

Ор46.0
Т58
А-372173-КР

Г.М. Топурия, Л.Ю. Топурия

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»



Op 46.0
48.47

+ Op 28.08
+ Op 72.92 (ОГАУ)

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

Монография

а-342143

Оренбург

Издательский центр ОГАУ
Государственное бюджетное
учреждение культуры

«Оренбургская областная универсальная
научная библиотека им. Н.К. Крупской»

КР

ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное развитие промышленности, ядерной энергетики и сжигание огромного количества топлива привели к концу XX века к осознанию надвигающейся экологической катастрофы. В настоящее время известно около 10 млн химических соединений, примерно 70000 из которых внесены в Международный реестр как токсичные и около 1000 – особо токсичные соединения.

В результате экологического неблагополучия окружающей среды (почвы, воды, воздушного бассейна, кормов) увеличивается заболеваемость и падеж сельскохозяйственных и диких животных, снижается их продуктивность. Систематическое воздействие малых количеств токсичных веществ вызывает патологические изменения в организме животных, приводит к нарушению обмена веществ, иммунологического статуса, нейрогуморальных систем, генетической структуры и т.д. Вместе с тем возросла опасность загрязнения продукции животноводства полихлорированными бифенилами, диоксинами, антибиотиками, стильбенами, бетаагонистами, стероидными гормонами, увеличения поступления в окружающую среду токсичных веществ с выбросами промышленных предприятий (Смирнов А.М., 1997; Смирнов А.М. и др., 2001).

Авария на Чернобыльской АЭС остро поставила перед исследователями вопрос о воздействии малых и умеренных доз внешнего, внутреннего и сочетанного облучения на системы, органы человека и животных в ближайший и отдаленный периоды после воздействия.

Известно, что в развитии и исходе радиационного поражения ведущая роль принадлежит так называемым «критическим системам». Основным звеном патогенеза радиационного поражения «критических систем» является комплекс структурно-метаболических нарушений, связанных с накоплением нерепарабельных повреждений ДНК, модификаций отдельных генов, изменения прочности связи ДНК–белок, а также модификацией надмолекулярных хроматидных структур (Хансон К.П., Комар В.Е., 1985; Кузин А.М., 1986; Кудряшов Ю.Б., 1987). К числу «критических» органов относится иммунная система.

Вопросам воздействия радиации на систему иммунитета посвящено значительное количество работ. В настоящее время можно считать установленным, что иммунная система обладает высокой чувствительностью к воздействию ионизирующих излучений. Известно, что минимальные дозы радиации, вызывающие изменения иммунологических показателей, невелики и могут иметь место в реальных условиях при радиационных авариях (Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.Б., 1988; Шубик В.М., 1989; Киршин В.А., Бударков В.А., 1990; Киршин В.А., 1997). Воздействие ио-

низирующей радиации на иммунную систему сопровождается развитием ряда функциональных и морфологических изменений на клеточном и субклеточном уровнях. В свою очередь радиационное повреждение иммунной системы приводит к формированию вторичного иммунодефицита, выраженность которого зависит от величины дозы облучения (Сафонова В.А., 1999; Kutlaka R. et al., 1982).

Выявление ранних нарушений иммунитета, обусловленных действием неблагоприятных факторов среды, представляет особое значение с точки зрения разработки и осуществления комплексных мероприятий по охране здоровья животных. Учитывая повышенную опасность ряда химических веществ промышленного и сельскохозяйственного производства, ионизирующих излучений, изучение их роли в патогенезе приобретенных иммунодефицитных состояний представляется чрезвычайно важным. В результате ослабления функционирования систем, контролирующих защитные реакции организма, нарушается течение воспалительных и репаративных процессов, снижается устойчивость к инфекции и эффективность работы органов детоксикации, что в конечном итоге приводит к стойкому подавлению обмена веществ и развитию патологических изменений (Донник И.М., 1997; Петров Ю.Ф. и др., 1997; Папуниди К.Х., Шкуратова И.А., 2000). Это в первую очередь касается новорожденных телят, так как иммунная система у них отличается незрелостью и функциональной неполноценностью (Воронин Е.С. и др., 2002). В этой связи представляется перспективным назначение животным в экологически напряженных районах средств, снижающих антропогенную нагрузку на организм (Бударков В.А., 1997; Пастернак А.Д., 1999; Лысенко Н.П., 2000; Ильязов Р.Г., 2001) и улучшающих функционирование иммунной системы (Бударков В.А. и др., 1990; Кассич А.Ю. и др., 1990; Жаров А.В., 1998; Жаров А.В. и др., 2001; Жуков А.П., 1999).

