

ЛИТЕРАТУРА

1. Арцин Л.И., Балаболкин И.И., Гершман Г.Б., Субботина О.А., Щербаков П.Л., Софонов А.Б. Слизистая оболочка тощей кишки при аллергии к белку злаковых // Арх. пат.— 1992.— № 6.— С.20—25.
2. Галанкин В.Н., Жиц М.З., Федотов В.К. Изменения гастродуоденальной системы при хронических неспецифических заболеваниях легких // Там же.— 1985.— № 11.— С.84—89.
3. Кононов А.В., Зиновьев А.С. Структура и патогенетическая оценка дефекта местного иммунитета слизистых оболочек при хроническом воспалении // Всесоюзный съезд патологоанатомов, 8-й: Материалы.— Тбилиси, 1989.— С.210—211.

Поступила 13.07.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-092:612.017.1

Ю.К.Новиков, Н.В.Базилевич

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ИММУННОГО ОТВЕТА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

SOME FEATURES OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF BETHA-ADRENERGIC LYMPHOCYTAL
RECEPRORS IN VARIOUS CASES OF THE IMMUNE REACTION.

Y.K.Novikov, N.V.Basilevich

S u m m a r y

Using the model of the infectional process during donor immunization with the staphylococcus anatoxine betha-2-adrenergic receptors of lymphocytes were studies with the increase of intrapulmonary c-AMP as a result of the adrenaline stimulation. The first group contained 33 donors without specific antitoxic antibodies in serum, the second one contained 5 donors with the initially increased level of the latter. During the immunization process, there was the increase of the antibodies level to 5.8 ± 0.85 MU in the first group and the hyperergic response with the antibodies level increase to 12.0 ± 3.5 MU in the second one. After 21 days, the additional incubation of lymphocytes with anatoxine (*in vitro*) did not influence on the adrenergic response level in the first group, and there was the sharp decrease of betha-2-adrenergic receptor function to 18.8% in the second one versus 54.9% in intact lymphocytes. Probably, the adrenergic blockage in conditions of bacterial hypersensibilization is similar, by its character, to the adrenergic receptors blockage during bronchial asthma.

Р е з ю м е

Изучалось состояние бета-2-адренергических рецепторов (по приросту внутрилегочного цАМФ на стимуляцию адреналином) лимфоцитов на модели инфекционного процесса при иммунизации доноров стафилококковым анатоксином. В 1-ю группу вошли лица (33 донора) с отсутствием у них в плазме специфических антитоксических антител, во 2-ю (5) — с исходно повышенным титром. В процессе иммунизации в 1-й группе наблюдался их рост до уровня $5,8 \pm 0,85$ МЕ, во 2-й — гиперергический ответ с ростом антител до $12,0 \pm 3,5$ МЕ. На 21-е сутки в 1-й группе дополнительная инкубация лимфоцитов с анатоксином (*in vitro*) не влияла на уровень адренергического ответа, во 2-й отмечено резкое падение функции бета-2-адренорецепторов до 18,8% (против 54,9% в интактных лимфоцитах). Вероятно, что адренергическая блокада в условиях бактериальной гиперсенсibilизации сходна по своему характеру с блокадой адренергических рецепторов при бронхиальной астме.

Разделение бета-адренергических структур на β_1 - и β_2 -рецепторы [8] вызвало всплеск исследовательских работ, результатом чего явилась теория бета-адренергической абнормальности [11], в основе которой лежит попытка объяснить молекулярные механизмы возникновения атопических заболеваний.

