваивается организмом и выделяется с мочой. При безбелковой диете рибофлавин оказывает токсическое действие на организм.

**Витамин В<sub>3</sub> (пантотеновая кислота).** Рядом авторов (Ludovici, Axelrod, 1951; Warlman et al., 1951; Axelrod, 1958; Panda, Combs, 1963; Harmon et al., 1963, и др.) установлено, что при недостаточности витамина В<sub>3</sub> у животных наблюдается угнетение антителообразования к различным антигенам. При этом отмечено, что введение витамина таким животным способствует их росту, а увеличение синтеза антител происходит только на третьей неделе после начала терапии.

Исследованиями антителообразования на клеточном уровне выявлено, что у авитаминозных животных уменьшается число антителообразующих клеток в селезенке. Экспериментальные данные о недостаточном влиянии пантотеновой кислоты на синтез антител подтверждены и в опытах на людях-добровольцах.

Данные о стимулирующем действии дополнительного введения витамина В<sub>3</sub> неоднозначны. Одни авторы (Meu-  
er et al., 1958; Kogos et al., 1975) выявили стимуляцию  
антителогенеза, тогда как другие (Richon, Richon, 1956,  
1959, и др.) этого не отмечали.

Пантотеновая кислота является составной частью  
кофермента А, который играет исключительно важную  
роль в окислении и синтезе различных соединений. Они  
принимают участие в осуществлении таких биохимичес-  
ких процессов, как окисление и биосинтез жирных кис-  
лот, окислительное декарбоксилирование кетокислот,  
цикла трикарбоновых кислот, биосинтеза стероидов, в  
том числе кортикостероидов, нейтральных жиров, пор-  
фиринов, синтеза ацетилхолина, ацилирования аромати-  
ческих аминов, глюкозамина, синтеза гиппуровой кис-  
лоты и ряда других превращений. Во всех этих процес-  
сах кофермент А играет роль промежуточного акцепто-  
ра и переносчика различных кислотных остатков (аци-  
лов), образуя так называемые ацил- и ацилпроизвод-  
ные кофермента А.

**Витамин В<sub>5</sub> (витамин РР, никотиновая кислота).** Ус-  
тановлено, что при недостатке витамина В<sub>5</sub> у животных  
снижается интенсивность антителообразования. Это сни-  
жение становится более выраженным, если из пищи ис-  
ключается триптофан (Ludovici, Axelrod, 1951), так как  
в организме из него может синтезироваться никотино-  
вая кислота. Недостаток в пище триптофана также уг-  
нетает синтез антител (Axelrod, 1958, и др.). В тимусе  
детей, умерших от пеллагры, обнаруживаются глубокие  
атрофические изменения, количество Т- и В-лимфоцито-  
в в крови снижено (Mc Farlane, 1975).

Дополнительное введение в организм никотиновой  
кислоты усиливает синтез антител (Т. И. Ишуткина, 1958;  
Caruso et al., 1958). В то же время большие дозы этого  
витамина угнетают биосинтез антител (Solarino, 1954).

Никотиновая кислота и ее амид (никотинамид) входят в состав коферментов НАД и ФАД, которые катализируют окислительно-восстановительные реакции в клетках с образованием АТФ и других биологически активных соединений. Эти коферменты входят в состав всех субклеточных структур и принимают участие в обмене всех веществ и энергии организма.

**Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин).** Данные об участии пиридоксина в иммунных реакциях разноречивы. В ряде работ (Lucker et al., 1956; Axelrod et al., 1961; Hodges et al., 1962; Gandullia, Cordone, 1963, и др.) приводятся результаты клинических и экспериментальных наблюдений, свидетельствующие о том, что недостаток пиридоксина в пищевом рационе приводит к снижению выработки антител вплоть до полного угнетения и вызывает подавление феномена Артюса. При этом страдает не только первичный, но и вторичный ответ.

Исследованиями, проведенными на клеточном уровне, выявлено (Kogos et al., 1976), что в селезенке крыс с В<sub>6</sub>-витаминной недостаточностью обнаруживается большее число фоновых антителообразующих клеток к эритроцитам барана и крыс, чем у животных контрольной группы. В то же время при иммунизации таких животных эритроцитами барана образование антителообразующих клеток происходит менее интенсивно по сравнению с контролем. Этот факт объясняется (так же как и в опытах с рибофлавином) уменьшением количества Т-лимфоцитов супрессоров.

У В<sub>6</sub>-авитаминозных животных происходит атрофия тимуса (Stocck et al., 1974; Bianchi, Mainardi, 1966; Chandra et al., 1981), селезенки, уменьшается число лимфоцитов в этих органах, антителообразующих клеток, снижается ответ лимфоцитов на ФГА и уменьшается содержание тимозина в сыворотке крови (Chandra et al., 1980, 1981).

По данным А. В. Сергеева с соавторами (1977), со-

держание животных на диете, лишенной витамина В<sub>6</sub>, в течение 3 нед не отразилось на показателях клеточного иммунитета, однако через 45 дней способность лимфоцитов к включению в ДНК Н<sup>3</sup>-тимидина при контакте с антигеном значительно снизилась, угнеталось и их киллерное действие на клетки-мишени. Добавление витамина в среду инкубации не восстанавливало пролиферацию и цитотоксическую активность лимфоцитов, в то время как пиридоксаль-фосфат обладает таким действием.

Введение животным витамина В<sub>6</sub> в течение 5 дней не восстанавливало цитотоксическую активность лимфоцитов, хотя пролиферативная их способность восстанавливалась.

У крыс с авитаминозом В<sub>6</sub> исчезает кожная и общая реакция на РРД (Axelrod et al., 1963). Назначение витамина восстанавливает ГЗТ, а также улучшает приживление кожных трансплантатов и удлиняет срок их переживания (Trakatellis, Axelrod, 1969; С. Я. Осетрова, 1966; С. Я. Осетрова, Л. Г. Селезнева, 1967). Предполагается, что в результате дефицита витамина В<sub>6</sub> понижается функция Т-клеток супрессоров (Kogos et al., 1976).

Дефицит пиридоксина в организме способствует угнетению реактивности лимфоцитов в смешанной культуре при использовании клеток от больных уремии, причем после орального введения витамина реактивность лимфоцитов восстанавливается (Dobbelstein et al., 1974). Содержание беременных крыс на рационе, лишенном пиридоксина, обуславливает появление потомства с пожизненной иммунологической ареактивностью (Robson, Schwarz, 1975).

Выявлено (Robson, Schwarz, 1975), что лимфоциты грудного протока крыс с дефицитом пиридоксина слабо реагируют на аллогенные лимфоциты в смешанной культуре, причем отмечается более низкая, чем у нор-

мальных животных, активность включения меченого уридина. Предполагается, что причиной снижения показателей клеточного иммунитета при дефиците пиридоксина может быть либо сдвиг в соотношении Т- и В-лимфоцитов, либо функциональные изменения лимфоцитов, связанные с общим нарушением метаболизма.

Введение в организм экспериментальных животных небольших количеств (1 мг/кг) пиридоксина стимулирует образование у них антител (Т. Т. Молдабаева, 1959). Однако некоторые исследователи (Biaucki, Donnasillila, Cortesi, 1955; Lamanna, Taviani, 1955) считают, что В<sub>6</sub>-витаминная недостаточность не сказывается на интенсивности реакций.

Витамин В<sub>6</sub> отчетливо стимулирует синтез антител у животных на фоне введения антибиотиков (К. В. Третьяк, 1962), которые, как отмечалось выше, угнетают механизмы образования антител.

Влияние пиридоксина на синтез антител объясняется его большой ролью в обмене аминокислот и в синтезе аминокислот в организме в виде кофермента (пиридоксальфосфорного эфира). Этот витамин является составной частью декарбоксилаз, аминотрансфераз (трансаминаз), кинурениназы, цистеиндесульфгидразы. Пиридоксин способствует образованию гемоглобина.

**Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин).** В опытах на крысах с В<sub>12</sub>-авитаминозом, содержащихся в условиях, исключающих копрофагию, выявлено отчетливое снижение по сравнению с контролем образования антител (Friemel, 1967). Содержание животных на диете с исключением витамина В<sub>12</sub> обуславливает повышенную их восприимчивость к различным инфекциям, снижение клеточных и гуморальных факторов иммунитета (Newberne, 1976). В ряде работ показано, что дополнительное введение животным витамина В<sub>12</sub> стимулирует гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Так, ежедневное введение витамина В<sub>12</sub> кроликам стимулировало образова-

ние антител при иммунизации их бактериальными антигенами и анатоксинами (Л. Я. Эберт, О. В. Бухарин, 1962; Н. В. Чебушев, 1964; В. Г. Тульчинская, М. С. Мишаевский, 1967; Liotta, Santangelo, 1958, и др.). При этом отмечена прямая коррелятивная связь между содержанием витамина  $B_{12}$  в лимфоузлах и титром антител (Ф. Г. Ташмухамедов, 1965). Под влиянием витамина антитела у иммунизированных животных появляются раньше и сохраняются дольше (Katitch et al., 1962, 1966).

У животных, у которых вызывалось иммунодепрессивное состояние назначением больших доз антибиотиков (пенициллин, бициллин, тетрациклин, тетрациклин, стрептомицин), введение витамина  $B_{12}$  частично снимает их отрицательное влияние на синтез антител (К. В. Третьяк, 1962). Стимулирующий эффект витамина  $B_{12}$  характерен для самых различных доз препарата.

Нашими (А. И. Николаев, Х. Р. Мухамеджанов, С. М. Халифаев, 1965; А. И. Николаев, С. М. Халифаев, Х. Р. Мухамеджанов, 1966; С. М. Халифаев, 1972) исследованиями установлено, что цианкобаламин в дозе 7 мкг/кг, вводимый кроликам в течение 5 дней (животных иммунизировали золотистым стафилококком в количестве 1 млрд микробных тел), значительно (в 2,3—2,9 раз) повышает титр антител по сравнению с контролем (только иммунизированных). Введение витамина стимулировало также и неспецифические факторы иммунитета (увеличивалось число лейкоцитов и фагоцитарное число). Указанная стимуляция отмечена и у кроликов, облученных рентгеновскими лучами в дозе 500 Р, которая вызывает у животных лучевую болезнь средней тяжести. Титр антител у этих животных по сравнению с контролем (облученные и иммунизированные кролики) увеличивался в 2 раза (1:65 против 1:31). В опытах на крысах показано, что цианкобаламин стимулирует включение глицина  $C^{14}$  в «иммунные» и «не-

иммунные» глобулины сыворотки крови, а также в белки печени и селезенки, что свидетельствует об интенсификации синтеза белков организма животных.

При включении цианкобаламина в комплексную терапию, направленную на активизацию факторов иммунитета, следует иметь в виду, что при длительном применении этого витамина у отдельных индивидуумов возможно появление антител к препарату, что может сопровождаться повышенной кожной чувствительностью немедленного или замедленного типа. Это объясняется тем, что цианкобаламин представляет собой сложное высокомолекулярное соединение, в силу чего при парентеральном введении препарата часть его комплексируется с тканевыми белками, образуя специфический антиген, который может вызывать выработку к нему антител.

Недостаток витамина  $B_{12}$  у животных обуславливает повышенную восприимчивость их к различным инфекциям, снижение клеточных и гуморальных факторов иммунитета (Newberne, 1976, и др.).

Функции витамина  $B_{12}$  в организме многообразны. Достаточно хорошо изучено положительное его влияние на гемопоэз. Витамин принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот и белков, способствует усвоению жиров, активизации некоторых коферментов, стимулирует образование метионина и холина (донаторы метильных групп) и др.

**Витамин  $B_9$  (фолиевая кислота).** Этот витамин играет большую роль в развитии иммунных реакций. Недостаточность ее в организме резко снижает фагоцитарную активность лейкоцитов по отношению к диплококку, приводит к выраженной бактериемии у зараженных крыс (Wertman, Pathak, 1961). Дача животным витамина уменьшает степень бактериемии. Искусственная недостаточность фолиевой кислоты у крыс сопровождается уменьшением общего количества белка в сыворотке

крови, в основном за счет фракции  $\gamma$ - и  $\beta$ -глобулинов, у иммунизированных животных с алиментарной недостаточностью фолиевой кислоты в 3—11 раз уменьшается синтез всех видов антител и при этом агглютинирующая активность сывороток снижается больше, чем гемолизирующая (Н. Б. Луцюк, 1971). Это, очевидно, связано с большим угнетением синтеза 7S антител, обладающих меньшей гемолитической активностью, чем 19S иммуноглобулины. Выявлено выраженное тормозящее влияние недостатка фолиевой кислоты на синтез 7S антител, которые у подопытных животных появлялись на два дня позже, чем у контрольных, а в конце наблюдения, когда титры агглютининов, гемолизинов и неполных антител в опыте и контроле практически были равны, оставались на очень низком уровне (1:25 против 1:120 в контроле). Введение животным антимаетаболита фолиевой кислоты (метатрексата) также приводило к угнетению образования антител, особенно типа 7S.

Учитывая, что 7S антитела играют роль в выработке иммунологической памяти, представлялось интересным проследить интенсивность первичного и вторичного иммунного ответа при недостатке в организме фолиевой кислоты. Данные, полученные Н. Б. Луцюк (1971), свидетельствуют об отсутствии способности к выработке в организме иммунологической памяти в условиях недостатка фолиевой кислоты. Нагрузка фолиевой кислотой оказывает отчетливое стимулирующее влияние на образование 7S иммуноглобулинов.

Недостаток фолиевой кислоты особенно отражается на устойчивости молодых животных к инфекциям. Так, выявлено (Newberne, 1978), что крысята, лишенные фолиевой кислоты до или после рождения, приобретали повышенную восприимчивость к различным инфекциям, у них были снижены показатели клеточного иммунитета. Аналогичные результаты получены и при наблюдении за детьми.

Известно, что фолиевая кислота участвует в синтезе и переносе одноуглеродистых групп при образовании холина, тимина, пуринов, серина и др. Естественно, что при недостатке фолиевой кислоты будет страдать белковый синтез, а это обязательно скажется на уровне иммунных реакций.

Экспериментами (Н. Б. Луцюк, 1971) по изучению влияния фолиевой кислоты на образование антител установлено, что у иммунизированных животных, подвергнутых воздействию антагониста фолиевой кислоты, ни тимин, ни тимидин не снимали ингибирующего действия указанного препарата на образование антител. Вероятно, это можно объяснить тем, что роль фолиевой кислоты в клеточном делении не ограничивается только биосинтезом тимидина, а является более универсальной.

По данным Н. Б. Луцюка (1971), угнетение синтеза антител при недостатке фолиевой кислоты выглядит следующим образом. В результате снижения фагоцитоза уменьшается поглощение и переработка антигенных субстанций, однако наиболее значимым фактором является угнетение пролиферативной стадии индуктивной фазы иммуногенеза, что объясняется важной ролью фолиевой кислоты в синтезе азотистых оснований нуклеиновых кислот.

**Витамин С (аскорбиновая кислота).** Значительное число исследований посвящено изучению влияния витамина С на иммунологические реакции (К. Д. Плещитый, 1979; Thomas, Holt, 1978). Высокое содержание витамина С в лейкоцитах, макрофагах и в лимфондных органах и ее быстрое расходование при инфекционных заболеваниях свидетельствует о ее важной роли в реакциях иммунитета.

В то же время некоторые исследователи не выявили снижения синтеза антител к различным антигенам при С-витаминной недостаточности у животных (А. А. Кли-

ментова, И. Б. Фрязинова, 1965; Long, 1950; Kumar, Axelrod, 1969, и др.) и у людей (Feller et al., 1942).

Однако значительное число экспериментальных исследований и клинических наблюдений свидетельствует о снижении титров антител при гиповитаминозе С.

Так, при недостаточном количестве витамина С в рационе наблюдается менее интенсивное образование антител у различных животных (В. К. Берзинь, 1957; Н. Б. Луцюк, 1968, 1971; Cameron, 1938; Ludovici et al., 1949). Снижение продукции антител обнаружено и у детей с С-витаминной недостаточностью (Ю. Ф. Домбровская, 1963; Р. М. Мамиш, 1969).

Выявлено также, что при полном отсутствии витамина С в пищевом рационе морских свинок, которые не способны синтезировать этот витамин, значительно снижается не только синтез антител, но и неспецифических гамма-глобулинов (М. И. Равич-Щербо, Н. Б. Луцюк, 1967; Н. Б. Луцюк, 1971).

Отмечено (Н. Б. Луцюк, 1971), что более низкое содержание сывороточных антител у скорбутных морских свинок не зависит от повышенного катаболизма иммунных белков и связано с угнетением специфического протеосинтеза вследствие нарушения метаболических процессов. Введение скорбутным морским свинкам фолиевой кислоты частично восстанавливает продукцию антител.

Учитывая, что фолиевая кислота связывается в организме с аскорбиновой кислотой, а также факт частично стимулирующего воздействия фолиевой кислоты в организме скорбутных животных, можно предположить, что присутствие определенного количества последней является обязательным для проявления биологического действия аскорбиновой кислоты.