1 РАДИАЦИОННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

1.1 Влияние ионизирующих излучений на иммунологическую реактивность

Иммунной системе в жизнедеятельности организма человека и животных принадлежит ведущая роль. В широком понимании иммунитет – система защитных реакций организма против факторов внешней среды (в том числе инфекционных), нарушающих функциональную целостность организма. В генетическом аспекте иммунитет рассматривают как способность организма отличать чужеродный материал от «своего», что жизненно важно. Количественное и качественное постоянство внутренней среды – гомеостаз – обеспечивается процессами саморегулирования во всех живых системах. Иммунитет – одно из проявлений гомеостаза (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1977, 1996; Коляков Я.Е., 1986; Кузнецов В.А., 1992).

Наиболее удачное определение иммунитета, соответствующее современному уровню знаний, предложил Р.В. Петров (1976, 1987): «Иммунитет – способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности». В понятие живых тел и веществ, несущих на себе признаки чужеродности генома, могут быть включены бактерии, вирусы, простейшие, гельминты, белки, клетки, ткани, измененные аутоантигены, в том числе и раковые.

По мнению Ф. Бернета (1971), основная функция иммунитета – не противои инфекционная, а противораковая защита. С точки зрения радиационной иммунологии, оба эти заключения имеют смысл, так как инфекции являются причиной гибели организма в разгар лучевой болезни, а злокачественные опухоли – в отдаленные после облучения сроки.

Основные понятия и закономерности формирования иммунной системы человека и животных изложены в монографиях У.Дж. Герберта (1974), Р.В. Петрова (1976, 1987), В.И. Говалло (1979), В.И. Покровского и др. (1979), Я.Е. Колякова (1986), А.Е. Вершигора (1989), А. Ройта (1991), М.Р. Сапина, Л.Е. Этингена (1996), Е.И. Соколова и др., (1998), В.Г. Галактионова (2000), В.Т. Долгих (2000), Р.М. Хайтова и др. (2000), Е.С. Воронина и др. (2002), Ch.A. Janeway, P. Nrauers (1994), W.E. Paul (1999).

Предметом изучения иммунологов является специфическая иммунная реактивность организма, которая находится в теснейшей взаимосвязи с неспецифическими факторами защиты. Иммуноспецифические реакции организма, такие как выработка антител, формирование гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, иммунологическая память и то-

лерантность, есть результат активной работы макрофагов, Т- и В-систем иммунитета, образованного клетками тимусного (Т) и костномозгового (В) происхождения. В-клетки у птиц проходят дифференцировку и «обучение» в бурсе Фабрициуса, у млекопитающих – в анатомически не идентифицированном аналоге этого органа. К неспецифическим факторам защиты относятся интерферон и лимфокины, непроницаемость покровов, бактерицидные субстанции тканей, гидролитические ферменты, лизоцим, система пропердина, аутофлора организма. Фагоциты и система комплемента принимают участие в двух формах реагирования: специфической и неспецифической (Петров Р.В., 1987; Хаитов Р.М. и др., 2000). Учитывая исключительную важность иммунологической защиты организма от отмирающих и мутированных клеток, при описании иммунитета в функциональном плане выделяют систему аутоиммунитета (Клемпарская Н.Н. и др., 1968; Чернушенко Е.Ф. и др., 1985).

Широкое изучение иммунологической реактивности при воздействии ионизирующей радиации начато в 50-х годах XX в. и было связано с атомной бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки, а в дальнейшем с использованием атомной энергетики в промышленности, сельском хозяйстве, научных исследованиях, медицине (Шубик В.М., 1980).

В целом иммунная система является едва ли не самой чувствительной к радиационному воздействию. Это обусловлено чрезвычайной сложностью и многокомпонентностью процессов формирования и реализации иммунного ответа. При этом основным звеном патогенеза является комплекс структурно-метаболических нарушений, связанных с накоплением нерепарабельных повреждений ДНК, модификацией отдельных генов, изменениями связей «ДНК–белок», а также модификацией надмолекулярных хроматидных структур (Кудряшов Ю.Б., 1987; Хансон К.П., Комар В.Е., 1985; Смирнов В.С. и др., 1990).

