

- Environmental Protection Agency. – Washington, 1991. – 10 p.
38. Druckrey H.// Klinische Wochenschrift. – 1943. – Vol. 22. - S. 532 – 534.
39. Guide to occupational exposure values/ Compiled by ACGIH. – Cincinnati, 2003. – 158 p.
40. National primary drinking water standards. – Washington: U.S.EPA. Office of water, 2002. – 7 p. (<http://www.epa.gov/safewater>).

Резюме

ТЕОРИЯ І ПРАКТИКА ГІГІЄНИЧНОГО НОРМУВАННЯ КСЕНОБІОТИКІВ: НОВІ ІДЕЇ І СТАРІ ПРОБЛЕМИ

Штабський Б.М.

Сформульовані основні принципи гігієнічного нормування шкідливих речовин. Показані особливості реалізації цих

принципів в практиці вітчизняної і зарубіжної профілактичної токсикології.

Ключові слова: гігієнічне нормування шкідливих речовин

Summary

THE THEORY AND PRACTICE OF HYGIENIC RATIONING OF XENOBIOTICS: NEW IDEAS AND OLD PROBLEMS

Shtabsky B.M.

Main principles of hygienic rationing of harmful substances are formulated. Features of realisation of these principles in practice of domestic and foreign preventive toxicology are shown.

Keywords: hygienic rationing of harmful substances

Впервые поступила в редакцию 22.08.2010 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.917+615.916/616-092.19

ИММУННАЯ СИСТЕМА КАК МИШЕНЬ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Жминько П.Г.

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя

Ключевые слова: иммунная система химические вещества, токсичность

Стремительное развитие химической, фармацевтической, металлургической, машиностроительной промышленности, интенсивная химизация сельского хозяйства, использование большого ассортимента химических средств в быту создает угрозу глобального загрязнения внешней среды химическими веществами, среди которых встречаются соединения, представляющие как потенциальную, так и реальную опасность для здоровья населения.

Большую часть химических веществ, которые попадают во внешнюю среду и оказывают неблагоприятное воздействие на организм, составляют пестициды, широко используемые во всем мире для защиты растений от вредителей, болезней и сорняков. Ежегодно

только в странах Центральной Европы и СНГ используется около 80000 тонн пестицидов разных химических групп в пересчете на действующее вещество. Значительное количество от общего объема пестицидов составляют гербициды, фунгициды и инсектоакарициды [1].

Механизм токсического действия многих химических веществ, в том числе и пестицидов, в большей или меньшей степени изучен на основании чего базируется современная регламентация их в объектах окружающей среды, разрабатываются профилактические мероприятия направленные на предупреждение негативного влияния их на организм человека [2-6]. Однако, влияние химических веществ, в частности пестицидов, на иммунную систему, как одну из защитных

систем организма, недостаточно изучено. Учитывая важную роль иммунной системы в поддержании генетического постоянства организма и риск возникновения патологических состояний инфекционной и неинфекционной природы при нарушении функционирования иммунной системы [7], одной из важнейших проблем современной профилактической токсикологии является изучение воздействия ксенобиотиков на иммунную систему организма и разработка подходов к их гигиенической регламентации в объектах окружающей среды с позиций иммунотоксикологии.

Структура и функция иммунной системы. Иммунная система организма представляет собой совокупность всех лимфоидных органов и скоплений лимфоидных клеток. Для иммунной системы характерны 3 особенности: она генерализована по всему телу; ее клетки постоянно рециркулируют через кровотоки по всему организму; она способна вырабатывать специфические антитела, различные по своей специфичности для каждого антигена. Важнейшей функцией иммунной системы является выработка иммунитета к высокомолекулярным чужеродным субстанциям. Уничтожение клеток, которые генетически отличаются от собственных, независимо от того, чужая ли эта клетка или своего тела, но изменившаяся в генетическом отношении и есть главной задачей иммунитета [7].

Структура и функция иммунной системы весьма разнообразны и детально освещены в монографиях [7, 8]. Различают центральные (первичные) и периферические (вторичные) органы иммунитета. К центральным органам иммунитета относятся: костный мозг, вилочковая железа (тимус) и сумка Фабрициуса у птиц. К периферическим - селезенка, лимфатические узлы, миндалины, периферическая кровь.