Продукция антител у скорбутных животных в значительной мере зависит от интенсивности антигенного раздражения: при введении большой дозы антигена она

нарушается в меньшей степени, в случае же использования малых доз антигена снижается по сравнению с контролем во много раз.

У животных, обеспеченных оптимальным количеством витамина С, после иммунизации в большинстве внутренних органов отмечается уменьшение содержания этого витамина, затем уровень его повышается, а в дальнейшем нормализуется. Снижение уровня витамина С в органах оказывается длительным, если животные не получают достаточного его количества. У морских свинок, обеспеченных физиологической дозой витамина С (20 мг/сут), существует корреляция между интенсивностью синтеза антител в селезенке и лимфатических узлах и накоплением в этих органах аскорбиновой кислоты, на 6-й день после иммунизации максимум титра агглютининов совпадает с пиком содержания витамина в селезенке и лимфоузлах.

Н. Б. Луцюк считает, что существует причинная связь между недостаточностью витамина С и угнетением антителогенеза. Видимо, у скорбутных животных повышается порог антигенного раздражения, в результате чего с уменьшением дозы антигена возрастает зависимость иммунного ответа от недостатка витамина С.

Отмечено, что дефицит аскорбиновой кислоты подавляет функцию Т-лимфоцитов. Это проявляется в значительном снижении интенсивности реакции гиперчувствительности замедленного типа у морских свинок в опытах с туберкулином (Э. М. Пландер, 1960; Mueller et al., 1962, и др.), в продлении срока жизни аллотрансплантата кожи (Kalden, Guthy, 1972) и т. п.

Гипоавитаминоз С приводит к снижению сопротивляемости организма различным заболеваниям, что связано прежде всего со снижением общей реактивности организма. Установлено, что при С-витаминной недостаточности снижается барьерная функция лимфоузлов (поглощительная и переваривающая функции лимфоци-

тов), активность комплемента и его фракций, животные становятся весьма чувствительными к введению микробов и их токсинов (Р. М. Мамиш, 1969, 1960; Э. М. Пландер, 1960; Sakai, Shimosato, 1955; Shilotri, 1977).

Снижение фагоцитоза при С-витаминной недостаточности связывается с нарушением в лейкоцитах обмена глюкозы, что, в частности, проявляется в понижении активности ферментов гликолиза и гексозо-монофосфатного шунта (Shilotri, 1977).

Данные ряда экспериментальных и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что при С-витаминной недостаточности отмечается кратковременная стимуляция антителообразования с последующим подавлением механизмов синтеза антител (А. Я. Яннус, С. Ю. Каллас, 1962; И. Д. Оббарнус, 1968; Corbel, Wood, 1975).

К. Д. Плещитый (1979), основываясь на современных представлениях о регуляции процессов антителообразования, отмеченную периодичность в интенсивности синтеза антител объясняет следующим образом. На какой-то стадии развития С-витаминной недостаточности дефицит аскорбиновой кислоты неблагоприятно сказывается на функциональной активности Т-лимфоцитов супрессоров. Такое «снятие тормозов» на первых порах способно вызвать усиление продукции антител. В дальнейшем развивающиеся в связи с дефицитом витамина С обменные нарушения уже затрагивают функцию В-лимфоцитов. Дополнительное введение витамина С стимулирует синтез антител, тогда как другие исследователи этого факта не отмечают.

Витамин С оказывает стимулирующий эффект на продукцию антител особенно в тех случаях, когда имеет место гиповитаминоз. Отмечено, например, что при вакцинации взрослых и детей в весенний период, когда наблюдается, как правило, дефицит витаминов, повышение титров антител у них бывает менее выраженным.

В этом плане представляют интерес наблюдения М. Я. Канцур с соавторами (1958) за военнослужащими, иммунизированными в весеннее время вакциной НИИСИ. Из них одна группа получала ежедневно дополнительно витамин С в течение 5 дней до иммунизации, что обуславливало появление у них более высоких титров антител по сравнению с группой, которая витамин не получала. Аналогичные результаты получены при исследовании титров антител у детей, иммунизированных дифтерийным анатоксином в зимне-весенний период на фоне получения витамина С.

Интересные данные получены при изучении влияния витамина С на интенсивность образования антител в условиях Антарктиды (Vallance, 1977). Выявлено, что вакцинация зимовщиков на фоне дополнительного введения им витамина С стимулирует образование специфических и неспецифических иммуноглобулинов (IgM, IgG). При этом отмечена прямая связь между уровнем витамина С в плазме и лейкоцитах и содержанием в крови иммуноглобулинов.

В группе иммунизированных на фоне дополнительного получения витамина наряду с нарастанием титра антител отмечается повышение превентивных свойств сыворотки, сопротивляемости организма к гнойничковым и простудным заболеваниям (М. Я. Канцур с соавт., 1958; Ш. Дааль-Берг с соавт., 1959).

Особенно отчетливо действие витамина С проявляется в условиях ревакцинации (Ш. Дааль-Берг с соавт., 1959). Наблюдения за студентами-добровольцами, получавшими дополнительно к обычной диете по 1 г витамина С в течение 75 дней, показали, что по сравнению с добровольцами, не получавшими витамин, у них увеличивается концентрация IgA, IgM и C<sub>3</sub> в сыворотке крови, тогда как уровень IgG не изменялся (Prinzel et al., 1977). Отмечено, что еще большим иммуностимулирующим свойством обладает галаскорбиновая кислота

при многократном введении в организм животных в дозе 150 мг/кг (А. П. Мороз, 1962).

Однако, имеются данные о том, что дополнительное введение в организм витамина С не оказывает иммуностимулирующего действия (Verstceg, 1970; Sigel, Morton, 1977). Так, иммунизация мышей линии BALB/c тимусзависимыми (эритроцитами барана) или тимуснезависимыми (бактериальным полисахаридом) антигенами на фоне дополнительного введения витамина С в течение двух недель не оказало существенного влияния на титр антител (Sigel, Morton, 1977). В то же время в этих опытах отмечена стимуляция функции Т-лимфоцитов селезенки (усиление трансформации лимфоцитов в бластные формы) и увеличение синтеза интерферона.

Дополнительное введение витамина С не оказывало выраженного влияния на фагоцитарную активность лейкоцитов и макрофагов селезенки у животных (Mareus et al., 1953, и др.), так же как и на фагоцитоз нейтрофилов крови человека (Chretien, Garagusi, 1973). В то же время витамин С способствует нормализации фагоцитоза у больных, получавших длительное время антибиотиков и кортикостеронды (Е. М. Чукичев, 1969; Mosonyi et al., 1952; Chretien, Garagusi, 1973).

Выявлено, что витамин С активно накапливается фагоцитами и быстро расходуется в процессе фагоцитоза. Он способствует регенерации лимфатической ткани (лимфоузлов, селезенки и тимуса), увеличивает чувствительность бактерий к лизозиму, фагоцитозу, необходимым для образования интерферона и в реакции гиперчувствительности замедленного и немедленного типов (Thomas, Holt, 1978). Стимуляция фагоцитоза витамином С особенно заметна при подавлении фагоцитарной активности нейтрофилов стероидными гормонами и иммунодепрессантами: витамин С усиливает миграцию нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов.

В ряде работ показано, что введение в организм за-

ведомо избыточного количества витамина С может оказать иммунодепрессивное действие (И. Д. Оббарис, 1968; Babes et al., 1976), привести к снижению общей бактерицидной активности сыворотки, уменьшению количества пропердина и лизоцима, к резкому торможению фагоцитарной активности лейкоцитов (Д. Ф. Плещитый, В. Г. Фомина, 1974). Эти и другие результаты исследований (Chalmers, 1975; Dykes, Meier, 1975, и др.) не подтвердили данных Л. Полинга (1974) о положительном влиянии больших доз витамина С на сопротивляемость организма к инфекциям.

При рассмотрении механизма действия витамина С на иммуногенез необходимо отметить, что этот витамин является полифункциональным веществом с исключительно широким спектром действия на организм. Он играет важную роль в обмене нуклеиновых кислот, белков и углеводов. Исследованиями с радиоактивным фосфором ( $P^{32}$ ) выявлено, что при гиповитаминозе С снижается синтез ядерной ДНК и нарушается ее взаимоотношение с цитоплазматической РНК. Это нарушение отрицательно сказывается на синтезе белка и процессе регенерации тканей. Кроме того, известно, что аскорбиновая кислота контролирует процесс интермедиарного обмена тирозина и фенилаланина, участвует в синтезе коллагена и мукопротеидов.

Участие витамина С в обмене углеводов заключается в стимуляции окисления глюкозы в пентозном цикле и цикле трикарбоновых кислот. При дефиците витамина С в организме значительно снижается гликогенообразовательная функция печени, изменяется активность ряда ферментов углеводного обмена, в частности, амилазы, альдолазы и лактатдегидрогеназы, фосфогексоизомеразы и фосфофруктокиназы.

Витамин С играет важную роль в окислительно-восстановительных реакциях, восстанавливая окисленные формы коферментов (НАД, ФАД и др.) различных фер-

ментов, участвующих в обмене нуклеиновых кислот, белков, углеводов и жиров. В микросомах клеток печени витамин С участвует в метаболизме цитохрома Р-450 и в детоксикации различных веществ (Deguwitz et al., 1975; Lannoni, Sato, 1975), он необходим для синтеза желчных кислот из холестерина (Horming, Weiser, 1976, и др.).

Следовательно, недостаток витамина С может неблагоприятно отразиться на интенсивности процессов пролиферации лимфоидной ткани, дифференциации и функции лимфоцитов. Введение в организм дополнительного количества витамина С стимулирует синтез антител, тогда как избыток его отрицательно влияет на механизмы иммуногенеза.

При оценке влияния витамина С на естественные и искусственные факторы иммунитета необходимо учитывать, что потребность организма в этом витамине зависит от многих причин, в частности, от качества белков, содержания других витаминов, холестерина в пище, поступления в организм различных токсических веществ, стрессовых состояний и т. п. (Э. Гинтер с соавт., 1979). Кроме того, как у людей, так и у морских свинок отмечаются значительные индивидуальные различия в потребности витамина С, которая колеблется от крайней чувствительности к недостатку этого витамина до почти полной независимости от его поступления извне (Wilson, 1974).

В литературе имеются единичные работы о влиянии на синтез антител биотина (Китаг. Axelrod, 1978).

Следовательно, практически все растворимые в воде витамины оказывают положительное влияние на синтез антител и повышают неспецифические факторы иммунитета. Это обусловлено прежде всего той ролью, которую выполняют эти витамины в обмене веществ и энергии.

ментов, участвующих в обмене нуклеиновых кислот, белков, углеводов и жиров. В микросомах клеток печени витамин С участвует в метаболизме цитохрома Р-450 и в детоксикации различных веществ (Deguwitz et al., 1975; Lannoni, Sato, 1975), он необходим для синтеза желчных кислот из холестерина (Horming, Weiser, 1976, и др.).

Следовательно, недостаток витамина С может неблагоприятно отразиться на интенсивности процессов пролиферации лимфоидной ткани, дифференциации и функции лимфоцитов. Введение в организм дополнительного количества витамина С стимулирует синтез антител, тогда как избыток его отрицательно влияет на механизмы иммуногенеза.

При оценке влияния витамина С на естественные и искусственные факторы иммунитета необходимо учитывать, что потребность организма в этом витамине зависит от многих причин, в частности, от качества белков, содержания других витаминов, холестерина в пище, поступления в организм различных токсических веществ, стрессовых состояний и т. п. (Э. Гинтер с соавт., 1979). Кроме того, как у людей, так и у морских свинок отмечаются значительные индивидуальные различия в потребности витамина С, которая колеблется от крайней чувствительности к недостатку этого витамина до почти полной независимости от его поступления извне (Wilson, 1974).

В литературе имеются единичные работы о влиянии на синтез антител биотина (Кутаг, Axelrod, 1978).

Следовательно, практически все растворимые в воде витамины оказывают положительное влияние на синтез антител и повышают неспецифические факторы иммунитета. Это обусловлено прежде всего той ролью, которую выполняют эти витамины в обмене веществ и энергии.

ведомо избыточного количества витамина С может оказывать иммунодепрессивное действие (И. Д. Оббарис, 1968; Babes et al., 1976), привести к снижению общей бактерицидной активности сыворотки, уменьшению количества пропердина и лизоцима, к резкому торможению фагоцитарной активности лейкоцитов (Д. Ф. Плещитый, В. Г. Фомина, 1974). Эти и другие результаты исследований (Chalmers, 1975; Dykes, Meier, 1975, и др.) не подтвердили данных Л. Полинга (1974) о положительном влиянии больших доз витамина С на сопротивляемость организма к инфекциям.

При рассмотрении механизма действия витамина С на иммуногенез необходимо отметить, что этот витамин является полифункциональным веществом с исключительно широким спектром действия на организм. Он играет важную роль в обмене нуклеиновых кислот, белков и углеводов. Исследованиями с радиоактивным фосфором ( $P^{32}$ ) выявлено, что при гиповитаминозе С снижается синтез ядерной ДНК и нарушается ее взаимоотношение с цитоплазматической РНК. Это нарушение отрицательно сказывается на синтезе белка и процессе регенерации тканей. Кроме того, известно, что аскорбиновая кислота контролирует процесс интермедиарного обмена тирозина и фенилаланина, участвует в синтезе коллагена и мукопротеидов.

Участие витамина С в обмене углеводов заключается в стимуляции окисления глюкозы в пентозном цикле и цикле трикарбоновых кислот. При дефиците витамина С в организме значительно снижается гликогенообразовательная функция печени, изменяется активность ряда ферментов углеводного обмена, в частности, амилазы, альдолазы и лактатдегидрогеназы, фосфогексонизомеразы и фосфофруктозокиназы.

Витамин С играет важную роль в окислительно-восстановительных реакциях, восстанавливая окисленные формы коферментов (НАД, ФАД и др.) различных фер-

нокислот в белки) в организме животных (А. О. Натансон, 1971; De Luca et al., 1968, 1969; Krishnan et al., 1974, и др.) даже в присутствии митогенов (Marr et al., 1977).

Введение в организм витамина А или провитамина А (каротина) повышает устойчивость животных к инфекциям, увеличивает активность фагоцитоза, оказывает стимулирующий эффект на первичный и вторичный иммунный ответ, увеличивает титр пропердина, замедляет разрушение комплемента ( $C_2$ ), предотвращает уменьшение массы тимуса при различных воздействиях на организм. Эти явления отмечены при применении витамина как в клинике (De Luca, Caruso, 1958), так и в эксперименте (К. В. Третьяк, 1960; С. Трифионов с соавт., 1979; Traub et al., 1970; Canrad, Wirtz, 1972; Seifer et al., 1973; Cohen, Elin, 1977; Falchuk et al., 1977). При этом количество вводимого препарата составляло 10 000—12 500 ЕД/кг. При однократном введении препарата максимальный эффект наблюдается в случае воздействия в момент наиболее интенсивного синтеза антител (З. К. Леутская, 1973).

В опытах на мышах показано, что введение животным витамина А в дозе 3000 ЕД (внутрижелудочно или внутрибрюшинно) усиливало иммунный ответ на иммунизацию бычьего сывороточного альбумина (Falchuk et al., 1977).

Отмечено, что иммуностимулирующий эффект витамина А зависит от возраста. Так, добавка его в дозе 3—30 тыс. ЕД на 1 кг корма не оказывала влияния на иммунный ответ к альбумину человека у 4-недельных цыплят, та же доза в опытах с 8-недельными птицами была достаточно эффективной (Herlin et al., 1975).

Изучение влияния витамина А на иммунный ответ провела З. К. Леутская (1963—1974). Она установила, что иммунизация снижает содержание витамина А в организме животных и изменяет соотношение между отдельными фракциями в клеточных органеллах печени.

**Витамин А (ретинол).** Ему принадлежит значительная роль в поддержании на высоком уровне общей реактивности организма. Связь между обеспеченностью организма витамином А и характером инфекционного процесса в настоящее время окончательно доказана. Установлено, что обеднение корма животных витамином А ухудшает течение экспериментальных инфекций, вызванных туберкулезной палочкой, пневмококком, паратифозными палочками и др., у них происходит активация сапрофитной инфекции. Об этом свидетельствуют наблюдения за детьми с авитаминозом А, которые весьма чувствительны к инфекциям и нередко госпитализируются по поводу инфекционной патологии, а не в связи с авитаминозом А.

Экспериментальными исследованиями установлено, что недостаток витамина А в рационе животных приводит к лейкопении, нейтрофилии, снижению активности комплемента (Wertman et al., 1957), атрофии тимуса, селезенки, к резкому уменьшению числа тимоцитов в тимусе, антителообразующих клеток в селезенке и лимфоузлах, подавлению барьерной функции лимфоузлов, к замедлению отторжения трансплантатов кожи, к значительному снижению титров антител при иммунизации животных различными антигенами (Р. М. Мамиш, 1959, 1960; С. Трифионов с соавт., 1977, 1979; Krishnan et al., 1974; Hall et al., 1976, и др.). При этом отмечено, что снижение титров антител коррелирует с уровнем в крови животных витамина А (Hargan et al., 1963).