Многочисленные исследования показали, что минимальные поглощенные дозы радиации, вызывающие феноменологически значимые изменения иммунологических показателей, сравнительно невелики и составляют обычно десятые доли Зиверта и в большей своей части не превышают 1 Зв. Такие дозы наблюдались при ряде радиационных аварий (Ильин Л.А. и др., 1989; 1995; Булдаков Л.А. и др., 1990; Lushbaugh С.С., 1988).

Одним из важных эффектов облучения является нарушение функционирования иммунной системы организма, что может приводить к снижению сопротивляемости к патогенным факторам, развитию аутоиммунных нарушений и, вероятно, к увеличению числа новообразований (Москалев Ю.И., 1991).

Резистентность облученного организма может понижаться по следующим причинам: нарушение проницаемости мембран тканевых барьеров,

снижение бактерицидных свойств крови, лимфы и тканей, подавление кроветворения, лейкопения, анемия и тромбоцитопения, ослабление фагоцитарного механизма клеточной защиты, воспаление, угнетение продукции антител и другие патологические изменения в органах и тканях (Белов А.Д., Киришин В.А., 1987).

Отдельные компоненты иммунной системы существенно различаются между собой по степени радиорезистентности. Показана высокая гетерогенность в этом отношении факторов неспецифической резистентности. Минимальные дозы, при которых изменяются показатели неспецифической защиты, следующие: пропердин — 0,05; лизоцим — 0,40–0,90; бактерицидность сыворотки крови — 0,05–0,40; фагоцитарная активность лейкоцитов — 0,15–3,90; аутомикрофлора кожи — 1,5–3,0 Гр (Шубик В.Н., 1976, 1987; Мальцев В.Н., 1983; Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.В., 1988).

Существенно различаются по степени реакции на воздействие радиации и отдельные звенья иммунных реакций. Так, при изучении фагоцитоза было показано, что фаза поглощения фагоцитируемого материала радиорезистентна, в то время как фаза переваривания — радиочувствительна (Невструева М.А., Шубик В.М., Токин И.Б., 1972; Невструева М.А., Токин И.Б., Шубик В.М., 1975).

В настоящее время показано поражающее действие ионизирующих излучений (внешнего и внутреннего излучения, однократного и хронического) на центральные (тимус, костный мозг) и периферические органы системы иммунитета. По одним данным (Duplan J.F., 1974), ДЗ7 (37%-ная выживаемость) для стволовых клеток костного мозга невелика (154,8–206,4) $\times 10^{-4}$ Кл/кг. По другим (Кириллова Е.Н., 1984) — уже через одни сутки после облучения мышей СВА в дозе 4 Гр количество клеток в костном мозге уменьшается в 4 раза, затем в течение 2 недель находится на уровне 50% контрольных значений, к 21 суткам после облучения увеличивается до 70%, а к 30-м — восстанавливается до нормы. Поражение клеток тимуса еще более интенсивно: через 1 сутки после облучения число тимоцитов снижается в 10 раз. Через 14 суток увеличивается до 69% нормальных значений, но через 1 неделю вновь снижается до 21%. Через 1 месяц после облучения число тимоцитов находится в пределах нормы. Снижение содержания клеток в селезенке и лимфатических узлах в первые сутки после облучения менее выражено, чем в центральных органах иммунной системы, но к тридцатым суткам после радиационного воздействия их число составляет 70% первоначального значения. Снижение числа тимоцитов регистрируется уже при дозах порядка 0,05 Гр (Anderson P.E., Warner N.L., 1976). Около половины тимоцитов коркового слоя гибнут при облучении в дозах 0,02–0,03 Гр. Медуллярные тимоциты значительно более радиорезистентны. По некоторым данным, снижение числа лимфоцитов крови

может обнаруживаться при дозах 0,025 Гр. Эти данные указывают на высокую радиочувствительность системы иммунитета и представляют интерес как проблема воздействия на организм ионизирующего излучения в малых дозах (Шубик В.М., 1987).