Ключевым моментом теории является показанное на модели гипериммунного состояния относительное ослабление функциональной активности β -рецепторов клеточной мембраны (лимфоциты), определяющее, как было предположено, механизмы развития атопии. Это дало ключ к осмыслению ее природы и отдельных

Изменения активности аденилатциклазной системы лимфоцитов доноров, иммунизируемых стафилококковым анатоксином

Условия инкубации	1-я группа n=28		2-я группа n=5	
	контроль	21-е сутки	до иммунизации	21-е сутки
Уровень цАМФ, $\text{pmol}/10^6$ клеток				
Базальный уровень	50,6 $\pm$ 0,7	60,2 $\pm$ 1,5	52,8 $\pm$ 1,3	31,3 $\pm$ 1,3
Инкубация с адреналином	94,3 $\pm$ 4,6	90,4 $\pm$ 3,5	87,1 $\pm$ 3,2	48,5 $\pm$ 1,5
Инкубация с анатоксином	74,5 $\pm$ 1,4	41,1 $\pm$ 0,5	35,2 $\pm$ 1,6	28,4 $\pm$ 1,9
Преинкубация с адреналином	119 $\pm$ 5,2	70,8 $\pm$ 2,7	82,4 $\pm$ 2,4	34,3 $\pm$ 2,0
Титр антистафилококковых антител, МЕ				
0		5,8 $\pm$ 0,85	3,5 $\pm$ 0,5	12,0 $\pm$ 3,5

нозологических форм, в частности бронхиальной астмы, и стимулировало стремительный рост арсенала фармакологических средств, используемых в лечении данной патологии [1,3,4].

Наши познания в этом направлении обогатились новыми представлениями.

Играющий решающую роль в индукции иммунного ответа интерлейкин-1 (ИЛ-1) реализует свое действие через рецепторы клеточной мембраны, связанные с аденилатциклазой (АЦ), циклическим 3', 5'-аденозинмонофосфатом (цАМФ) и соответствующими протеинкиназами — ПК (Munoz E. et al., 1990), а снижение синтеза ИЛ-1 сопровождается повышением внутриклеточного уровня циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), но не цАМФ [6].

Повышение внутриклеточного цАМФ под воздействием катехоламинов блокирует синтез (индуцируемый ИЛ-1) интерлейкина-2 (ИЛ-2) и тормозит вступление клеток на путь антигенстимулированной пролиферации, сам

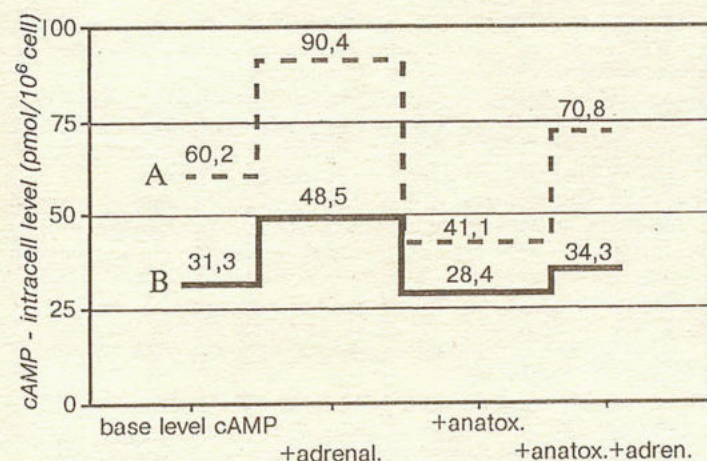


Рис. Функциональная активность аденилатциклазной системы в фазе реализации специфического иммунного ответа.

График А — динамика изменений внутриклеточного цАМФ у доноров с нормальным уровнем специфического иммунного ответа. График В — доноры с гиперергическим уровнем специфического иммунного ответа. base level — базальный уровень цАМФ лимфоцитов; +adrenal — уровень после инкубации с адреналином; +anatox. — уровень после инкубации со стафилококковым анатоксином; +anatox.+adrenal — уровень после инкубации с анатоксином и постстимуляции адреналином.

же ИЛ-2 оказывает регулирующее влияние на плотность β_2 -адренорецепторов на поверхности Т-лимфоцитов [2].