Предполагается, что торможение антителогенеза при дефиците витамина А обусловлено вначале активацией коры надпочечников, а в последующем нарушении синтеза нуклеиновых кислот и белков (выявлено снижение интенсивности включения меченого тимидина в ДНК лимфоцитов тимуса, селезенки, а также меченых ами-

Введение витамина А в момент наиболее интенсивного синтеза антител и наибольшего уменьшения содержания его в организме резко стимулирует антителообразование. Положительный эффект получен и при внесении витамина А в культуру ткани селезенки. В процессе иммуногенеза захват селезенкой меченого витамина А возрастает во много раз.

Иммуностимулирующий эффект витамина А наиболее четко выражен в случае многократного его введения до иммунизации животного и непосредственно после нее (Gurin, Таппок, 1972). Так, введение цыплятам витамина А с последующей иммунизацией их эритроцитами барана увеличивает в селезенке число антителообразующих клеток (С. Трифонов с соавт., 1979).

Выявлено, что витамин А стимулирует пролиферацию тимоцитов человека *in vitro* (Sedell et al., 1981).

Отмечено укорочение времени отторжения кожного трансплантата у мышей при введении им до пересадки и сразу же после нее по 1500 ЕД витамина (Gurin, Таппок, 1972). В то же время некоторые авторы (Floresheim, 1964) не получили никакого эффекта, вводя мышам по 12 000 ЕД препарата ежедневно вплоть до полного отторжения трансплантата. Если пересчитать последнюю дозу на 1 кг массы, то это составит приблизительно 600 000 ЕД — весьма значительная цифра!

Вполне вероятно, что такая доза не может оказать стимулирующего действия, ибо известно, что большие дозы витамина А оказывают иммунодепрессивный эффект.

Имеются единичные работы о влиянии витамина А на формирование иммунитета к вирусам. Так, А. Т. Кравченко, Т. Н. Омельченко и Е. М. Цетлин (1978) в опытах на кроликах, иммунизированных вирусом полиомелита типа I, выявили, что витамин А стимулирует антителообразование (по сравнению с контролем титр антител увеличивался в 10 раз). Витамин А вводили пе-

порально ежедневно за 5 или 7 дней до иммунизации по 4000 МЕ или 3500 МЕ и затем в процессе иммунизации дозу увеличивали до 500 000 МЕ. За 22 дня каждому кролику вводили по 2 078 000 или 2 337 000 МЕ.

Установлено, что введение витамина А внутрь по 15 000 ЕД в течение 4 дней повышает резистентность мышей к *Listeria monocytogenes* (Hof, Emmerling, 1979).

Введение в организм животных избыточного количества витамина А вызывает инволюцию тимуса и подавление механизмов иммуногенеза (А. В. Чуваев, 1969), снижение уровня пропердина, лизоцима в сыворотке крови и фагоцитарной активности лейкоцитов.

Стимулирующий эффект витамина А связан, очевидно, с его влиянием на обменные процессы, в частности со способностью увеличивать содержание в органах пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, а следовательно, белков, в том числе и антител (З. К. Леутская, В. М. Глебова, 1973).

Следует также отметить, что витамин А входит в состав биологических мембран, в которых он, видимо, играет важную структурную и функциональную роль, суть которой еще полностью не раскрыта. При авитаминозе количество его в мембранах митохондрий уменьшается, в результате чего страдает тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование. У А-авитаминозных животных увеличивается потребление кислорода тканями, что свидетельствует о разобщении окислительного фосфорилирования. Это приводит к нарушению межклеточных взаимодействий при кооперации Т- и В-лимфоцитов. Уменьшение синтеза АТФ приводит к торможению фагоцитоза и клеточной пролиферации. Витамин А, по мнению А. А. Душейко (1977), в цитоплазматической мембране играет роль рецептора веществ-сигналов, влияющих на дифференциацию клеток и морфогенез.

При недостатке этого витамина у животных нарушаются процессы синтеза нуклеиновых кислот и белков, проницаемость мембран клеток и активность ряда ферментов (Т. Ш. Шарманов, 1979).

Витамин D по сравнению с витамином А оказывает менее выраженное влияние на сопротивляемость организма инфекциям.

У больных рахитом детей различные инфекционные заболевания протекают тяжелее и они особенно предрасположены к бронхолегочным заболеваниям. Детальными исследованиями Ludovici, Axelrod (1951), Axelrod, Pruzansky (1955) в опытах на крысах выявили, что иммунный ответ авитаминозных животных на корпускулярный антиген (эритроциты человека) не отличался от такового у контрольных, тогда как выработка антител к дифтерийному анатоксину была резко (в 16 раз) угнетена.

Вопрос о дополнительном введении животным витамина D практически не изучен. Судя по данным некоторых авторов (Yusatz, 1936), введение в пищу животным малых доз слегка увеличивает антителообразование, а при D-гипервитаминозе синтез антител угнетается.

Положительное влияние витамина D на иммуногенез можно объяснить, видимо, тем, что он принимает участие в синтезе АТФ, НК и в активации ряда биохимических реакций (фосфорилирование), а также путем активации ионов Ca и Mg в стимуляции функции биологических мембран, комплемента и ряда биохимических процессов.

Витамин E. Изучение влияния на клеточные и гуморальные факторы иммунитета началось сравнительно недавно (Н. Б. Луцук, Н. В. Васильев, 1979; К. Д. Плещинский, 1980; 1981; Nackels, 1979; Sheffy, Schuliz, 1979). Поскольку витамин E все шире применяется в медицинской практике при ряде заболеваний, то мы сочли

необходимым более детально остановиться на данных, полученных при изучении влияния его и на обменные процессы.

Данные литературы о значении витамина Е в реакциях иммунитета мы сочли целесообразным расположить в следующем порядке: состояние факторов иммунитета при Е-авитаминозе; влияние дополнительных доз витамина Е на иммуногенез; механизмы влияния витамина Е на иммуногенез.

Состояние факторов иммунитета при Е-авитаминозе изучено недостаточно. Установлено, что недостаток этого витамина в организме неблагоприятно сказывается на резистентности к бактериальной и вирусной инфекции (Sabin, Duffo, 1940; Mason, Bergel, 1955; Shrimshaw et al., 1968; Teig et al., 1977), простейшим (Evendten et al., 1973). В аналогичных условиях эксперимента отмечено ослабление активности тканей легких (Warschauer et al., 1974), что, хотя и косвенно, свидетельствует о депрессии бактериальных систем альвеолярных макрофагов, являющихся, как известно, главным барьером защиты легких от инфекций. Е-витаминная недостаточность сопровождается также снижением процессов фагоцитоза (Harris et al., 1980). Аналогичные данные получены на молодых цыплятах (Marsh et al., 1981).

Имеются единичные публикации о влиянии недостаточности витамина Е на синтез антител. Так, выявлено, что у иммунизированных эритроцитами барана Е-авитаминозных мышей титры гемагглютининов и количество антителообразующих клеток в селезенке по сравнению с контрольными животными были значительно ниже (Tengerdy et al., 1973; Tanaka et al., 1979). У этих животных по сравнению с контрольными было снижено и содержание IgG в сыворотке крови. Введение витамина Е таким авитаминозным мышам существенно увеличивало (по сравнению с контролем) число антителооб-

разующих клеток в их селезенке и титр гемагглютининов. Эти результаты свидетельствуют о том, что витамин Е необходим для синтеза IgG.

У Е-авитаминозных собак появление заметных количеств нейтрализующих антител после иммунизации вирусом собачьей чумы по сравнению с контрольными животными значительно задерживалось, и титр их был невысоким (Sheffy et al., 1978, 1979).

Предполагается, что задержка появления антител и уменьшение их титров в сыворотке крови у Е-авитаминозных собак обусловлены ослабленной функцией Т-лимфоцитов хелперов.

У Е-авитаминозных животных, иммунизированных эритроцитами барана, содержание IgG было снижено.

Кроме того, было обнаружено, что у Е-авитаминозных собак интенсивность РБТЛ на такие митогены, как конканвалин А, ФГА и стрептомицин О была ослаблена и коррелировала с содержанием витамина Е в плазме крови животных. Ослабление РБТЛ на митогены связано с гуморальным фактором, ибо после тщательного отмывания лимфоцитов они вновь приобретают способность к более интенсивному переходу в бласты при культивировании их с митогенами. Подавляющее действие этого фактора может быть также устранено добавлением витамина Е в культуру лимфоцитов. Природа подавляющего фактора и влияние на него витамина Е еще не установлены.

Таким образом, анализ немногочисленных литературных данных позволяет заключить, что витамин Е необходим для формирования и функционирования естественных факторов иммуногенеза.

Более углубленные исследования были проведены по изучению влияния витамина Е на естественные и искусственные факторы иммунитета. В результате установлено, что витамин Е вызывает иммуностимулирующий эффект у

многих животных при введении его в количествах, превышающих реальные потребности организма. В этих дозах витамин Е стимулирует *in vitro* и в опытах на белых мышах фагоцитоз гранулоцитами (А. М. Кишко, О. П. Кушнирова, 1967; Wachter, Voxer, 1977). У белых крыс, получавших дополнительно витамин Е, наблюдалось повышение в лейкоцитах количества гликогена, лизоцима и щелочной фосфатазы, что свидетельствует об увеличении активности этих клеток крови (И. Ш. Забиров с соавт., 1977).

Введение витамина Е (токоферола ацетата) детям (Kaguso et al., 1958) и животным (К. Д. Плещитый с соавт., 1981) приводило к увеличению содержания пропердина и лизоцима в сыворотке крови. В то же время витамин Е не оказывает влияния на содержание в сыворотке крови комплемента и на бактериальные свойства сыворотки. Одновременно у животных имело место увеличение массы тимуса, усиление активности лимфоцитов при стимуляции их ФГА, увеличение числа антителообразующих клеток в селезенке при иммунизации животных эритроцитами барана и повышение титров нормальных антител к тимуснезависимому Vi-антигену (К. Д. Плещитый с соавт., 1981).

Выявлено, что дополнительное введение витамина Е в рацион, содержащий необходимое количество этого витамина, стимулировало синтез антител у цыплят, иммунизированных эритроцитами овец, даже в том случае, если дополнительное введение витамина прекращали после иммунизации (Tengerdy et al., 1972; Tengerdy, Nockels, 1973). Аналогичные опыты были поставлены на мышах, иммунизированных эритроцитами овец и столбнячным анатоксином (Tengerdy et al., 1973).

Обнаружено, что витамин Е значительно увеличивал массу селезенки животных, содержание в ней числа антителообразующих клеток и повышал по сравнению с контролем титр гемагглютининов.

Стимуляция витамином Е иммуногенеза наблюдалась не только при введении эритроцитов. Аналогичный эффект был выявлен и при иммунизации животных живыми вирусами и бактериями. Так, выявлено, что при внутримышечном введении гвинейским свиньям витамина Е (лучше в виде алкогольной эмульсии) стимулируется синтез антител при иммунизации их ослабленным венецуэльским конским энцефаломиелитом и увеличиваются содержание в сыворотке крови IgG и масса селезенки (Barler et al., 1977). Аналогичные данные получены в опытах на собаках, дополнительно получавших витамин Е и иммунизированных вирусом чумы (Sheffy, Schultz, 1978, 1981).

Изучена возможность пассивной передачи антител и витамина Е от кур цыплятам (Jackson et al., 1981). Известно, что цыплятам антитела передаются от курицы через желточный мешок яйца, а затем воспринимаются эмбрионом (Gaultney et al., 1971). В этих исследованиях от кур породы белый леггорн, получивших дополнительно различные дозы витамина Е и иммунизированных *Brucella abortus*, выводились цыплята с повышенным пассивным иммунитетом, которые более интенсивно синтезировали антитела при введении им взвеси указанных бактерий. Изучение влияния витамина Е на сопротивляемость животных к инфекциям показало, что дополнительное его введение в рацион цыплят (Heinzerling et al., 1974) и индюшат (Iulseth, 1974) значительно снижает их смертность при заражении *E. coli* и в 2—3 раза увеличивает (по сравнению с контролем) титры антител к этим бактериям. Овцы, получавшие витамин Е и зараженные эндотрахеально *Chlamidia*, имели по сравнению с овцами, не получившими его, более высокую массу и у них не обнаруживали признаков заболевания (Stephens et al., 1979). Отмечено также, что дополнительное введение витамина Е повышает устойчивость животных к туберкулезу (В. Д. Пушкарева, 1968).

В опытах на мышах (Tanaka et al., 1979), получавших с пищей дополнительное количество витамина Е ацетата (от 0,2 до 200 мг на 1 кг пищи), иммунизированных в различных вариантах эритроцитами хомяка и комплексом этих эритроцитов с 2, 4, 6-тринитрофенилом (ТНФ), было установлено, что дополнительное количество витамина способствовало более значительному повышению титров антител против эритроцитов и ТНФ-эритроцитов. Действие витамина Е было дозированным и он способствовал переключению продукции IgM на IgG, но не влиял на раннюю выработку антител класса IgM и позднюю выработку антител класса IgG.

Известно, что переключение синтеза IgM на IgG находится под контролем Т-лимфоцитов хелперов (Kaiz et al., 1972). Этот факт, а также результаты исследований с адаптивной системой переноса клеток селезенки иммунизированных и получивших витамин Е ацетат мышей согласно методу Намаока с соавт. (1969) мышам-реципиентам, облученным дозой 600 рад, позволили заключить, что витамин Е стимулирует активность Т-лимфоцитов хелперов.

В опытах *in vitro* выявлено, что добавление витамина Е в среду культивирования лимфоцитов увеличивает их число (Cambell et al., 1974). Отмечено, что он усиливает реакцию ТЗТ на введение туберкулина (Iakson et al., 1978).

Имеются данные, свидетельствующие о возможности влияния витамина Е на В-клетки. Так, установлено, что синтез антител в культуре лимфоцитов в присутствии витамина Е усиливается и в отсутствие макрофагов (Cambell et al., 1974), то есть кооперация лимфоцитов с макрофагами необязательна. Имеются данные о влиянии витамина на пролиферацию В-клеток (Corwin, Schloss, 1979). Об этом свидетельствуют и результаты исследований К. Д. Плещитого с соавторами (1981), показавших, что в сыворотке крови животных, получав-

ших витамин Е, повышается уровень нормальных антител к тимуснезависимому Vi-антигену, в ответ на который Т- лимфоциты хельперы не принимают участия.

Из биохимических изменений при недостаточности витамина Е, оказывающих влияние на иммуногенез, следует отметить уменьшение количества белка в сыворотке крови животных, содержания нуклеиновых кислот в печени и семенниках, повышение концентрации аминокислот в моче. Особенно резко нарушается обмен серосодержащих аминокислот. Вследствие разрушения клеток в сыворотке крови увеличивается содержание ферментов митохондрий (сукцинатдегидрогеназа), лизосом (кислые гидролазы) и др. Выход ферментов лизосом может быть причиной развития некрозов в тканях и органах. Витамин Е необходим для синтеза кортикостероидов, гормонов щитовидной железы.

Ряд авторов предполагает, что положительное действие витамина Е на факторы иммунитета связано с его мощным антиоксидатным свойством. Он предохраняет полиненасыщенные жирные кислоты, входящие в фосфолипиды мембран-клеток, от перекисного окисления путем образования с ними структурных компонентов и уменьшает, следовательно, образование весьма токсичных продуктов этого процесса и стабилизирует клеточные мембраны.

Поскольку фосфолипиды являются одним из важнейших компонентов мембран органелл клеток, то усиление перекисного окисления при снижении содержания витамина Е в тканях приводит к повреждению мембран органелл и наружной мембраны клеток. В результате этих повреждений происходит утечка ферментов органелл клеток, что приводит к развитию патологии (Tarpe, 1962). На повреждение клеточных мембран при дефиците витамина Е указывают данные о снижении устойчивости эритроцитов при этом состоянии к продуктам перекисного окисления. Этот тест широко использу-

ется для диагностики Е-авитаминоза. Витамин Е подавляет повреждение липопротенов клеточных мембран (Scott, 1970), образуя комплексы с полиненасыщенными жирными кислотами, преимущественно с арахидоновой (Diplock, Lucy, 1973). Все эти факты находят объяснение в стабилизирующем влиянии данного витамина на структурную и функциональную целостность мембран, в частности эритроцитов (И. А. Абраров, Е. Л. Нейфан, 1968, 1969; А. Д. Джуманиязова, 1971; 1974; А. А. Абраров, К. Р. Джуманиязова, 1982; Melhorn et al., 1972, и др.).

В последние годы с помощью электронно-микроскопических методов исследования показано, что при дефиците витамина Е у человека и экспериментальных животных структура мембран митохондрий и микросом эпителия тощей кишки резко нарушена. Примечательно, что при изучении субклеточного распространения витамина Е в сердечной мышце быка установлено, что основное количество витамина находилось в митохондриях, тогда как в супернатанте его практически не было.