Родоначальницей всех клеток иммунной системы является кроветворная стволовая клетка. Она генерирует лим-

фоидную стволовую клетку, которая дает начало 2 типам иммунокомпетентных клеток – Т- и В-лимфоцитам.

Развитие Т-лимфоцитов происходит в тимусе и под воздействием его гормонов (тимозина и тимопоэтина) происходит созревание Т-клеток в крови. Т-клетки (тимоциты), в свою очередь, генерируют на 3 основных типа клеток: Т-хелперы (Th), Т-супрессоры (Ts), Т-эффекторы (Te). Популяция Т-лимфоцитов составляет 55-60% от всего количества лимфоцитов периферической крови.

Второй большой популяцией лимфоцитов в периферической крови являются В-лимфоциты, составляющие 25-30%. В-лимфоциты у птиц развиваются в сумке Фабрициуса, у человека – под воздействием неизвестного фактора. Конечной клеткой в В-клеточном пути дифференцировки является плазмочит, активно синтезирующий и секретирующий антитела классов IgM, IgG и IgA.

Лимфоцит является центральной фигурой иммунной системы. Помимо функции иммунологического надзора, лимфоциты осуществляют общерегуляторную функцию, которая связана с обеспечением морфологической целостности организма за счет морфо-генетической активности [9].

Популяции лимфоцитов различаются по наличию специфических рецепторов на своей поверхности. Основным маркером Т-лимфоцитов является рецептор для эритроцитов барана. Т-лимфоциты способны трансформироваться в бласты под воздействием митогена ФГА. Каждая субпопуляция Т-лимфоцитов строго специализирована и выполняет присущую ей функцию.

Т-хелперы включают В-лимфоциты в пролиферацию и дифференцировку, играют усиливающую роль в реакциях клеточного иммунитета.

Т-супрессоры тормозят включение В-лимфоцитов в пролиферацию и дифференцировку, развитие ГЗТ, формирование цитотоксических Т-лимфоцитов.

Снижение их функции играет патогенетическую роль в формировании аутоиммунных и аллергических заболеваний. Повышение функциональной активности Тs ведет к развитию иммунодефицитных состояний, а также онкологических заболеваний.

Т-эффекторы под влиянием чужеродных антигенов формируют клон сенсибилизированных лимфоцитов – киллеров. Они отвечают за клеточные формы иммунного ответа.

Т-амплифайеры (Тa) - усилители. Они выполняют роль помощников в иммунологических реакциях клеточного типа.

Т-дифференцирующие (Тd) лимфоциты – регулируют дифференцировку стволовых клеток в миелоидном или лимфоидном направлении, а также оказывают влияние на их миграцию и пролиферацию.

В-лимфоциты на своей поверхности имеют иммуноглобулиновые детерминанты, рецепторы к Fe-фрагменту IgG и третьему компоненту комплемента (С3). Они способны трансформироваться в бласты под воздействием митогенов - Конковалина А и полисахаридов. Популяция В-лимфоцитов состоит из 2 типов клеток: В-хелперов, усиливающих функции некоторых субпопуляций Т-лимфоцитов и В-супрессоров, угнетающих как клеточный, так и гуморальный иммунитет.

Различают также нулевые клетки (0-лимфоциты) – лимфоциты, не несущие отличительных маркеров Т- и В-клеток. Они составляют 10-20% от общего количества лимфоцитов периферической крови. Эта популяция клеток не является однородной и включает в себя еще L-, К-лимфоциты и естественные киллеры (NK-клетки), которые различаются между собой по функции и антигенным маркерам.

NK-клетки осуществляют противоопухолевую защиту, лизируют и элиминируют бактериальные и вирусные антигены и вместе с К-клетками играют важную

роль в поддержании гомеостаза.

Существует незначительная часть лимфоцитов (Д-лимфоциты), несущих одновременно маркеры Т- и В-лимфоцитов. Природа и функции их окончательно не выяснены.

Важная роль в иммунном ответе отводится фагоцитирующим клеткам – тканевым макрофагам и нейтрофилам. Макрофаги принимают непосредственное участие в иммунном ответе. Антиген, обработанный макрофагом, распознается Т-хелперами. Т-хелперы посредством 2-х сигналов включают В-лимфоциты в антителогенез. Кооперация макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и их механизм взаимодействия подробно описаны Петровым Р.В. [7].