β -адренергические агонисты индуцируют увеличение β_2 -рецепторов на лимфоцитах и изменяют соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, а также число нормальных киллеров [12], блокируют активацию дыхательного взрыва полиморфноядерных лейкоцитов [13], усиливают дифференцировку В-клеток в иммуноглобулинпродуцирующие после стимуляции липополисахаридами, но не оказывают данного эффекта на ранних этапах активации В-лимфоцитов [9].

K.S. Madden et al. [11] приводят данные, по которым симпатическая денервация вызывает нарушения Т-клеточной активности, а хирургическая или фармакологическая блокада β -рецепторов иммунокомпетентных клеток или падение в плазме уровня адренергических агонистов снижает выработку антител [5,6].

Таким образом, можно утверждать — функциональная активность β -рецепторов и связанных с ними молекулярных структур изменяется в процессе реализации различных фаз иммунного ответа, что приводит к активации либо торможению тех или иных процессов в иммунокомпетентных клетках.

Очевидно, что стойкие нарушения функционального состояния β_2 -адренорецепторов иммунокомпетентных клеток могут привести к закреплению неадекватной реакции на различных этапах иммунного ответа, что хорошо показано на примере бронхиальной астмы.

Задачей данной работы явилась попытка рассмотреть в эксперименте один из возможных вариантов возникновения подобных изменений в активности β_2 -адренорецепторов периферических лимфоцитов человека.

Всего обследовано 33 донора, проходивших плановую иммунизацию анатоксином (АН) стафилококковым очищенным, адсорбированным (НИИЭМ им.Гамалея) с целью получения гипериммунной антистафилококковой плазмы и антистафилококкового гамма-глобулина.

Иммунизация проводилась трехкратно согласно действующей инструкции МЗ СССР 10-8/49, 1977 г., в условиях отделения переливания крови. Возраст доноров 22—39 лет. Исходный титр альфа-анатоксических антител — АТ (класс IgG) — от 0 до 4 МЕ.

Уровень антител в сыворотке определялся по их способности нейтрализовать литическое действие АН по отношению к эритроцитам кролика, одновременно с определением внутриклеточного уровня цАМФ (pmol/10⁶ кл.) лимфоцитов.

Уровень цАМФ в лимфоцитах определялся радиометрическим методом с использованием коммерческих наборов фирмы "Amersham". Радиометрию производили с помощью β-счетчика Reack Beta 1217 (LKB), Финляндия.

Кровь забиралась из локтевой вены в утренние часы за 1 час до первой иммунизации и на 21-е сутки после. Выделение лимфоцитов проводилось в градиенте фиколапак (1,077 г/мл) по A. Bouum et al. (1968).

Уровень цАМФ (pmol/10⁶ кл.) определяли в интактных лимфоцитах (базальный уровень), а также после их инкубации с АН — 0,1 ЕС/1 мл инкубационной среды, при t 37°C в течение 60 минут, а также с адреналином (10⁻⁶ М) 10 мин в интактных и инкубированных с АН лимфоцитах. Концентрированная плотность лимфоцитов 1—2 млн на 1 мл.

Доноры условно были разделены на две группы. В 1-ю группу включены лица с исходным отсутствием АТ (всего 28 доноров), во 2-ю лица с исходным уровнем АТ от 2,5 до 4 МЕ (5 доноров).

Результаты исследования 1-й группы до начала иммунизации составили контрольные значения (таблица, рисунок). Обращает на себя внимание тот факт, что ответ АЦ-системы лимфоцитов на воздействие гормонального и антигенного стимула уже до начала иммунизации в обеих группах различен. При одинаковых средних значениях базальных уровней цАМФ и функциональной активности β-адренорецепторов в 1-й группе наблюдается прирост цАМФ на инкубацию лимфоцитов с АН, а во 2-й — изменение уровня цАМФ имеет отрицательный характер, что, очевидно, связано с наличием специфической сенсибилизации во 2-й группе (исходный уровень АТ).

При исследовании на 21-е сутки уровень АН в 1-й группе составил 5,8±0,85 МЕ, что можно рассматривать как результат адекватного иммунного ответа.