В опытах на Е-авитаминозных животных получены прямые доказательства усиления эндогенного перекисного окисления по увеличению концентрации в выдыхаемом воздухе пентана и этана и по значительному повышению уровня свободнорадикальных соединений в тканях, определяемых методом парамагнитного резонанса на ранней стадии авитаминоза при отсутствии клинических проявлений.

О взаимосвязи антиоксидантной активности витамина Е и иммунитета свидетельствуют вышеприведенные опыты Scheffy с соавторами (1974), в которых показано, что лимфоциты от Е-авитаминизированных собак приобретали вновь способность превращаться в бластные формы в культуре с митогенами не только при внесении в среду культивирования витамина Е, но и других антиоксидантов (2-меркаптоэтанол, дитиотреол).

Пища, богатая полиненасыщенными жирными кислотами (16:1, 18:1, 18:2, 18:3) и бедная витамином Е, способствует значительному увеличению указанных кислот в плазме крови собак по сравнению с контролем (собаки получали свиное сало) и снижению образования антител. Аналогичные данные получены и другими авторами при введении животным линоленовой кислоты (Martin et al., 1974), которая продлевала время жизни кожного трансплантата (Martin, Kugnes, 1976). Выявлено, что в этом случае при недостатке витамина Е активизируется процесс перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, который является существенной стадией в биосинтезе простогландинов  $E_2$  и  $F_2$  (Boer et al., 1969) при помощи мембранной простогландинсинтетазы (Sitom et al., 1972; Lichtenstein et al., 1973).

Работами ряда авторов показано, что простогландины подавляют иммуногенез (Henney et al., 1972; Heinzerling et al., 1974; Faulu et al., 1976; Likoff et al., 1978, и др.) так же, как и продукты перекисного окисления. В опытах *in vitro* с антиоксидантами (2-меркаптоэтанол) также выявлена стимуляция антителообразования (Chen, Hirsch, 1975). Значение витамина Е в иммуногенезе как мощного антиоксиданта подтверждают вышеизложенные результаты исследований Тапака с соавторами (1979). В то же время исследования с другим мощным антиоксидантом — N,N-дифенил-р-фенилендиамином — не подтвердили значение антиоксидантов в иммуногенезе. У Е-авитаминозных мышей, иммунизированных эритроцитами барана и получавших указанный антиоксидант, было значительно меньше по сравнению с контрольной группой (получали обычный рацион вивария) антителообразующих клеток в селезенке и содержание IgG (Tengerdy et al., 1973).

Стимуляция иммуногенеза теснейшим образом связана с повышением расхода энергии.

Установлено, что витамин Е активно воздействует на синтез гема, способствуя образованию гемсодержащих ферментов сукцинатдегидрогеназы, НАД - дегидрогеназ и убихинона в митохондриях и гемоглобина, тем самым оказывает регулирующее влияние на интенсивность связывания, доставку и использование кислорода в тканях, регулируя скорость дыхания митохондрий (Р. К. Джуманиязова, 1971; Г. В. Донченко с соавт., 1981; Boguth, 1969; Levin, 1971; Baustad et al., 1972; Green, 1972).

Отмечено, что при авитаминозе Е в митохондриях сердечной и скелетных мышц животных снижается количество цитохромов, происходит нарушение фосфорно-энергетического обмена (уменьшение образования АТФ и креатинфосфата) с активацией АТФ-азы (В. А. Григорьева, 1951, 1973; И. М. Уласевич, М. И. Печенкина, 1974; Dalla et al., 1971). Введение животным  $\alpha$ -токоферола способствовало синтезу указанных соединений (Л. М. Кузнецова с соавт., 1974, и др.) и тем самым стимулировало механизм иммуногенеза.

Таким образом, анализ литературных данных позволяет заключить, что витамин Е является необходимым фактором в формировании и функционировании всех систем иммунитета. При его недостаточности в организме происходит снижение естественных и искусственных факторов иммунитета. Дополнительное введение этого витамина повышает фагоцитоз, содержание в сыворотке крови животных некоторых гуморальных факторов естественной защиты и ответную реакцию на введение антигенов, стимулируя активность Т-лимфоцитов хелперов и, вероятно, пролиферативную активность В-клеток. В то же время влияние витамина Е на Т- и В-систему иммунитета изучено пока что недостаточно.

Клинические проявления недостаточности витамина Е в педиатрической практике описано преимущественно у новорожденных и детей первого года жизни при раз-

личных видах вскармливания, а также при заболеваниях, сопровождающихся стеатореей, атрезии желчных путей, фиброзе поджелудочной железы. По данному вопросу имеется ряд обзорных работ (В. Д. Отт, Е. П. Братусь, 1975; Спиричев, 1978). Установлено, что симптомокомплекс Е-гиповитаминоза развивается преимущественно у недоношенных детей в течение 3—4 мес жизни при искусственном вскармливании смесями из снятого коровьего молока и исчезает после орального применения  $\alpha$ -токоферола ацетата.

В единичных работах описано развитие недостаточности витамина Е при анемии, особенно при сочетании анемии с гипотрофией (А. Т. Тураев с соавт., 1979). У детей, больных пневмонией, особенно на фоне гипотрофии, выявлено повышение содержания в крови продуктов перекисного окисления, повышенная проницаемость эритроцитов и снижение содержания в крови АТФ (Б. Я. Резник, И. П. Минаев, 1980, 1981), что характерно для авитаминоза Е. Включение в комплексную терапию витамина Е ацетат (5—10% масляный раствор внутримышечно в течение 7—10 дней) детям с токсической формой пневмонии оказывало более выраженный лечебный эффект по сравнению с группой больных детей, которым этот витамин не назначался (Б. Я. Резник, И. П. Минаев, 1980, 1981). Отмечено более быстрое улучшение общего самочувствия (улучшение аппетита, повышение двигательной активности, прибавка массы тела), ускорение разрешения патологического процесса в легких, нормализация проницаемости эритроцитов и содержания в крови АТФ. Уровень витамина Е в крови больных детей авторы не определяли.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что включение витамина Е в комплексную терапию детей, больных пневмонией, особенно на фоне гипотрофии, является патогенетически обоснованным.

**Комплекс витаминов.** Более выраженное влияние на

факторы иммунитета обычно достигается при использовании комплекса витаминов. Так, поливитаминный препарат (витамины А, D, E, C), вводимый мышам внутрибрюшинно или подкожно за 3 дня до иммунизации эритроцитами барана или вплоть до окончания опыта, значительно (в 2—3 раза) увеличивал по сравнению с контролем число антителообразующих клеток в селезенке животных (Renoux et al., 1976).

Комплекс витаминов A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> и C не только значительно стимулирует синтез антител, но и снимает иммунодепрессивное действие пенициллина, если вводится одновременно с антибиотиком в момент иммунизации.

Выявлено, что действие комплекса витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C, PP значительно усиливается при одновременном введении глюкозы; в этом случае антитела у животных появляются уже после 1—2 иммунизаций (в контроле — после 3—4 иммунизаций), исчезая из крови через 10—12 нед, в то время как у контрольных животных — через 1—2 нед (А. В. Игнатович, Н. П. Короткова, 1956). Введение в организм указанного комплекса витаминов сопровождается выраженной плазмоцитарной реакцией в лимфоузлах (Э. П. Манолова, 1967).

Массовая поливитаминизация рабочих (500 чел.) снижает общую заболеваемость на 11%, заболеваемость верхних дыхательных путей — на 25% и др. Витаминизация детей (витамины С — 25 мг, тианин — 1 мг) 3 раза в день в течение 6 дней снижает заболеваемость катарами верхних дыхательных путей с 7,5% (в контроле) до 3,6% (О. В. Бухарин, 1960).

В опытах на кроликах выявлено, что комплекс витаминов (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>9</sub>, ПАБК, холин) способствует повышению титров столбнячного антитоксина при иммунизации поливакциной НИИСИ. Аналогичные результаты получены и в ходе наблюдений за людьми, страдающими полигиповитаминозом, которые получали комплекс витаминов, а затем подвергались иммунизации.

Назначение детям, перенесшим инфекционные заболевания, поливитаминных препаратов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>9</sub>, С или В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С) восстанавливает у них напряженность иммунитета — в первом случае в 84,9%, а во втором — в 55,7% против 15% в контроле (Э. П. Манолова, 1963).

Надо отметить, что при авитаминозах иногда отмечается повышенная резистентность организма к различным возбудителям, преимущественно к вирусам и простейшим (Haas et al., 1957). Объясняется это тем, что витамины необходимы для размножения различных бактерий.

Следовательно, практически все изучаемые витамины стимулируют синтез антител. Более выраженный эффект наблюдается при введении животным комплекса витаминов. Это стимулирующее действие витаминов на механизмы иммуногенеза не является специфичным и обусловлено активным их участием в обмене веществ и энергии.

### **МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ИХ КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ЛИГАНДАМИ**

**Биологическая роль микроэлементов.** К числу химических факторов внешней среды, оказывающих большое влияние на состояние обмена веществ и энергии в организме человека и животных, относятся микроэлементы.

Микроэлементами принято называть элементы, которые содержатся в организме в очень малых количествах (от 0,001% и меньше). К ним относятся медь, цинк, кобальт, марганец, никель, магний, йод, бром и др.

Недостаток или избыток микроэлементов в пище или нарушение соотношения между ними приводят к тяжелым заболеваниям. Так, например, при недостатке йода развивается эндемический зоб, цинка — пеллагроподоб-

ный дерматит. При дефиците кобальта у животных развивается заболевание, проявляющееся потерей аппетита, анемией, прекращением отделения молока, резким похуданием. При низком содержании меди у животных наблюдается анемия, поносы, развивается атаксия, характеризующаяся демиелинизацией белого вещества головного и спинного мозга, заметно задерживается рост и развитие молодняка.

В лабораторных условиях установлено, что недостаток в рационе цинка укорачивает жизнь животных, а при дефиците марганца нарушается процесс окостенения.

Приведенные примеры свидетельствуют о важном значении микроэлементов в жизнедеятельности организма, однако механизм действия большинства их на организм совершенно не изучен.

В настоящее время показано, что многие микроэлементы являются необходимыми составными частями или активаторами биологически активных соединений организма, принимающих участие в обмене веществ (ферменты, гормоны, витамины и др.).

Существует определенная взаимосвязь между содержанием в организме микроэлементов и витаминов. Так, при изучении патогенеза акабальтоза установлено, что при недостатке в рационе животных кобальта резко тормозится синтез антианемического кобальтосодержащего соединения — витамина  $B_{12}$  (содержание кобальта в витамине 4,5%). Оказалось, что соли кобальта не только усиливают синтез витамина  $B_{12}$ , но и способствуют отложению его в организме, а также усвоению витаминов А, Е и С.

Марганец играет роль катализатора при усвоении в организме витамина  $B_1$ . Установлена определенная взаимосвязь между синтезом и содержанием в организме животных меди, марганца и цинка. Выявлено, что медь катализирует окисление аскорбиновой кислоты, а марганец и, особенно, цинк активизируют биосинтез этого

витамина и способствует депонированию его в тканях. Обнаружено также, что при С- и Е-авитаминозах происходят изменения содержания меди, марганца, цинка и кобальта в органах животных. Тесную связь с активированием витаминов С, Р и группы В имеет цинк.

Микроэлементы являются необходимыми составными частями некоторых ферментов и гормонов. Так, йод входит в состав гормонов щитовидной железы и необходим для ее нормального функционирования. В то же время избыточное количество марганца и кобальта, вызывая изменения в щитовидной железе, угнетают ее функцию. Соли кобальта способствуют синтезу гормонов щитовидной железы.

Бром — составная часть бромсодержащего гормона гипофиза — стимулирует функцию коры надпочечников и желез внутренней секреции, в то же время он угнетает функцию щитовидной железы.

Выявлено, что цинк содержится во всех железах внутренней секреции, причем особенно много его в поджелудочной, половых и предстательной железах, гипофизе. Недостаток цинка вызывает глубокие изменения в половых органах животных, приводит к бесплодию самок с последующей их гибелью. Этот элемент увеличивает активность инсулина, половых гормонов и гормонов гипофиза.

Препараты меди и марганца повышают активность инсулина и гормональную активность передней доли гипофиза и щитовидной железы, кроме того, марганец усиливает действие инсулина, а медь снижает уровень адреналина.

Связь микроэлементов с функцией органов внутренней секреции свидетельствует о том, что они оказывают выраженное влияние на обмен веществ путем стимуляции или угнетения функциональной активности той или иной железы.

Известно, что микроэлементы принимают участие в

построении энзиматических систем и оказывают специфическое действие на активность ферментов. Способность активизироваться металлами присуща более чем 200 ферментам, то есть одной трети всех известных энзимов. Так, карбоангидраза, глютаминдегидрогеназа, карбоксипептидаза, глицил-лейцин депептидаза, ансериназа, энолаза содержат цинк; аргиназа, карбоксипептидаза, фосфорилаза, глютаминтрансфераза, фосфатазы и др. — марганец; оксидазы — медь, железо, цинк и т. д. Иону магния придается большое значение в обмене фосфора и образовании макроэргических связей и циклических мононуклеотидов.

Отмеченная тесная связь микроэлементов с витаминами, гормонами и ферментами объясняет их активное влияние на окислительно-восстановительные процессы в организме человека и животных на белковый, углеводный, жировой и другие виды обмена.

Из приведенного явствует, что микроэлементы не менее чем витамины и другие биологически активные вещества играют решающую роль в обмене веществ и энергии в организме.

Достаточно подробно изучалось влияние микроэлементов на углеводный обмен. Выявлено, например, что марганец может уменьшать содержание сахара в крови животных и увеличивать количество гликогена в печени. Небольшие дозы кобальта и никеля способны вызывать гипогликемию, большие же дозы указанных элементов, а также цинка — гипергликемию.

Микроэлементы принимают активное участие в синтезе белков. Установлено, например, что подкормка животных сернокислым кобальтом, а также смесью различных элементов (кобальт, цинк, марганец, йод), повышает их привес, ведет к увеличению содержания белков плазмы, печени, а также способствует усилению синтеза мышечных белков.

Микроэлементы необходимы в системе нуклеиновых

кислот. Так, установлено, что содержание ДНК и РНК в печени крыс с дефицитом кобальта меньше, чем в печени здоровых животных. Ионы магния, марганца, двухвалентного железа и кобальта являются активаторами дезоксирибонуклеазы, участвующей в синтезе ДНК.

Имеются данные о влиянии микроэлементов на жировой обмен. Так, цинк усиливает жировой обмен у крыс, а при введении марганца содержание липидов у них или значительно уменьшается, или остается таким же, как у контрольных животных. Введение животным хлористого кобальта повышает содержание в крови липидов.

Опубликован ряд работ о влиянии микроэлементов на кроветворение, на процесс деления и дифференциацию клеток, а также регенерацию поврежденных органов и тканей.

Следует особо подчеркнуть, что активность ионов микроэлементов может быть повышена в тысячи и миллионы раз, если присоединить к ним органические соединения. Например, биологическая активность железа возрастает в 10 миллионов раз, когда оно переходит из простого иона в сложный геминный комплекс в сочетании со специфическим белком. Кобальт в витамине B<sub>12</sub> примерно в сто тысяч раз активнее, чем неорганический кобальт, некоторые комплексные соединения меди обладают способностью разлагать перекись водорода в миллионы раз быстрее, чем медь, взятая в виде сернокислой или солянокислой соли.

**Влияние микроэлементов и их комплексных соединений на иммуногенез.** Литературные и собственные данные, полученные при изучении влияния микроэлементов на естественные и искусственные факторы иммунитета, преимущественно до 1969 г. обобщены С. М. Прегер (1979).

Впервые изучение влияния микроэлементов на интенсивность синтеза антител было проведено Walbum

(1921, 1924, 1975) на лошадях, иммунизированных дифтерийным анатоксином. Он установил, что введение животным хлористых солей никеля, кобальта, цинка и особенно марганца стимулирует синтез у них антител к анатоксину. Данные, полученные в опытах с марганцем, были подтверждены и на козах, иммунизированных дифтерийным анатоксином. Положительное влияние солей марганца на синтез антител впоследствии было подтверждено и другими авторами на животных, иммунизированных различными антигенами. В опытах на морских свинках, иммунизированных дифтерийным анатоксином, показано, что наибольший стимулирующий эффект наблюдается от введения 5—50 мкг при пероральном введении (О. В. Кулешова, С. М. Прегер, 1969). В то же время, по данным некоторых авторов, этот элемент не оказывает влияния на агглютининообразование (В. М. Годун, 1961, и др.).

Влияние ряда микроэлементов (солей магния, железа, кобальта и меди) на синтез преципитинов изучено в опытах на кроликах, иммунизированных сывороткой человека (А. В. Игнатович, Н. П. Короткова, 1958; Н. П. Короткова, А. В. Игнатович, 1961). Наиболее выраженным стимулирующим эффектом обладает сульфат магния, особенно вводимый внутривенно, что выражается в увеличении титра антител в 10 раз по сравнению с контролем и в более продолжительном их обнаружении в сыворотке крови животных. О положительном влиянии на иммуногенез солей магния сообщают и другие авторы (Л. Н. Гордиенко, 1958, и др.).