Согласно экспериментальным данным, представленным Д.Е. Григоренко с соавт. (1997), уже через одни сутки после однократного воздействия гамма-лучами в дозе 4,0 Гр у мышей-самцов 3,5–4-месячного возраста в тимусе и селезенке резко уменьшается плотность распределения клеток. Общее количество клеточных элементов в тимусе уменьшается на 30%, а в селезенке – более чем в 2 раза. В тимусе полностью исчезают клетки с картинами митоза, а в селезенке количество таких клеток уменьшается в 3 раза. В то же время и в тимусе, и в селезенке резко возрастает количество деструктивно измененных и разрушенных клеток, а также макрофагов.

Примерно такая же картина наблюдается у мышей после воздействия ускоренными ионами углерода с энергией 300 МэВ/нуклон в дозе 4,0 Гр (Ерофеева Л.М. и др., 2000). При этом нарушения в тимусе обнаруживаются уже через сутки после облучения. В наибольшей степени повреждаются молодые формы лимфоцитов, резко снижается митотическая активность, увеличивается количество бластов. Отчетливые восстановительные процессы в тимусе наблюдаются с 22-х суток после облучения, что, по мнению авторов, связано с поступлением в тимус стволовых клеток костного мозга. В это время в тимусе активизируется митотическая активность клеток. Однако процесс дифференцировки Т-лимфоцитов происходит медленно, о чем свидетельствует малое содержание в тимусе зрелых (малых) лимфоцитов.

В селезенке мышей после облучения их ускоренными ионами углерода вначале резко усиливаются деструктивные процессы, уменьшается количество малых лимфоцитов во всех структурных элементах белой пульпы (периартериальных лимфоидных муфтах, лимфоидных узелках, в красной пульпе). Этот процесс наблюдается в период от 30 часов до 7 суток после облучения. В дальнейшем, особенно начиная с 15 суток после облучения, в селезенке постепенно увеличивается количество малых лимфоцитов на фоне уменьшения популяции плазматических клеток. Авторы подчеркивают, что после облучения ускоренными ионами углерода наиболее устойчивыми к воздействию оказываются центры размножения лимфоидных узелков, в которых имеются клетки с картинами митоза и молодые формы клеток. Больше других повреждаются в этих опытах периартериальные лимфоидные муфты и мантия лимфоидных узелков.

Радиационная гибель тимоцитов осуществляется с участием двух механизмов. Один из них поражает делящиеся клетки (митотическая гибель) вследствие грубых нарушений хромосом, обусловленных двойными разры-

вами нитей ДНК и приводящих к гибели клеток в митозе или к задержке их деления. Морфологически эта форма гибели проявляется в виде некроза (повреждение мембраны, набухание клетки, беспорядочное разрушение хроматина). В основе другой формы радиационной гибели лимфоцитов (интерфазной) лежит апоптоз, при котором летальный импульс исходит из ядра, и деструкция хроматина осуществляется упорядоченно при участии Ca^{2+} Mg^{2+} – зависимой эндонуклеазы (Ярилин А.А. и др., 1991). Полагают, что радиация включает естественный механизм программированной гибели тимоцитов (Уманский С.Р., 1982; Филиппович И.В. и др., 1985).

Данные о радиочувствительности различных типов клеток тимуса (Anderson R.E., Warner N.L., 1976; Sharp J.G., Watkins E.B., 1981) приведены ниже.

Тип клеток	D_0 (в скобках – D_{37}) Гр (по различным оценкам)
Пре-Т-клетки	0,7 (6,6)
Тимоциты	
кортикальные	0,5; 1,1
медуллярные	2,7; 3,5
радиорезистентные (2%)	15,0; 19,3
Дендритные клетки	1,25 (8,0)
Эпителиальные клетки	3,2 (15–20)

Из представленных данных следует, что наиболее уязвимы для действия радиации кортикальные тимоциты, которые практически полностью элиминируются уже при дозе 4 Гр, слабо повреждающей ПТЛ и медуллярные тимоциты. Гибель тимоцитов реализуется в два этапа: массовое разрушение клеток в первые сутки (в основном – интерфазная гибель) и медленная фаза преимущественно митотической гибели в течение 3–4 последующих дней (Anderson R.E., Warner N.L., 1976).