Во 2-й группе уровень АН составил 12±3,5 МЕ, что является результатом гиперергического иммунного ответа.

Обращает на себя внимание, что базальный уровень цАМФ в 1-й группе доноров достоверно выше (p<0,01) своего значения в контроле, при этом наблюдается заметное снижение функциональной активности β-адренергических рецепторов (87% в контроле против 50% после иммунизации), а ответ на стимуляцию антигеном приобретает отрицательный характер, что имеет прямую связь со специфической иммунизацией доноров АН.

Гиперергический иммунный ответ во 2-й группе сочетается с резким падением базальных уровней цАМФ, функциональной активности β-рецепторов и ответа лимфоцитов на воздействие специфического антигенного стимула (инкубация с АН), а также, что особенно интересно, падение функциональной активности адренорецепторов становится более выраженным после дополнительной инкубации лимфоцитов с АН.

Данные изменения активности АЦ-системы в лимфоцитах доноров, гиперсенсибилизированных АН, можно

расценивать как активность, направленную на торможение гипериммунного ответа.

В ы в о д ы

1. Особенности проявления активности аденилат-циклазной системы лимфоцитов в процессе иммуногенеза отражают качественные изменения антиген-зависимых популяций иммунокомпетентных клеток в формировании специфического иммунного ответа.

2. Функциональные уровни β₂-адренорецепторов лимфоцитов контролируют пределы нормального иммунного ответа, а "бета-адренергическая блокада" в сочетании со снижением базального цАМФ лимфоцитов может носить преходящий характер, направленный на ограничение гиперергической продуктивной фазы иммунного ответа.

3. Особенности изменений активности АЦ-системы у пациентов с гипо-, гипер- и нормальной функцией иммунной системы необходимо учитывать при назначении препаратов, влияющих на уровни цАМФ иммунокомпетентных клеток.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белостоцкая О.И., Порошина Ю.А., Андросов В.Н., Ильин Н.И., Данилычева И.И. Блокада H₁-рецепторов гистамина в практической аллергологии, настоящее и будущее // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й. — М., 1992. — С.2.
2. Короткова М.Н. Иммунологические свойства препаратов тимических пептидов: действие на перитонеальные макрофаги мышей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1989. — С.22—23.
3. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Создание отечественного салбутамола — селективного бета-2-симпатомиметика // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й. — М., 1992. — С.468.
4. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Павлов В.М., Дюкарева Л.В. Новый пролонгированный β₂-агонист (X) в лечении больных бронхиальной астмой // Там же. — С.471.
5. Croiset G., Heijnen C.J., Oers J.A.W.M. van, Tilders F.J.H., Wied D. Mechanism of stress effects in immunity // Psychopharmacology. — 1990. — Vol.101, Suppl. — P.11.
6. Fulle H.-J., Endres S., Sinha B., Stoll D., Dinarello C.A., Weber P.C., Gerzer R. IL-1 B and tumor necrosis factor synthesis are differently regulated by cyclic nucleotides in human mononuclear cells // Eur. J. Pharmacol. — 1990. — Vol.183, № 3. — P.651.
7. Fuchs B.A., Cambel K.S., Munson A.E. Norepinephrine and serotonin content of the murine spleen: its relationships to lymphocyte B — adrenergic receptor density and the humoral immune response *in vivo* and *in vitro* // Cell. Immunol. — 1988. — Vol.117, № 2. — P.339—351.
8. Lands A.M., Arnold A. et al. Different of receptor systems activated sympathomimetic amines // Nature. — 1967. — Vol.214, № 4. — P.297—598.
9. Tits L.J.H. van, Michel M.C., Grosse-Wilde H., Happel M., Eigler F.-W., Soliman A., Brodde O.-E. Catecholamines increase lymphocyte B₂-adrenergic receptors, spleen-dependent process // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol.258, № 1. — Pt 1. — P.E191—E202.
10. Li Y.S., Koussi E., Revellard J.P. Differential regulation of mouse B-cell activation by B-adrenoreceptor stimulation depending on type of mitagens // Immunology. — 1990. — Vol.69, № 3. — P.367—372.
11. Madden K.S., Felten S.V., Felten D.L., Sandersen P.R., Livant Sh. Sympathetic neural modulation of the immune system. I. Depression of T cell immunity *in vivo* and *in vitro* following chemical sympathectomy // Brain, Behav. Immunol. — 1990. — Vol.3, № 1. — P.72—89.