В опытах на крысах было установлено, что недостаток в пищевом рационе солей магния приводит к снижению титра агглютининов и гемолизинов у животных, иммунизированных эритроцитами барана.

В исследованиях *in vitro* выявлено, что при дефиците  $Mg^{2+}$  происходит нарушение дифференцировки и пролиферации лимфоцитов (Glynn, Ven, 1981).

Имеются данные, свидетельствующие о положительном влиянии солей железа на синтез антител. Так, С. М. Прегер и Л. И. Невзорова (1969) в опытах на морских свинках и кроликах, иммунизированных дифтерийным или столбнячным анатоксинами и получавших соли железа, обнаружили стимулирующий эффект от введения малых доз (5—50 мкг) этих солей (большие дозы угнетают). Стимулирующий эффект от солей железа обнаружен и другими авторами (Ю. Д. Свистун, 1969, и др.). Введение в организм животных солей железа сопровождается повышением титра комплемента, увеличением поглощения антигена перитонциальными клетками (Ю. Н. Пахомов, 1970). При введении препаратов железа облученным животным у них увеличивается число лейкоцитов, повышается их фагоцитарная активность, стимулируется антителообразование (С. М. Халифаев, 1972). Положительный эффект препаратов железа проявляется в том случае, если они вводятся в небольших (0,003—0,005 мг/кг) дозах. При введении больших доз наблюдается ингибирующее действие (Vulchanov, 1957).

Хлорное железо в дозе 60—500 мкг на одну мышь, вводимое одновременно с антигеном, стимулирует бляшкообразование в том случае, если антиген (эритроциты барана) вводится в небольшой дозе ( $5 \times 10^7$  клеток); хлорное железо стимулирует также антителообразование к Vi-антигену *S. typhi*. Эффект стимуляции иммуногенеза препаратом объясняется увеличением скорости катаболизма антигена и вместе с тем задержкой антигенного материала в фаголизосомной фракции макрофагов (М. Е. Бубашвили, 1973).

Важное значение для развития иммунных реакций имеют соли кобальта. Они стимулируют антителообразование и фагоцитоз, выработку пропердина, увеличивают титр комплемента, повышают количество  $\gamma$ -глобулиновой фракции сыворотки крови и стимулируют гемопоэз (В. М. Годун, 1961; Л. М. Алтухова, 1963; К. А. Муха-

меджанов, 1966; С. М. Прегер, Я. П. Пухова, 1967, и др.).

В опытах на крысах при сравнительной оценке влияния на иммуногенез дополнительного введения микроэлементов меди, марганца и кобальта более эффективными оказались первые два элемента (Ю. Бажора с соавт., 1974). Введение указанных элементов сопровождалось усилением плазмоцитарной реакции в лимфондовой ткани, накоплением антителообразующих клеток в селезенке, увеличением титров антител в сыворотке крови, особенно, когда они давались в латентную фазу иммуногенеза.

Имеются данные о важной роли цинка в иммуногенезе. Выявлено, что дефицит цинка в эксперименте у животных или в клинике у детей приводит к атрофии тимуса и повышению чувствительности к инфекциям (Golden et al., 1977; Fraker et al., 1977, и др.).

У детей с белково-энергетическим голоданием также обнаруживается атрофия тимуса, дефицит Zn и повышенная чувствительность к инфекциям.

У детей с дистрофией лечение с помощью высококалорийной диеты с добавлением Zn (2 мг/кг в день) приводило к увеличению объема тимуса.

Предполагается, что дефицит Zn может способствовать атрофии тимуса и повышенной подверженности инфекционным заболеваниям при голодании (Golden et al., 1977).

В опытах на мышах показано, что дефицит цинка (2,5 мг/кг против нормы 25 мг/кг) приводит к быстрой атрофии тимуса и резкому понижению функции Т-клеток, в то время как на функцию В-клеток влияет незначительно. В результате этого выработка антителообразующих клеток снижается (Fraker et al., 1977, Chandra et al., 1980, Zweckl, Fraker, 1980).

При содержании животных в течение 4 дней на рационе с добавлением цинка выработка антител восста-

навливается (Zwicl, Fraker, 1980). При добавлении в культуру лимфоцитов солей цинка ( $5 \times 10^{-5}$ — $10^{-4}$ ) они действуют как митогены, связывание цинка хелатированием приводит к подавлению бласттрансформации лимфоцитов в присутствии ФГА (Krishna et al., 1979).

Введение животным солей цинка повышает функцию тимуса, что проявляется в увеличении содержания тимозина в сыворотке крови (Dardenne et al., 1981) и стимулирует выработку антител у животных. Стимулирующие дозы цинка в опытах С. М. Прегера с соавторами (1966) составили 0,05—0,15 мкг. Введение солей цинка пожилым людям улучшает у них показатели иммунитета (Duchateau et al., 1981), а введение животным избыточного количества хлористого цинка (4,7 мг/кг) угнетает антителообразование (Mehrmofakham, Treagom, 1981).

При изучении динамики уровня микроэлементов в тканях иммунизированных кроликов были обнаружены существенные изменения в содержании железа, меди, марганца, кобальта и цинка (Ю. А. Свистун, 1969; С. М. Прегер, 1979).

В то же время необходимо отметить, что большие дозы микроэлементов могут вызвать иммунодепрессивный эффект. Так, Л. М. Алтухова (1960, 1964) получила ингибирующий эффект при трехкратном введении хлористого кобальта в дозе 0,2 мг/кг. Установлено, что иммунодепрессивная активность хлористого кобальта повышается с увеличением дозы препарата (В. В. Дергач, Л. И. Бурмакина, 1970).

В состав животных тканей в ничтожных количествах входят и такие элементы, как никель, вольфрам, молибден, селен, кремний, йод, лантан, итрий и др. Биологическая роль некоторых из них еще недостаточно изучена, но, судя по имеющимся в литературе данным, все они участвуют в осуществлении иммунных реакций, стимулируют их (Ю. А. Зимакова, 1971; М. С. Балаева,

1972; М. Н. Нурмухамедов, 1972; Т. Ф. Беренштейн, 1973). В некоторых случаях стимуляция эта весьма значительна. Так, Ghiringhelli, Pernis (1958), Pernis, Pagnetto (1962) обнаружили 30-кратное увеличение титра антител у иммунизированных животных, которым за 90 дней до иммунизации было введено по 50—100 мг кремниевой кислоты.

В опытах на собаках показано, что введение в их рацион селена выше физиологических доз оказывает выраженное стимулирующее действие на антителообразование (Sheffy, Schultz, 1979). Его дефицит вызывает подавление синтеза антител. Предполагается, что селен активирует синтез простогландинов Е и F, стимулирующих синтез антител.

Введение кроликам с пищей и водой молибдена в дозе 25—250 мг/кг стимулировало синтез антител у животных, иммунизированных *Bac. proteus*, через 8—12 мес от начала введения микроэлемента; более высокие дозы оказывали иммунодепрессивное действие (В. Г. Девятка с соавт., 1971).

В медицинской практике для лечения некоторых психических заболеваний широко применяются соли лития. Выявлено, что они не влияют на число Т- и В-лимфоцитов, не стимулируют ответ лимфоцитов на митогены и продукцию ими фактора, угнетающего миграцию макрофагов (Fernandes, Fox, 1980).

Таким образом, участие минеральных элементов в механизмах формирования иммунных реакций несомненно, но основным условием для получения эффекта стимуляции является, видимо, применение небольших доз препаратов.

Значительный интерес представляет исследование по изучению влияния на искусственные и естественные факторы иммунитета комплексных соединений микроэлементов с биологически активными веществами (витамины, аминокислоты), ибо, как отмечалось выше, в комп-

лексе в несколько сот раз увеличивается биологическая активность элементов и лиганды. Нами (А. И. Николаев, Х. Р. Мухамеджанов, С. М. Халифаев, 1965; А. И. Николаев, С. М. Халифаев, Х. Р. Мухамеджанов, 1966; А. И. Николаев, Х. Р. Мухамеджанов, 1967) изучено влияние комплексных соединений микроэлементов (Со, Си, Мп, Fe), синтезированных профессором М. А. Азизовым. Указанные соединения стимулируют процессы синтеза нуклеиновых кислот, белков, кроветворение, регенерацию различных тканей при их повреждениях у необлученных и облученных животных; они повышают выживаемость облученных животных и эффективны при лечении общих лучевых осложнений у больных, подвергающихся телегамматерапии (А. И. Николаев, 1964). Поскольку исследования по изучению влияния комплексных соединений микроэлементов на иммуногенез осуществляются пока что преимущественно нашим коллективом, то мы сочли целесообразным осветить их более детально. Опыты проводились не только на иммунизированных животных, но и на животных, которых иммунизировали на фоне антибиотикотерапии (иммунодепрессии). Последние исследования представляют важное практическое значение в связи с широким использованием антибиотиков в лечебной практике и выраженным иммунодепрессивным их свойством.

В опыте по изучению влияния комплексных соединений на естественные и искусственные факторы иммунитета у кроликов, иммунизированных гретой брюшнотифозной вакциной (штамм ТУ-4446), нами исследованы: коамид (кобальт с амидом никотиновой кислоты), Со-30 (кобальт с метионином), феррамид (железо с амидом никотиновой кислоты), марганец-глутамид (марганец с глутаминовой кислотой), медь-глутамид (медь с глутаминовой кислотой) и цинк-глутамид (цинк с глутаминовой кислотой).

Опыты проводились на животных, сыворотка которых не агглютинировала используемые нами антитела. Иммунизация проводилась четырехкратно в нарастающих дозах (от 250 млн. до 2 млрд. микробных тел в 1 мл) с интервалами в 5 дней. Одновременно с первой иммунизацией вводились подкожно испытуемые микроэлементы. Через 7 и 30 дней после окончания цикла иммунизации были исследованы сыворотки каждой группы кроликов на наличие О-, Н- и Vi-антител.

Выявлено, что наиболее высокие титры О- и Н-антител получены у иммунизированных кроликов, получавших феррамид-1 и марганец-глутамид. Средние титры О-агглютининов в сыворотке кроликов, получавших феррамид и марганец-глутамид, были в 6,8 и 4,8 раза, а титры Н-агглютининов — в 2,2 и 3,2 раза выше, чем таковые контрольных животных.

Другие испытываемые препараты, за исключением медь-глутамида, дали примерно одинаковое увеличение титров О- и Н-антител (1,5 и 2,5 раза). Что касается Vi-антител, то они в сыворотках кроликов не выявлялись или выявлялись в очень низких титрах.

Динамика изменения содержания антител показала, что количество О- и Н-агглютининов в сыворотках, взятых через 7 дней после иммунизации, достигает наиболее высокого уровня у животных всех исследуемых групп, получивших комплексное соединение микроэлементов, по сравнению с контролем. В сыворотках, взятых для исследования через 30 дней после иммунизации, резко снизился уровень антител, однако он оказался значительно выше, чем у животных контрольной группы. Наиболее высокого уровня титры О-антител достигли через 7 дней после иммунизации в группе иммунизированных животных, получавших марганец-глутамид и феррамид, а у животных, получавших препараты коамида и Со-30, они не отличались друг от друга.

При исследовании иммунной сыворотки через 30

дней после иммунизации у всех животных отмечается резкое снижение до одинакового уровня О-агглютининов, за исключением животных, получавших Со-30. Титры Н-агглютининов у иммунизированных кроликов, получавших марганец-глутамид и феррамид, достигают высокого уровня через 7 дней после иммунизации, через 30 дней наблюдается равномерное снижение титров Н-антител.

Препараты одновременно стимулировали и естественные факторы иммунитета (фагоцитоз и комплементарную активность сыворотки крови).

Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что все изученные соединения микроэлементов оказывают благотворное влияние на синтез антител у кроликов, иммунизированных брюшнотифозной вакциной. Наибольшим стимулирующим эффектом на продукцию антител обладают марганец-глутамид и феррамид.

В дальнейшем коамид, Со-30 и витамин В<sub>12</sub> были испытаны нами на способность стимулировать естественные и искусственные факторы иммунитета у кроликов, облученных рентгеновскими лучами в дозе 500 Р.

Известно, что облучение резко подавляет естественные и искусственные факторы иммунитета, а поэтому изыскание средств, стимулирующих иммуногенез при лучевой болезни, является одним из актуальных направлений в иммунологии и радиобиологии.

Иммунизацию животных осуществляли путем однократной подкожной инъекции гретой взвеси золотистого стафилококка в количестве 1 млрд. микробных тел в 1 мл через 6 ч после облучения. Комплексные соединения микроэлементов вводили в течение 5 дней по 20 мг/кг. Титр антител определяли на 7-й день после иммунизации.

Выявлено, что титр агглютининов подопытных кроликов, получавших коамид, составил в среднем 1 : 70, Со-30—1 : 130, витамина В<sub>12</sub>—1 : 65, тогда как в кон-

трольной группе животных, получавших физиологический раствор, он был равен 1 : 31, в то время как естественные факторы иммунитета препараты стимулировали незначительно. Это, видимо, объясняется тем, что сама иммунизация облученных кроликов значительно стимулировала фагоцитоз и образование комплемента.

Таким образом, в опытах на кроликах установлено, что комплексные соединения микроэлементов значительно стимулируют синтез противобактериальных антител у необлученных и облученных животных. Одновременно происходит стимуляция и естественных факторов иммунитета. Аналогичные данные получены нами на необлученных и облученных (в дозе 600 Р) крысах.

Кроме того, в нашей лаборатории (Э. Казаков, 1975) в опытах на крысах проведены исследования по изучению влияния различных доз (3 мг/кг, 1,5 мг/кг и 0,5 мг/кг) коамида и Со-30 (препараты разрешены для клинического использования) на число антителообразующих клеток и титр гемагглютининов в возрастном аспекте (1, 2, 3, 6, 12, 18 и 24 мес). Препараты вводили животным в течение месяца. Иммунизацию осуществляли на 31-е сутки эритроцитами барана. Исследования осуществляли на 5-й день после иммунизации. Актуальность данных исследований заключается в том, что в молодом возрасте механизм иммуногенеза недостаточно сформирован, а в старческом — угнетен.

Выявлено, что коамид в дозе 3 мг/кг не оказывает существенного влияния на число естественных антителообразующих клеток селезенки, тогда как Со-30 в указанной дозе заметно снижает их количество. Снижение числа антителообразующих клеток в селезенке животных и титра гемагглютининов отмечено нами и в опытах с иммунизацией крыс.

Иммунодепрессивный эффект можно, видимо, объяснить действием микроэлементов на организм, а имен-

но — большие дозы угнетают, а малые стимулируют обмен веществ в организме (А. И. Венчиков, 1962).

Иные данные получены нами при испытании меньших доз комплексных соединений кобальта. Так, введение животным коамида и Со-35 в дозе 1,5 мг/кг в течение 30 дней не вызывало существенных изменений числа антителообразующих клеток в селезенке. При введении в организм подопытных животных коамида и Со-35 в дозе 0,5 мг/кг мы наблюдали фазность действия препаратов на число антителообразующих клеток. Так, на 10-й день введения наблюдалось некоторое уменьшение числа иммунокомпетентных клеток, на 20-й день число их увеличивалось в два раза, на 30-й — в 2,8 раза. Эта доза коамида и Со-30 в дальнейшем была испытана нами на животных различных возрастных групп. Вначале мы изучили влияние препаратов на число естественных антителообразующих клеток селезенки подопытных крыс. Выявлено, что коамид и Со-30 во всех возрастных группах достоверно увеличивает массу селезенки, относительное (на  $10^{-7}$ ) и абсолютное число иммунокомпетентных клеток в органе (в 1,5—4 раза), особенно у животных старшего возраста.

Исследования по изучению влияния изучаемых препаратов на иммуногенез в опытах с антигенной стимуляцией (иммунизация крыс эритроцитами барана) показали, что препараты во всех возрастных группах, по сравнению с контролем, увеличивают число антителообразующих клеток в селезенке крыс и титр гемагглютининов в 4—6 раз.

Наиболее выраженный эффект наблюдался в группе молодых и старых крыс, то есть в возрастных группах, в которых в одних случаях механизмы иммуногенеза еще недостаточно сформированы, а в других — значительно снижены.

Полученные результаты позволили нам рекомендовать комплексные соединения микроэлементов для сти-

муляции процессов иммуногенеза в гериатрической практике.

При изучении механизма действия комплексных соединений кобальта на иммуногенез старых крыс обращено внимание на развитие у них аутоиммунных процессов, снижение интенсивности окислительного фосфорилирования в митохондриях печени и напряжение кислорода в ней. Введение старым крысам комплексных соединений кобальта наряду со стимуляцией иммуногенеза в 2—3 раза снижает титр аутоантител к печени и почкам (аутоантитела у отдельных животных выявляются в 3-месячном возрасте), увеличивает напряжение кислорода в печени и повышает интенсивность окислительного фосфорилирования в митохондриях органа. Эти данные позволяют предположить, что применение комплексных соединений микроэлементов позволит в значительной степени активизировать обмен веществ в старческом возрасте и тем самым противодействовать процессу преждевременного старения организма.