Влияние ионизирующей радиации на иммунную систему проявляется в первую очередь через радиочувствительность малых лимфоцитов. Именно лимфоциты являются теми уникальными клетками, гибель которых может наступать не только во время деления, но и непосредственно после облучения (феномен «интерфазной гибели лимфоцитов») (Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.В., 1988; Bond V.P. et al., 1988; Yamada T., Ohyama N., 1988). Исследования *ин vitro* показали, что доза 0,02 Гр летальна для 13–21% лимфоцитов человека.

Лимфопения является характерным признаком иммунодепрессии. При облучении организма дозами, превышающими 0,25–0,50 Гр, наблюдается быстрое снижение количества лимфоцитов в периферической крови, до-

стигающее максимума на 2–3 сутки, а при больших дозах – за несколько часов. В последующем наблюдается восстановление исходного уровня лимфоцитов, причем тем быстрее, чем меньше доза облучения (Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.В., 1988). Имеются данные о снижении количества циркулирующих лимфоцитов крови при хроническом облучении дозой 0,002 Гр в неделю (Захарченко М.П. и др., 1993; Berke H.L. et al., 1969; Stephani S. et al., 1964). Считается, что снижение концентрации лимфоцитов в крови и других органах не определяет тяжести лучевого поражения и не сказывается решающим образом на судьбе организма (Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.В., 1988). Однако, по мнению А.К. Гуськовой и соавт. (1988), лимфопения, наблюдаемая в течение первых 3–7 дней от момента облучения, имеет высокую диагностическую значимость.

Вся популяция лимфоцитов, состоящая из субпопуляций специализированных клеток, обладает значительной гетерогенностью по радиочувствительности: кортикальные тимоциты – 0,5–1,0 Гр; медуллярные тимоциты – 2,7–3,5; Т-клетки селезенки – 0,2; Т-клетки короткоживущие – 2,2; Т-клетки долгоживущие – 2,2; Т-лимфоциты-хелперы – 20,0; Т-лимфоциты-супрессоры – 4,0; Т-лимфоциты-киллеры – 15,0; В-лимфоциты-продуценты IgM – 1,1; В-лимфоциты-продуценты IgG – 1,5–2,0; пре-Т-клетки тимуса – 0,7 Гр. (Мальцев В.Н., 1983; Шубик В.М., 1989; Ярилин А.А., 1988; Ярилин А.А., Шарый Н.И., 1991; Sharp J.G., Watkins E.B., 1981).

Наиболее чувствительны к действию радиации Т-клетки селезенки. В-лимфоциты в целом чувствительнее, чем Т-лимфоциты, а Т-хелперы более резистентны, чем Т-супрессоры (Fauchi A.S. et al., 1978).

Радиочувствительность Т-лимфоцитов варьирует в достаточно широких пределах. Так, доза, при которой снижается хелперная активность лимфоцитов, составляет около 0,8 Гр, супрессорная активность Т-клеток сохраняется при облучении в дозах 0,1–0,25 Гр (Anderson R.E., Warner N.L., 1976). Высокой радиочувствительностью обладает часть цитотоксических лимфоцитов. Показано, что их облучение в дозе 0,1–0,25 Гр сопровождается резким снижением активности, хотя определенная ее часть сохраняется даже при облучении в дозе 15 Гр (Spellman C., Anderson R.E., 1982).

Таким образом, большая часть лимфоцитов обладает высокой чувствительностью к радиации, и эффект их гибели наблюдаются уже при воздействии ионизирующих излучений в дозах от 0,5 до 10,0 Гр внешнего облучения. Дозы внутреннего облучения такими изотопами как стронций-90 и цезий-137, вызывающие гибель клеток иммунной системы, варьируют в тех же пределах (Шубик В.М., 1987). Совершенно очевидно, что величина дозы характеризует морфологические признаки радиационного поражения, однако не менее существенным является и проявление функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Так, вследствие высокой радио-

Конец ознакомительного фрагмента

Уважаемый читатель!

Размещение полного текста данного произведения невозможно в связи с ограничениями по IV части ГК РФ.

Эту книгу Вы можете почитать в Оренбургской областной универсальной научной библиотеке им. Н.К. Крупской по адресу: г. Оренбург, ул. Советская, 20; тел. для справок: (3532) 77-92-66