12. Munoz E., Beutner U., Zubiaga A., Huber B. IL-1 activates two separate signal transduction pathways in T-helper type II cells // J. Immunol.— 1990.— Vol.144, № 3.— P.964—969.
13. Szentivanyi A. The beta — adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma // J. Allergy.— 1968.— Vol.42, № 4.— P.203—232.

14. Vago T., Norbiato Gg., Baldi G., Chebot E., Bertora P., Bevilacqua M. Respiratory - burst stimulants desensitize B-2 adrenoreceptors on human polymorphonuclear leukocytes // Int. J. Tissue React.— 1990.— Vol.12, № 1.— P.53—58.

Поступила 18.01.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК [616.2-06:616.152.131]-085.37

Г.А.Вахидова, Э.Ш.Мельстер, Ф.Р.Васильева, Х.А.Мухамеджанова,
А.М.Убайдуллаев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С НАЛИЧИЕМ В КРОВИ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

НИИ фтизиатрии и пульмонологии Республики Узбекистан

THE EFFICACY OF IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY
DISEASES COMPLICATED WITH THE CHLORORGANIC STUFFS PRESENCE (COS) IN BLOOD

G.I.Vakhidova, E.S.Melster, F.R.Vasilieva, H.A.Muhamedganova, A.M.Hubaidullaeva

Summary

The clinical immunological study was carried out in 342 patients with pulmonary destructive tuberculosis and chronic obstructive bronchitis complicated with the COS presence in blood. It was shown that the COS presence influenced, as a burden, on the immune state and the clinical course of the certain pathology. Use of differentiated immunocorrective therapy (T-activin and mielopid) in that contingent allows to normalize total immunological parameters and to increase the efficacy of treatment.

Резюме

Проведено клинико-иммунологическое обследование 342 больных деструктивным туберкулезом легких и хроническим обструктивным бронхитом с наличием в крови ХОС. Показано, что наличие ХОС оказывает отягощающее действие на иммунный статус и клиническое течение данной патологии. Применение дифференцированной иммунокорректирующей терапии (Т-активин и миелопид) у вышеуказанного контингента способствует нормализации основных иммунологических показателей и повышает эффективность лечения.

Одной из причин увеличения заболеваемости различными болезнями органов дыхания в настоящее время является загрязнение окружающей среды, связанное с широким применением различных химических соединений в промышленности и сельском хозяйстве [4,13,14].

Особую актуальность эта проблема имеет в региональных условиях Республики Узбекистан, в хлопководческих районах которого широко применяются пестициды [3].

Особую опасность для здоровья людей имеют так называемые "персистентные пестициды", прежде всего хлорорганические соединения (ХОС). Последние характеризуются высокой биологической активностью и способностью к кумуляции в организме [1,15].

Выявлена высокая частота заболеваний органов дыхания в структуре патологии, вызванной применением пестицидов у сельских жителей [2,9,10,12]. Известно также, что в районах применения пестицидов увеличивается заболеваемость туберкулезом, причем контакт с пестицидами вызывает у больных туберкулезом ухудшение течения процесса [7,11].

Состояние иммунной системы является одним из ранних и чувствительных показателей токсического действия пестицидов [5,6]. По данным Р.М.Рузыбакиева и соавт. [8] у 90% обследованных, прямо или косвенно контактирующих с пестицидами, выявлены изменения тех или иных иммунологических показателей: угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, дисба-