Выше было отмечено, что широко используемые в практической медицине антибиотики в значительной степени снижают естественные и искусственные факторы иммунитета, что отрицательно сказывается на эффективности антибиотикотерапии инфекционных заболеваний (рецидивы, переход в хронические формы, присоединение вторичной инфекции и т. п.). В связи с этим приобретают большую актуальность исследования по изысканию средств, стимулирующих факторы иммунитета. Исследования в этом направлении пока что очень немногочисленны.

Нами (И. К. Мусабаев, А. И. Николаев, М. Н. Назармухамедова, 1973; А. И. Николаев, М. Н. Назармухамедова, М. И. Розгон, 1973) изучено влияние комплексного соединения кобальта с метионином (Со-30) на число антителообразующих клеток в селезенке и титр геммагглютининов белых мышей, иммунизированных эри-

троцитами барана и получавших антибиотики. Животные получали антибиотики (окситетрациклин по 1000 ЕД, стрептомицин по 2000 ЕД) внутримышечно в течение 4 дней. Через 1 ч после последней инъекции мышей иммунизировали путем однократного введения в хвостовую вену 0,2 мл 30% взвеси эритроцитов барана и одновременно с иммунизацией им вводили Со-30 по 0,5 мг в 0,2 мл физиологического раствора в течение 4 дней. Контролем служили только иммунизированные животные и иммунизированные животные, получавшие антибиотики (вместо препаратов вводили физиологический раствор).

Результаты изучения влияния Со-30 на массу селезенки, количество антителообразующих клеток и титр гемагглютининов у иммунизированных животных при антибиотикотерапии приведены в табл. 8.

Как видно из данных табл. 8, у животных, получавших окситетрациклин и Со-30, через 4 дня после иммунизации отмечалось увеличение массы селезенки, числа живых ядерных клеток, числа антителообразующих клеток на  $10^6$  живых ядерных и антителообразующих клеток на всю селезенку. У животных, получавших стрептомицин и Со-30, число живых ядерных клеток составило  $91,3 \pm 8,4$  млн. против  $61 \pm 1,5$  млн. в контроле, число антителообразующих клеток на  $10^6$  живых ядерных в среднем составило  $745,7 \pm 67,1$  млн. против  $454 \pm 53,6$  млн. Отмечено значительное увеличение числа антителообразующих клеток на всю селезенку.

Титр гемагглютининов у животных, получавших окситетрациклин и Со-30, составил  $486 \pm 91,4$  (контроль  $163 \pm 43$ ), а у животных, получавших стрептомицин и Со-30, —  $511 \pm 56$  (контроль  $236 \pm 59$ ). В последующие сроки исследования (5, 6, 10, 15 дней) наблюдалось также положительное действие Со-30 на изучаемые показатели.

Следовательно, результаты проведенных опытов сви-

Таблица 8

Влияние Со-30 на массу селезенки, количество ядерных и антителообразующих клеток в селезенке и титр гематоглининов у иммунизированных животных при антибиотикотерапии

| День после<br>иммунизации | Группа<br>животных  | Число живот-<br>ных | Масса селе-<br>зенки (в мг) | Число жи-<br>вых ядер-<br>ных клеток<br>(в млн.) | Число антителообразу-<br>ющих клеток (в млн.) |                       | Титр гематогли-<br>нинов |
|---------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                           |                     |                     |                             |                                                  | на $10^3$ жи-<br>вых ядер-<br>ных             | на всю се-<br>лезенку |                          |
| 4-й                       | Контроль-<br>ная I  | 10                  | 95 ± 14                     | 43,3 ± 6,5                                       | 406,3 ± 21                                    | 16660 ± 2791          | 1 : 163 ± 43,6           |
|                           | Опытная I           | 10                  | 210 ± 29,2                  | 144 ± 26,7                                       | 611 ± 52                                      | 82926 ± 13900         | 1 : 286 ± 91,4           |
|                           | Контроль-<br>ная II | 10                  | 209 ± 12,4                  | 61 ± 1,5                                         | 454 ± 53,6                                    | 26790 ± 2460          | 1 : 236 ± 59             |
|                           | Опытная II          | 24                  | 181 ± 6,8                   | 91,3 ± 8,4                                       | 745,7 ± 67,1                                  | 86394 ± 16100         | 1 : 511 ± 56             |
| 5-й                       | Контроль-<br>ная I  | 9                   | 80 ± 8                      | 33 ± 5,5                                         | 297 ± 23,9                                    | 10731 ± 2788          | 1 : 384 ± 96,5           |
|                           | Опытная I           | 10                  | 135 ± 16                    | 88 ± 14,3                                        | 515 ± 53                                      | 41912 ± 6293          | 1 : 825 ± 119            |
|                           | Контроль-<br>ная II | 22                  | 203 ± 8,4                   | 49,5 ± 10,1                                      | 485 ± 8,1                                     | 25535 ± 1865          | 1 : 498 ± 42             |
|                           | Опытная II          | 20                  | 254 ± 8,3                   | 85,8 ± 7,9                                       | 874,4 ± 112,5                                 | 45018 ± 6100          | 1 : 784 ± 69             |
| 6-й                       | Контроль-<br>ная I  | 10                  | 117 ± 17                    | 53,2 ± 2,8                                       | 174 ± 17                                      | 10729 ± 2984          | 1 : 512 ± 118            |
|                           | Опытная I           | 10                  | 123 ± 11,3                  | 74 ± 4,6                                         | 410 ± 58,3                                    | 29065 ± 3107          | 1 : 973 ± 134            |
|                           | Контроль-<br>ная II | 26                  | 147 ± 5,1                   | 63,8 ± 3,3                                       | 163 ± 9,5                                     | 28096 ± 790           | 1 : 592 ± 96             |
|                           | Опытная II          | 22                  | 148 ± 6,6                   | 56,6 ± 3,7                                       | 398 ± 67                                      | 34355 ± 2200          | 1 : 1024 ± 103           |

Продолжение таблицы 8

| День после<br>иммунизации | Группа<br>животных  | Число живот-<br>ных | Масса селе-<br>зенки (в мг) | Число жи-<br>вых ядер-<br>ных клеток<br>(в млн.) | Число антигелообразу-<br>ющих клеток (в млн.) |                       | Титр гематогло-<br>бинов |
|---------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                           |                     |                     |                             |                                                  | на 10 <sup>6</sup> жи-<br>вых ядер-<br>ных    | на всю се-<br>лезенку |                          |
| 10-й                      | Контроль-<br>ная I  | 10                  | 118±9                       | 68±3,8                                           | 108±7,5                                       | 7572±896              | 1:666±97                 |
|                           | Опытная I           | 10                  | 131±9,2                     | 90±10,7                                          | 175±19,3                                      | 14924±1388            | 1:1434±201,3             |
|                           | Контроль-<br>ная II | 22                  | 117±11,2                    | 52,4±17,1                                        | 92,6±7,1                                      | 4109±328              | 1:958±83                 |
|                           | Опытная II          | 22                  | 106±3,6                     | 79,7±16                                          | 135,7±15                                      | 6616±316              | 1:1548±172               |
| 15-й                      | Контроль-<br>ная I  | 10                  | 127±13                      | 82±4,2                                           | 106±8,1                                       | 2536±644              | 1:1024±177               |
|                           | Опытная I           | 10                  | 145±13,2                    | 97±3,9                                           | 135±13                                        | 12853±2595            | 1:2048±353               |
|                           | Контроль-<br>ная II | 26                  | 134,6±8,3                   | 65,1±7,6                                         | 49±5,7                                        | 3018±184,3            | 1:2442±324               |
|                           | Опытная II          | 24                  | 148,5±9                     | 78,6±5,1                                         | 52,4±5,4                                      | 3309±430              | 1:2774±298               |

детельствуют о том, что Со-30 защищает лимфондную ткань при антибиогикотерапии и ведет к восстановлению способности антителообразующих клеток к пролиферации и тем самым оказывает стимулирующее действие на иммуногенез.

Аналогичные данные получены (А. И. Николаев, М. Н. Назармухамедова, 1977) в опытах на мышах, получавших ежедневно в течение 4 дней окситетрациклин или мономицин по 1000 мкг внутримышечно, а затем одновременно с иммунизацией их эритроцитами барана (0,2 мл 30% взвеси) им вводили коамид (по 0,5 мг в 0,2 мл физиологического раствора хлорида натрия подкожно в течение 5 дней). В качестве контроля служили животные, которым коамид не вводили. Выявлено, что у мышей, получавших окситетрациклин и коамид, а также мономицин и коамид, через 4 дня после иммунизации отмечалось увеличение массы селезенки соответственно в 1,7 и 3,6 раза, числа живых ядерных клеток — в 2,3 и в 2,9 раза, числа антителообразующих клеток на  $10^6$  живых ядерных — в 1,4 и 3,5 раза, числа антителообразующих клеток на всю селезенку — в 3,4 и 11 раз и нарастание титра гемагглютининов — в 2,6 и 4,3 раза по сравнению с контролем. В последующие сроки исследования (5, 6, 10, 15 дней) наблюдалось также положительное действие коамида на изучаемые показатели.

Р. А. Рашидова и М. И. Розгон (1978), изучая в эксперименте на мышах влияние коамида на иммуногенез при левомицетинотерапии, выявили, что левомицетин в дозе 1 г/кг, вводимой перорально, оказывает выраженное иммунодепрессивное действие. Число антителообразующих клеток в селезенке (на 4-й день после иммунизации) животных, иммунизированных эритроцитами барана, уменьшается до  $21 \pm 2$  на  $10^6$  карпоцитов (в контроле  $1352 \pm 153$ ), а титр гемагглютининов — до  $1:52 \pm 17$  (в контроле —  $1:1316 \pm 58$ ), коамид в дозе

0,5 мг/кг в значительной степени снижает иммунодепрессивное действие антибиотика. Так, число антителообразующих клеток в селезенке мышей, получавших антибиотик и коамид, по сравнению с животными, которым вводили только антибиотик, увеличилось более чем в 36 раз, а число таких клеток на  $10^6$  кардиоцитов — в 40 раз. Титр гуморальных антител также стал выше в 17,5 раза. При сравнении с контролем (только иммунизированные животные) число антителообразующих клеток в селезенке различалось несущественно, но число антителообразующих клеток на  $10^6$  и титр гемагглютининов не достигали контрольных величин.

У животных, получавших только коамид, число антителообразующих клеток в селезенке было достоверно больше, чем в контроле (мыши, иммунизированные эритроцитами барана), а относительное количество (на  $10^6$  кардиоцитов) таких клеток ( $1525 \pm 72$ ) значительно превышало контрольную величину ( $1352 \pm 153$ ).

В результате изучения влияния коамида на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных вирусным гепатитом выявлено, что препарат нормализует число Т-лимфоцитов (у больных число их снижено) и их функцию, а также стимулирует образование антител (И. И. Шапунова, Г. В. Суворова, 1981).

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования указанных соединений микроэлементов к комплексной терапии инфекционных заболеваний.

Положительное влияние на иммуногенез исследуемых препаратов объясняется, вероятно, стимуляцией обмена веществ у животных и, как следствие этого, процессов дифференцировки стволовых клеток в иммунокомпетентные, ибо препараты увеличивают не только титр гемагглютининов, но и число антителопродуцирующих клеток в селезенке.

При изучении механизма действия комплексных пре-

паратов микроэлементов на иммуногенез установлено, что они стимулируют включаемость  $C^{14}$ -глицина в глобулины сыворотки крови и антител, что является показателем более интенсивного синтеза неиммунных и иммунных глобулинов. Эта стимуляция отмечена нами и у крыс, облученных рентгеновскими лучами в дозе 600 Р. Эти данные приведены в табл. 9.

У крыс, иммунизированных через 5 суток после облучения, антитела не обнаруживаются. Эти данные не противоречат литературным, ибо у облученных животных, иммунизированных через 6 и более часов после облучения, индуктивная фаза антителообразования значительно удлиняется, антитела обнаруживаются в низком титре.

Следовательно, метод радиоактивной индикации позволяет более точно, по сравнению с определением антител, уловить отрицательное влияние облучения на иммуногенез по снижению радиоактивности гамма-глобулина и, особенно, антител.

Все исследуемые препараты стимулируют образование антител и включение радиоактивной аминокислоты в гамма-глобулин и антитела иммунизированных крыс. При этом витамин  $B_{12}$ , как и в опытах на кроликах, значительного влияния на титр антител не оказывает. В то же время в данных исследованиях отмечено его стимулирующее действие на включение радиоактивного глицина во фракцию антител сыворотки необлученных животных, что свидетельствует о некоторой активации синтеза антител.

Испытуемые соединения (за исключением  $B_{12}$ ) стимулируют также включение радиоактивной метки в неспецифический гамма-глобулин и антитела крыс, иммунизированных за двое суток до облучения; статистически достоверное повышение титра антител выявлено у животных, получавших Со-30 и медь-глутамид. Последние два препарата в большей степени, по сравнению

Таблица 9

Влияние комплексных соединений микроэлементов на включение  $\text{C}^{14}$ -глицина в гамма-глобулин и антитела сыворотки иммунизированных и облученных крыс ( $\text{C}^{14}$ -глицин вводился по 1 мКи на 1 г массы)

| Группы животных                                                                                 | Число крыс | Включаемость $\text{C}^{14}$ -глицина (на 10 мг белка) в |     |                |     | Титр антител |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------|-----|----------------|-----|--------------|-----|
|                                                                                                 |            | гамма-глобулин                                           |     | антитела       |     | M $\pm$ m    | %   |
|                                                                                                 |            | имп/мин                                                  | %   | имп/мин        | %   |              |     |
| Крысы, иммунизированные за 2 дня до облучения и получавшие витамин $\text{B}_{12}$              | 6          | 1305 $\pm$ 62                                            | 108 | 2219 $\pm$ 58  | 126 | 70 $\pm$ 18  | 140 |
| Крысы, иммунизированные за 2 дня до облучения и получавшие $\text{Co-30}$                       | 7          | 1623 $\pm$ 113                                           | 132 | 3294 $\pm$ 98  | 187 | 97 $\pm$ 17  | 194 |
| Крысы, иммунизированные за 2 дня до облучения и получавшие медь-глютамид                        | 6          | 156 $\pm$ 103                                            | 130 | 3096 $\pm$ 131 | 177 | 103 $\pm$ 19 | 206 |
| Крысы, иммунизированные за 2 дня до облучения и получавшие феррамид II                          | 7          | 1534 $\pm$ 107                                           | 127 | 2824 $\pm$ 79  | 160 | 80 $\pm$ 18  | 160 |
| Крысы, иммунизированные за 2 дня до облучения и получавшие физиологический раствор (контроль I) | 6          | 1203 $\pm$ 39                                            | 100 | 1760 $\pm$ 36  | 100 | 50 $\pm$ 5   | 100 |
| Крысы только облученные (контроль II)                                                           | 6          | 1006 $\pm$ 16                                            | 83  | —              | —   | —            | —   |
| Крысы только иммунизированные (контроль III)                                                    | 6          | 1578 $\pm$ 31                                            | 131 | 2260 $\pm$ 64  | 128 | 80 $\pm$ 18  | 160 |
| «Нормальные» крысы (контроль IV)                                                                | 6          | 1100 $\pm$ 22                                            | 91  | —              | —   | —            | —   |

с другими, стимулировали и включаемость метки в неспецифический гамма-глобулин и антитела подопытных животных. В то же время препарат Со-30 не оказывал существенного влияния на образование неспецифического глобулина и антител у крыс, которым антиген вводили через 5 сут после облучения в дозе 600 Р. Отмеченное подтверждает мнение авторов о том, что механизмы биосинтеза антител и обычных белков одни и те же. Из полученных данных можно также заключить, что препараты, стимулирующие синтез белка, нуклеиновых кислот и процессы регенерации, существенно активизируют процессы образования антител в облученном организме.

Имеются исследования о влиянии на иммуногенез купера (Р. М. Рузыбакиев с соавт., 1977). В опытах на мышцах линии BALB/c и CBA×C57BL/F<sub>1</sub> выявлено, что препарат увеличивает миграцию В-лимфоцитов из костного мозга по сравнению с контролем в 5 раз. Стимулирует синтез гемолизинов при длительном его введении до иммунизации животных эритроцитами барана (за 30 дней до иммунизации ежедневно) или после иммунизации. Введение купера за 5 и 15 дней до иммунизации не оказывает влияния на иммуногенез.

В связи с тем, что при хроническом бруцеллезе имеет место угнетение естественных и искусственных факторов иммунитета, нами (И. К. Мусабаев, М. Н. Назармухамедова, А. И. Николаев, 1980) в комплексную терапию этой патологии наряду с антибиотиками (окситетрациклин, мономицин, стрептомицин) было включено комплексное соединение кобальта (Со-30) в виде 0,1% раствора по 7 мл внутримышечно до 10 инъекций на курс лечения. Анализ результатов лечения показал, что у больных этой группы наряду с выраженным улучшением общего самочувствия оказались более высокими титры гемолизинов и гемагглютининов, отмечено также более высокое содержание в сыворотке крови комплемента и

нормализация показателей общего белка и белковых фракций сыворотки крови.

Таким образом, комплексные соединения микроэлементов стимулируют синтез антител, гамма-глобулина, усиливают фагоцитарную активность лейкоцитов; увеличивают количество последних, а также эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности исследований по изучению влияния комплексных соединений микроэлементов на естественные и искусственные факторы иммунитета. Они могут быть использованы и в клинических условиях в комплексной терапии различных заболеваний, а также для усиления эффекта вакцинации.

Испытанные нами препараты, содержащие кобальт, медь, железо и марганец, рекомендуются для включения в комплексную терапию различных инфекционных заболеваний, особенно в сочетании с антибиотиками, под влиянием которых снижаются естественные и искусственные факторы иммунитета.

### ВОЗБУЖДАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Степень выраженности иммунных реакций зависит от состояния возбуждения или депрессии системы, ответственной за осуществление той или иной реакции. Так, Benetato (1962) обнаружил, что активация фагоцитоза мигрирующими и фиксированными клетками может быть получена при раздражении ядер гипоталамуса, в результате которого в кровь выделяется вещество, стимулирующее фагоцитоз.

Основываясь на данных Benetato, можно ожидать, что активное воздействие на нервные клетки, возбуждение или торможение их может иметь последствием изменение иммунных реакций. Действительно, накоплено значительное количество фактов, свидетельствующих о возможности воздействия на иммунные реакции воз-

буждающих и седативных препаратов. Большинство из этих фактов свидетельствуют о том, что возбуждающие препараты стимулируют иммунные реакции, а седативные и снотворные средства угнетают их. При однократном введении экспериментальным животным кофеина в дозе 0,01—0,02 г/кг исследователи наблюдали стимуляцию антителогенеза, увеличение активности фагоцитоза на 48—53% через 1 ч после введения препарата (С. Ш. Сакарян, Э. Д. Степанян, 1955; Э. Я. Приедник, 1958). Многократное введение небольших доз кофеина (до 0,3 мг/кг в день) также вызывает подъем титров антитоксенов (А. Г. Ковтунович, 1957), увеличивает резистентность животных к инфекции (М. С. Брагина, 1960). Если при первичном иммунном ответе повышение уровня иммунных реакций под действием кофеина кратковременно (М. С. Брагина, 1960), то при реиммунизации кофеин (0,02 г/кг) стойко повышает титр преципитинов (В. Я. Корякин, И. А. Трынкина, 1956). Исследования тех же и ряда других авторов свидетельствуют об угнетающем действии снотворных средств, применяемых в больших дозах.

Нам не удалось найти данных о том, каковы интимные механизмы иммуностимулирующего действия кофеина и тормозящего — снотворных. По-видимому, препараты через кору головного мозга влияют на систему гипоталамус—гипофиз—надпочечники, регулирующую уровень иммунных реакций, так как выявлено, что любое возбуждение коры головного мозга повышает, например, фагоцитарную активность лейкоцитов (М. В. Троицкая, А. И. Хохлова, 1956).

Вместе с тем некоторые исследователи не только не подтверждают факта возбуждения иммунных реакций кофеином, но даже указывают на угнетающее действие его и фенамина (Б. Н. Козьмин-Соколов, 1958; И. Я. Учитель, 1961; Lang, 1958; Wilde, Naumann, 1958). Очевидно, эффект препаратов зависит в первую очередь от до-

зы, так как большие дозы возбуждающих средств после всплеска высокой активности нервных клеток могут вызвать охранительное торможение. Кроме того, замедление иммунных реакций может быть связано с накоплением в крови некоторых продуктов распада препаратов. Так, Б. Г. Аветисян, М. А. Мелкумян (1956) считают, что большие дозы фенамина (10—15 мг/кг) приводят к снижению титра гемагглютининов не вследствие угнетения иммуногенеза, а вследствие накопления в крови веществ, задерживающих агглютинацию.

Уровень иммунных реакций определяется также скоростью проведения нервных импульсов, зависящей от количества медиаторов. Блокируя гексонием вегетативные ганглии кроликов, О. А. Бабаева (1963) наблюдала угнетение иммунопатологической реактивности; стимуляция же проведения нервных импульсов путем введения ацетилхолина приводит к увеличению продукции антител у иммунизированных животных (А. П. Салей, 1960; Л. Н. Дадашева, 1962), если медиаторы вводятся в дозах, меньше 2,5 мг/кг, так как в противном случае наблюдается торможение антителогенеза (А. П. Салей, 1960).

## УГЛЕВОДЫ

Углеводы, являясь основным энергетическим источником в организме, несомненно, принимают участие и в осуществлении иммунных реакций.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что добавление в субстрат глюкозы способствует усилению фагоцитарной активности лейкоцитов (Nembauld, 1970; Oss, 1971). При этом наивысшая активность фагоцитов отмечается при концентрации в среде глюкозы 50—10 мг/мл. С уменьшением или увеличением концентрации активность фагоцитоза падает; при этом снижается способность нейтрофилов прилипать к твердой поверхности, что является одним из непременных условий фа-

гоцитоза (Oss, 1971). Считается, что снижение резистентности организма при сахарном диабете связано с описанным явлением. Проведенное ранее О. С. Шерстневой (1958) изучение зависимости фагоцитарной реакции лейкоцитов от их углеводного обмена показало, что прибавление к среде 5% глюкозы без инсулина или 1,6 ЕД инсулина без глюкозы уменьшает фагоцитоз.

Учитывая, что недостаток инсулина уменьшает проницаемость клеток по отношению к глюкозе (Б. И. Збарский, 1965), можно предположить, что при недостатке инсулина, даже в случае высокой концентрации глюкозы в среде, нейтрофилы испытывают энергетический голод, как и при недостатке глюкозы, что и угнетает их активность. В случае введения в субстрат оптимальных концентраций глюкозы (50—100 мг/100 или 0,05—0,1%) для усвоения ее достаточно, видимо, того количества инсулина, которое попадает в среду с кровью.

### ПРЕПАРАТЫ ПИРИМИДИНА

Известно, что стимуляцию лейкопоэза можно вызвать пуриновыми и пиримидиновыми основаниями (С. В. Аничков, М. Л. Беленький, 1968), а также их производными, не встречающимися в составе нуклеиновых кислот. Примером является пентоксилпроизводное кетоксил. Примером является пентоксил, метацил, супероформы урацила, а также оксиметацил, метацил, супероформы урацила, а также оксиметацил, метацил, супероформы урацила. Помимо стимуляции лейкопоэза, эти соединения положительно влияют и на другие факторы иммунитета. Пентоксил и метацил при введении перорально и парентерально в дозе 40—100 мг/кг стимулируют фагоцитарную активность лейкоцитов как в иммунизированном, так и в неиммунизированном организме. Препараты пиримидина положительно влияют на антителообразование, если вводятся на фоне иммунизации или непосредственно после нее (Д. А. Гуркова, 1961; Н. Б. Яфарова, 1972, и др.). Пентоксил, оксиметацил, супероформы урацила, а также оксиметацил, метацил, супероформы урацила.

димые крысам два раза в день по 30 мг в течение 6 дней, увеличивают протективные свойства сыворотки и выживаемость зараженных животных (Н. Б. Яфарова, 1972).

Р. И. Лифшиц (1962) обнаружил, что 3-кратное введение кроликам пентоксила по 40 мг/кг на фоне кровопотери приводит к более быстрому восстановлению общего белка; при этом отмечается уменьшение количества альбуминов и увеличение уровня  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, увеличивается и содержание гликопротеидов. Возможно, что стимулирующий эффект препаратов этого ряда связан с тем, что после превращений эти вещества участвуют в синтезе нуклеиновых кислот. Выявлено, что пентоксил стимулирует образования О-, Н-, Vi-антител у больных брюшным тифом, а также усиливает превентивные свойства сыворотки крови (М. М. Куликов, 1970).

В опытах на мышах, зараженных кишечной палочкой или золотистым стафилококком, выявлено, что производные пиримидина — метилурацил и оксиметацил — повышали эффективность лечения левомецетином (А. Б. Бокиров, 1979). Кроме того, препараты повышали и эффективность антибиотикотерапии на фоне иммунодепрессии, вызванной преднизолоном и 6-меркаптопуринном.

### ПРОЧИЕ ВЕЩЕСТВА

Из других препаратов следует остановиться на левамизоле (декарис), который до 1971 г. в медицинской и ветеринарной практике применялся в качестве противоглистного средства, стимулирующего клеточный иммунитет.

Исследования в этом направлении впервые были проведены на мышах, иммунизированных бруцеллезной вакциной (Renoux, Renoux, 1971). Установлено, что левамизол усиливает защитный эффект животных против бруцелл, на которые он непосредственного действия не

оказывает. Препарат восстанавливает иммунный ответ на вакцину преимущественно у тех животных, у которых он был подавлен, и не оказывает влияния на нормальную иммунную систему.

К настоящему времени имеется значительное число исследований, посвященных изучению механизма влияния левамизола на иммуногенез и применению препарата в медицинской практике (Л. Н. Максимова, 1980; Н. А. Фарбер, 1980; Р. В. Петров, 1981; Symdens, 1978; Hunter et al., 1981; Schieden, 1981, и др.). Иммунологическими исследованиями выявлено, что левамизол по механизму действия на иммуногенез имеет большое сходство с гормоном тимуса — тимопоэтином. Оба препарата обладают свойством иммунорегуляторов: усиливают слабую иммунную реактивность, ослабляют сильную и не оказывают влияния на нормальную. Эта регуляция ответной иммунной реакции осуществляется путем регуляции интенсивности образования различных популяций Т-лимфоцитов (хелперы, супрессоры, киллеры) из клеток-предшественников.

Введение левамизола, так же как и гормона тимуса, тимэктомированным мышам индуцирует Т-лимфоцитарную дифференцировку. В то же время препарат не оказывает непосредственного влияния на интенсивность образования В-лимфоцитов и их функцию. Антителообразование под влиянием левамизола усиливается в результате стимуляции функции нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов (усиливает спонтанную миграцию, хемотаксис, цитотоксичность, фагоцитоз, внутриклеточное переваривание) и Т-лимфоцитов хелперов. Препарат стимулирует синтез нуклеиновых кислот и белков, повышает внутриклеточный уровень цГМФ в лимфоцитах, продукцию лимфокинов и формирование антителообразующих клеток.

В опытах на старых мышах показано, что введение левамизола в дозе 2,5 мг/кг в течение 5 мес восстанавли-

ливает нарушенную способность животных развивать выраженный иммунный ответ на Т-зависимый антиген, а также восстанавливает вспомогательную и супрессорную функции Т-лимфоцитов, что обуславливает повышение ответной реакции старых животных и на Т-независимые антигены (Morigiolo, Abe, Nomma, 1979).

В эксперименте показано, что левамизол способен усиливать защитный эффект ряда бактериальных, протозойных и органных (в том числе и противоопухолевых) вакцин, действие которых зависит преимущественно от функции Т-лимфоцитов и макрофагов.

Результаты экспериментальных исследований позволили испытывать левамизол при многих инфекционных и неинфекционных (коллагенозы, хронические заболевания легких, печени, почек, злокачественные опухоли, сахарный диабет и др.) заболеваниях с удовлетворительным лечебным эффектом.

Лечебный эффект наблюдается в тех случаях, когда имеются нарушения в соотношении Т- и В-лимфоцитов, а также популяций Т-лимфоцитов. У больных с иммунодефицитами происходит повышение клеточного иммунного ответа.

Левамизол является, видимо, первым химически простым препаратом, имитирующим гормональную регуляцию иммунной системы (Symocus, 1978).

Необходимо отметить, что многократное применение левамизола вызывает побочные реакции, некоторые из которых оказались серьезными и даже потенциально опасными для жизни (Pinals, 1978). Так, например, при лечении ревматических заболеваний различные осложнения отмечены почти у половины больных. Среди этих осложнений более серьезными являются аллергические (20%) и гематологические.

Имеются немногочисленные работы о стимулирующем влиянии на иммуногенез дибазола, полиэтиленгликоля, строфантина, коэнзима Q, меркаптоэтанолола и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большое практическое значение и важное в теоретическом плане имеют исследования по изучению влияния различных лекарственных веществ на естественные и искусственные факторы иммунитета, особенно при лечении инфекционных заболеваний антибиотиками и злокачественных опухолей противоопухолевыми препаратами. Действительно, если лечение указанных заболеваний будет сопровождаться снижением защитных свойств организма, то это уменьшит эффективность терапии и приведет к обострению инфекции или бурному и беспрепятственному размножению клеток злокачественных опухолей.

В то же время длительное применение иммунодепрессантов (большинство из них являются противоопухолевыми препаратами) при лечении аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также при пересадках органов и тканей вызывает не только угнетение факторов иммунитета, но и, в силу своего неспецифического действия, поражает различные органы и системы организма.

Механизм действия на организм алкилирующих препаратов, антиметаболитов и антибиотиков, различных по своему химическому строению, весьма различен. Преимущественное действие алкилирующих соединений заключается в обмене алкильных групп на атомы водорода органических молекул (ДНК, РНК, белков). Механизм их антирепликативного действия состоит в образовании между двумя цепями ДНК мостиков, препятствующих диспирлизации ДНК.

Цитостатики растительного происхождения (типа винкристин, колхицин, колчемид и др.) вызывают серьезные повреждения хромосом и остановку митоза в метафазе.

Антиметаболиты, обладая структурным сходством с естественными субстратами, затрудняют функционирование последних: когда антиметаболит занимает первичные или вторичные центры фермента, последние не могут реагировать с коферментом или с естественным субстратом.

Различные антибиотики весьма разнообразны по своей химической структуре, а, следовательно, и по механизму действия на организм. Основной биологический эффект одних из них — взаимодействие с ДНК, препятствующее синтезу РНК с помощью ДНК-зависимой РНК-полимеразы, других — взаимодействие с различными видами РНК, затрудняющее синтез белка.

Конечный результат действия указанных веществ на лимфондную ткань — угнетение пролиферации лимфоцитов, опустошение лимфондной ткани, снижение интенсивности синтеза антител. Аналогичный результат наблюдается и при облучении животных рентгеновскими лучами. Разница лишь в том, что восстановление лимфондной ткани у облученных животных происходит медленнее, чем при воздействии на организм, например, кортикостероидов и цитостатиков.

Если рассматривать процессы миграции и кооперации Т- и В-лимфоцитов с позиций влияния различных лекарственных препаратов на обмен веществ и энергии в клетках, то становится очевидным бесплодность поисков веществ, которые оказывали бы влияние преимущественно на интенсивность миграции лимфоцитов из костного мозга и тимуса, а также на отдельные этапы кооперации клеток в процессе иммуногенеза. Процессы миграции и кооперации лимфоцитов — это функции клеток, интенсивность которых полностью обусловлена ин-

тенсивностью взаимосвязанных обмена веществ и энергии. Тем более, что к настоящему времени установлено, что процесс кооперации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов весьма сложен. В нем принимают активное участие различные медиаторы, интенсивно синтезируемые как макрофагами, так и лимфоцитами. Только для синтеза этих веществ клеткой расходуется большое количество АТФ и исходного материала в виде аминокислот, углеводов и др.

Относительная специфичность действия иммунодепрессантов на субклеточные структуры и отдельные звенья синтеза ДНК, РНК и белка позволяет, видимо, осуществить синтез новых иммунодепрессантов с заданным действием на отдельные звенья синтеза белков, в том числе антител.

При назначении больному витаминов, микроэлементов, кортикостероидов в малых (физиологических) концентрациях, комплексных соединений микроэлементов с витаминами и др. необходимо учитывать их стимулирующее действие на иммуногенез и процессы пролиферации клеток. Эти препараты стимулируют процессы синтеза ДНК, РНК, белка, пролиферацию клеток различных органов и тканей, естественные и искусственные факторы иммунитета, поэтому применение их в комплексной терапии инфекционных заболеваний оказывает положительный лечебный эффект. В то же время назначение этих препаратов больным раком в процессе лечения цитостатиками или после него или облучением может стимулировать рост злокачественных опухолей, а включение их в комплексную терапию при пересадке органов и тканей будет сокращать срок отторжения трансплантата.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Александр С. К., Ляшенко В. А., Шаповалова С. П., Малкова И. В. Быстрое изменение динамики антителообразующих клеток под влиянием однократной инъекции различных антрациклинов. — Антибиотики, 1979, № 12, с. 928—932.

Арипов У. А., Арустамов Д. Л., Хантов Р. М. Клеточные основы иммунного ответа и иммунодепрессия. — Ташкент: Медицина УзССР, 1976.

Арипов У. А., Галактионов В. Г., Хантов Р. М. Очерки современной иммунологии. — Ташкент: Медицина УзССР, 1981, 255 с.

Ашмарин Н. П., Ключарев Л. А. Ингибиторы синтеза белка. — М.: Медицина, 1975.

Бакиров А. Б. Влияние продигозана и производных пириимидина на эффективность антибиотикотерапии экспериментальных инфекций. — Антибиотики, 1979, № 9, с. 673—678.

Белоусова А. К. Молекулярные механизмы действия алкилирующих агентов и антиметаболитов. — В кн.: Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1977, с. 61—118.

Блажеевич Н. В., Плещитый К. А., Спиричев В. Б. Показатели специфического и неспецифического иммунитета при различной обеспеченности крыс витамином Е. — Вopr. мед. химии, 1981, № 5, с. 669—672.

Брондз Б. Д., Рохлин О. В. Молекулярные и клеточные основы иммунологического распознавания. — М.: Наука, 1978.

Гаузе Г. Ф., Дудник Ю. В. Молекулярные механизмы действия противораковых антибиотиков. — Вестн. АМН СССР, 1979, № 8, с. 73—79.

Гладкова Н. Е., Утешев Б. С., Пинегин Б. В., Лебедев В. В. Влияние хлорамфеникола на антителообразование. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, № 11, с. 73—75.

Дранин Г. Н., Манько В. М., Петров Р. В., Сологуб П. Я., Шарыкина Н. И. Действие дигидробензотэфа на функционально различные субпопуляции Т-лимфоцитов. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1979, 88, № 10, с. 424—426.

Зайцевская Е. В., Бабичев В. А., Максимова Г. Ф. Исследование влияния метотрексата на уровне Т- и В-лимфоцитов. — Фармакол. и токсикол., 1977, № 3, с. 322—326.

Карасьев З. О. Исследование механизма нарушения иммуно-реактивности организма при применении антибиотиков. — Автореф. докт. дисс. Л., 1975.

Кеварков Н. Н., Шидлов Ю. П. Влияние женских половых стероидных гормонов на активность и ранние этапы становления Т- и В-лимфоцитарных систем. — Иммунология, 1980, № 6, с. 38—41.

Ковалев Н. Е. Возможности и перспективы иммуофармакологии — Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1981, № 3, с. 65—71.

Ковалев Н. Е. Левамизол как иммуностимулятор. — Химич. фарм. журнал, 1981, № 4, с. 115.

Ковалев Н. Е., Сергеев П. В. Введение в иммуофармакологию. — Казань, 1972.

Козлов В. А., Мейлихова А. Н., Цырлова И. Г. Механизм иммунодепрессивного действия тестостерона. — В кн.: Иммуносупрессия при аллотрансплантации. Ташкент: Медицина УзССР, 1977, с. 113—114.

Копопля А. И. Иммуностимулирующее действие тиамина в условиях применения аналогов пуринных оснований. — ЖМЭИ, 1976, № 11, с. 119—124.

Кулиев М. М. Динамика показателей превентивных свойств сывороток крови у больных брюшным тифом в условиях иммуно-антибиотикотерапии — ЖМЭИ, 1970, № 4, с. 105—110.

Луцко Н. Б., Васильев Н. В. Витамины и иммунитет. — Томск, 1979, 210 с.

Манько В. М., Михайлова А. А., Петров Р. В., Хантов Р. М. Контроль и регуляция иммунного ответа. — Л.: Медицина, 1981, 311 с.

Мешалова А. Н. Влияние кортизона на процесс иммуногенеза Сообщение V. Зависимость иммунологических реакций организма от дозы и времени введения стероидных гормонов. — ЖМЭИ, 1961, № 7, с. 92—97.

Мусабаев И. К., Николаев А. И., Назармухамедова М. Н. Стимуляция иммуногенеза комплексными соединениями кобальта при антибиотикотерапии. — В кн.: Теоретическая иммунология — практическому здравоохранению. Таллин, 1978, с. 362—363.

Мусабаев И. К., Назармухамедова М. Н., Николаев А. И. Клиника и иммунологические показатели при бруцеллезе. — Ташкент: Медицина УзССР, 1979.

Николаев А. И. Иммунные реакции при химиотерапии. — Ташкент: Медицина УзССР, 1962.

Николаев А. И., Махмудов О. С. Влияние антибиотиков на иммуногенез. — Мед. журнал Узбекистана, 1970, № 5, с. 12—14.

Николаев А. И., Назармухамедова М. П. Влияние коаида на иммуногенез при антибиотикотерапии. — Антибиотики, 1977, № 5, с. 460—465.

Николаев А. И., Алферова В. В., Розгон М. И., Мильман М. Ш. Влияние пенициллина на содержание антителообразующих клеток в селезенке и титр гемагглютининов у мышей, иммунизированных эритроцитами. — Антибиотики, 1967, № 8, с. 8—10.

Николаев А. И., Сафарова Н. Б., Розгон М. И. Сравнительные данные о действии гидрокортизона и облучения на иммуногенез. — ЖМЭИ, 1970, № 8, с. 64—66.

Николаев А. И., Назармухамедова М. И., Розгон М. И. Восстановление иммунитета комплексным соединением кобальта (Co-30) при стрептомицинотерапии. — ЖМЭИ, 1973, № 10, с. 69—73.

Николаев А. И., Мусабаев И. К., Назармухамедова М. И. Стимуляция иммуногенеза при антибиотикотерапии. — Антибиотики, 1973, № 5, с. 466—470.

Новикова Т. К., Кондратьева Н. А., Кондратьева Т. К., Фонтални Л. Н. К вопросу о механизме толерогенного действия циклофосфана. — В кн.: Иммунодепрессия при аллотрансплантации. Ташкент: Медицина УзССР, 1977, с. 125—126.

Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976.

Петров Р. В., Манько В. М. Иммунодепрессоры. — М.: Медицина, 1971.

Петров Р. В., Хантов Р. М., Рачков С. М. Влияние гидрокортизона на отдельные этапы иммуногенеза. — Бюлл. eksper. биол. и мед., 1975, № 11, с. 63—66.

Плецитый К. Д. Иммунитет и витамин А (обзор). — Вопросы питания, 1978, № 2, с. 39—46.

Плецитый К. Д. Роль аскорбиновой кислоты в регуляции иммунологических реакций. — Вопросы питания, 1979, № 4, с. 18—27.

Преображенская М. И. Поиск противоопухолевых препаратов среди аналогов компонентов нуклеиновых кислот. — Журнал Всесоюзного химического об-ва им. Д. И. Менделеева, 1973, т. 18, 6, с. 643—656.

Прегер С. М. Микроэлементы и иммунологическая реактивность организма. — Томск, 1979, с. 167.

Прокопенко А. Г., Конопля А. И. О влиянии тиамина на формирование иммунного ответа при токсическом поражении печени. — ЖМЭИ, 1978, № 2, с. 36—40.

Рашидова Р. А., Розгон М. К. Изучение стимуляции иммуногенеза коаиндом при левоминцинотерапии в эксперименте. — Антибиотики, 1978, № 8, с. 829—833.

Рузыбакнев Р. М., Баширов М. А., Нажмитдинов А. М. К вопросу о механизме стимулирующего влияния купира на

регенерацию костной ткани при иммунодепрессии. — Ташкент: Медицина УзССР, 1977, с. 131—133.

Сазыкини Ю. О. Антибиотики как ингибиторы биохимических процессов. — М., 1968.

Суворова Г. В., Шапунова Н. Н. Некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных вирусным гепатитом при лечении коамидом. — Мед. журнал Узбекистана, 1981, № 5, с. 22—24.

Утешев Б. С. О некоторых актуальных направлениях экспериментальной терапии аутоиммунных заболеваний. — Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1981, № 3, с. 71—81.

Утешев В. С., Бабичев В. А. Ингибиторы биосинтеза антител. — М.: 1974.

Учитель Н. Я. Макрофаги в иммунитете. — М.: Медицина, 1978.

Фаворская Ю. Н., Крымский Л. Д., Нестайко Г. В. Поверхностная структура макрофагов и лимфоцитов при их взаимодействиях в условиях антигенной стимуляции по наблюдениям в растровом электронном микроскопе. — Архив патологии, 1975, т. 25, с. 33—37.

Шапалова С. П., Александер С. Н., Ляшенко В. А., Малкова Н. В., Поваров Л. С. Иммунодепрессивное действие производных карминомидина и рубомидина. — Антибиотики, 1979, № 7, с. 521—525.

Шорин В. А., Шановалова С. П. Отбор новых ингибиторов иммуногенеза природного происхождения. — Антибиотики, 1966, т. II, № 11, с. 963—967.

Юдаев Н. А. Молекулярные механизмы гормональной регуляции. — Вестн. АМН СССР, 1979, № 8, с. 30—35.

Ярилин А. А., Полушкина Э. Ф., Филатов П. П. Дисбаланс лимфоцитарных популяций иммунодепрессантов и его вклад в подавление иммунного ответа. — В кн.: Иммуносупрессия при аллотрансплантации. Ташкент: Медицина УзССР, 1977, с. 154—157.

Bell G. I. (Eds) Theoretical immunology. — Basel, 1978.

Benner R., Van Dongen J. J., Van Oudenaren A. Corticosteroid and the humoral immune response of mice. I. Differential effect of corticosteroids upon antibody formation to sheep red blood cells in spleen and bone marrow. — Cell, Immunol., 1978, 41, N 1, p. 52—61.

Berenbaum M. C. Immunosuppressive agents: the design of selective therapeutic schedules. — Antibiot. et Chemother. (Basel), 1969, vol. 15, p. 155—176.

Bradley J., Elson C. J. Suppression of the immune response. — J. Med. Genet., 1971, vol. 8, p. 321—340.

(Сагг Уан). Карр Ян. Макрофаги. Обзор ультраструктуры и функции. — М.: Медицина, 1978.

Chandra R.K., Au B., Heresi G. Single nutrient deficiency and cell-mediated immune responses. II. Pyridoxine. *Nutr. Res.*, 1981, 1, N 1, p. 101—106.

Claman H.N. Corticosteroids and lymphoid cells. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, *vd.* 287, p. 388—392.

Dracott B.N., Smith C.E. Hydrocortisone and the antibody response in mice. II. Correlations between serum antibody and PFC in thymus, spleen, marrow and lymph nodes. — *J. Immunol.*, 1979, 38, N 2, p. 437—443.

Duchateau J., Delepresse G., Vrijens R., Collet H. Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people. — *Amer. J. Med.*, 1981, 70, N 5, p. 1001—1004.

Fancy A.S. Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. II Differential effects of in vivo hydrocortisone prednisone and dexamethasone on in vitro expression of lymphocyte function. — *Clin. and Exp. immunol.*, 1976, 24, N 1, p. 54—62.

Fournier C., Bach M., Dardenne M., Bach J. Selective action of azathioprine on T cells. *Transplant. Today*, Vol. 2. — New York — London, 1973, p. 523—526.

Fraker P.J., Haas S.M., Luecke R. W. Effect of zinc deficiency on the immune response of the young adult A/J mouse. — *L. Nutr.* 1977, 107, N 10, p. 1889—1895.

Galanaud P., Crevon M.S., Dormant J. Effect of azathioprine on in vitro antibody response. Differential effect on B cells involved in thymus-dependent and independent responses. — *Clin. and Exp. immunol.*, 1975, 22, N 1, p. 139—152.

Golden M.H.N., Jackson A.A., Golden B.E. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. — *Lancet*, 1977, N 8047, p. 1057—1059.

Hahn B.H., Mac Dermott R.P., Jacobs B. Ch., Pletscher L.S., Beale M.G. Immunosuppressive effects of low doses of glucocorticoids; effects on autologous and allogeneic mixed leukocyte reactions. — *J. Immunol.*, 1980, 124, N 6, p. 2812—2817.

Koros A.M., Axelrod A.E., Hamill E.C., South D.J. Immunoregulatory consequences of vitamin deficiencies on background plaque-forming cells in rats. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1976, 152, N 3, p. 322—326.

Kostadinov D.A., Ancheva M.N., Popov D.V. Effect of a sarcosyl containing polymer on the lymphatic tissues and immune response to sheep red blood cells. — *Biomedicine*, 1979, 81, N 4, p. 85—86.

Kumar M., Axelrod A. F. Cellular antibody synthesis in thiamin, riboflavin, biotin and folic acid — deficient rats. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1978, 157, N 3, p. 421—423.

Lustes M.I., Boorman G.A., Dean J.H., Luebke R.W.,

Lawson L.D. The effect of adult exposure to diethylstilbestrol in the mouse: alterations in immunological functions. — RES — J.Reticuloendothel. Soc., 1980, 28, N 10, p. 561—569.

Mantzouranis E., Borel V. Different effects of cortisone on the Humoral Immune Response to T-Dependent and T-independent Antigens. — Cell Immunol., 1979, 43, N 1, p. 202—208.

Marsh Y.A., Dietert R.R., Combs G. F. Influence of dietary selenium and vitamin E on the humoral immune response of the chick. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1981, N 2, p. 228—236.

Morimoto C., Abe T., Homma M. Restoration of T-cell function in aged mice with long-term administration of levamisole. — Clin. Immunol. and Immunopathol., 1979, 12, N 3, p. 316—322.

Nelson D. Macrophages and immunity. — Amsterdam, Wolth-Holland, 1969.

Robson L.S., Schwarz M.R. Vitamin B<sub>6</sub> deficiency and the lymphoid system. II Effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency in utero on the immunological competence of the offspring. — Cell Immunol., 1975, 16, N 1, p. 145—152.

Saxon A., Stevens R.H., Ramer S.J., Clements P.H. J., Fu D.T. Glucocorticoids administered in vivo inhibit human suppressor T function and diminish B lymphocyte responsiveness in vitro immunoglobulin synthesis. — J. Clin. Invest., 1978, 61, N 4, p. 922—930.

Seaman W. E., Blackman M.A., Gidhart Th.D., Roubiman Jiragr R., Loel J.M., Tatal N.  $\beta$ -estradiol reduces natural Killer cells in mice. — J. Immunol., 1978, 121, N 6, p. 2193—2198.

Sheffy B.E., Schultz R.D. Influence of vitamin E and selenium on immune response mechanisms. — Fed. Proc., 1979, 38, N 7, p. 2139—2143.

Siegel B.V., Morton J.I. Vitamin C and the immune response. — Experientia, 1977, v. 33, N 3, p. 393—395.

Sidell N., Famatiga F., Golub S.H. Augmentation of human thymocyte proliferative responses by retinoic acid. — Exp. Cell Biol., 1981, 49, N 5, p. 239—245.

Sikorska H. Immunomodulujące działanie levamisole w badaniach doświadczalnych. — Reumatologia, 1979, 17, N 3, p. 339—347.

Symoens J. Treatment of the compromised host with levamisole, a synthetic immunotherapeutic agent. — Immune Modulat. and Contr. Neoplasia Adjuvant Ther. New York, 1978, p. 1—9.

Tanaka J., Fujiwara, Torisu M. Vitamin E and immune response. I Enhancement of helper T cell activity by dietary supplementation of vitamin E in mice. — T. Immunol., 1979, 38, N 4, p. 727—734.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Введение . . . . .                                                            | 3   |
| Глава I. Клеточные и молекулярные основы антителогенеза . . . . .             | 5   |
| Клеточные основы антителогенеза . . . . .                                     | 5   |
| Молекулярные основы антителогенеза . . . . .                                  | 22  |
| Глава II. Лекарственные препараты, угнетающие синтез антител . . . . .        | 30  |
| Антибиотики . . . . .                                                         | 31  |
| Стероидные гормоны и АКТГ . . . . .                                           | 63  |
| Алкилирующие соединения . . . . .                                             | 105 |
| Глава III. Лекарственные препараты, стимулирующие синтез антител . . . . .    | 145 |
| Витаминные препараты . . . . .                                                | 145 |
| Микроэлементы и их комплексные соединения с органическими лигандами . . . . . | 184 |
| Возбуждающие средства . . . . .                                               | 208 |
| Углеводы . . . . .                                                            | 210 |
| Препараты пиримидина . . . . .                                                | 211 |
| Прочие вещества . . . . .                                                     | 212 |
| Заключение . . . . .                                                          | 215 |
| Рекомендуемая литература . . . . .                                            | 218 |

АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ НИКОЛАЕВ,  
член-корреспондент АН УзССР,  
доктор медицинских наук, профессор  
ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА ФЕДОРЕНКО,  
кандидат биологических наук

## Подавление и стимуляция иммуногенеза лекарственными препаратами

Редактор М. В. Наклескина. Худ. редактор А. Ахмеджанов. Тех.  
редактор Л. А. Жихарская. Художник Б. Хайбуллин.  
Корректор А. Мамлюкова.

ИБ № 801

Сдано в набор 08.02.84. Подписано в печать 30.05.84. Р 01692.  
Формат 70×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бумага № 1. Высокая печать. Гарнитура лите-  
ратурная. Усл. печ. л. 9,8. Усл. кр.-отт. 9,89. Учетн.-издат. л. 10,34.  
Изд. № 174-80. Тираж 1000 экз. Заказ № 205. Цена 80 к.

Издательство «Медицина» УзССР, Ташкент, 700129, Навои, 30.

Типография № 3 Ташкентского полиграфического производственного  
объединения «Матбуот» Государственного комитета УзССР по делам  
издательств, полиграфии и книжной торговли. Массив Юнус-Абад,  
квартал Г, ул. Мурадова, 1.

80 к.