Известно, что при воздействии на организм ксенобиотиков в реакцию включаются неспецифические факторы защиты, которые возникли в филогенезе значительно раньше, чем специфическая реактивность и включаются в обезвреживание различных ксенобиотиков раньше иммунологических (специфических) факторов.

Неспецифическая реактивность организма (НРО) включает в себя механические, физические, клеточные и гуморальные факторы защиты. Механические факторы - барьерная функция кожи и слизистых оболочек. Физические факторы - кислая среда кожи и желудочного сока, бактерицидность кожи, слюны, крови. Клеточные факторы - фагоцитоз, пиноцитоз. Гуморальные факторы - естественные антитела, лизоцим, комплемент, лизины, лейкины, пропердин, интерферон и другие.

Неспецифические факторы тесно связаны с механизмом иммунного ответа. Важное значение в иммунном ответе отводится фагоцитозу и системе комплемента. Макрофаги синтезируют большое количество лизосомальных ферментов, используемых для переваривания фагоцитируемого материала и ряд других ферментов и белков, принимающих уча-

ствие в защите организма от чужеродных агентов - лизоцим, коллагеназу, эластазу, интерферон, медиатор температурной реакции пироген, факторы комплемента С2, С3, С4 и фактор В, простагландины, а также супероксидный анион и перекись водорода, обладающие бактерицидным действием.

Активация системы комплемента – это один из важных этапов эффективного механизма гуморальных и клеточных иммунных реакций. Различные фрагменты 3-го компонента комплемента (С3) оказывают избирательное действие на разные субпопуляции лимфоцитов и модулируют иммунный ответ на многих уровнях. Ряд компонентов комплемента, обладают эстеразной активностью, поэтому многие фосфорорганические соединения оказывают ингибирующее влияние на активность комплемента, что может играть существенную роль в их иммунотоксическом действии [10, 11].

В связи с выше изложенным, изучение механизма иммунотоксического действия химических веществ и оценка их безопасности без учета состояния неспецифической реактивности организма будет неполной, поскольку неспецифическая резистентность и иммунная система составляют единый механизм реактивности, включающий стереотипные и специфические реакции.

Иммунная система как мишень токсического воздействия пестицидов. В последние годы токсикология достигла значительных успехов в изучении воздействия химических веществ на иммунную систему. Сформировалось научное направление в токсикологии – иммунотоксикология, которая рассматривается как самостоятельная дисциплина, изучающая взаимодействие ксенобиотиков с иммунной системой. Среди различных химических групп пестицидов иммунотоксическое действие в наибольшей степени изучено для фосфорорганических, хлорорганических и карбаматных соединений, которые широко используются в сельском хозяйстве.

Одним из эффектов, который может быть результатом взаимодействия ксенобиотика с иммунной системой является аллергический эффект. В настоящее время отмечается значительный рост аллергических заболеваний химической этиологии. Наибольшее количество веществ, обладающих сенсibiliзирующими свойствами, найдено среди фосфор-, хлорорганических и карбаматных пестицидов. Большинство из них являются аллергенами слабой или средней силы. Аллергенность химических веществ зависит от размера молекулы гаптена, способного образовывать с белком-носителем комплексный антиген, интенсивности взаимодействия последнего с активным центром антитела или рецептором эффекторных клеток [12].

В исследованиях на разных видах животных выявлены противотканевые аутоантитела при воздействии фосфорорганических пестицидов (ФОП) – афоса, базудина, диазинона, метилмеркаптофоса, фосфамида, а также у людей профессионально контактирующих с базудином и бутифосом; хлорорганических пестицидов (ХОП) - γ -хлорциклогексана; производных мочевины – линурона и других [6]. Показано, что аутоантитела вырабатываются к тканям тех органов, которые в наибольшей степени подвергаются токсическому действию веществ – печени, почек, мозга. В результате повреждения мембран клеток и тканей могут нарушаться аутоиммунные процессы, что способствует развитию аутоиммунных заболеваний.

В настоящее время выделяют несколько механизмов индукции аутоиммунных поражений: повышение иммуногенности, вследствие повреждения организма ксенобиотиком или его метаболитами; индукция иммунного ответа перекрестных реакций к собственным макромолекулам; активация Т-хелперов, продуцирующих аутоиммунные цитокинины; окислительное повреждение клеток; инкорпорация в белок, в результате чего нарушается его функция и повыша-

ется иммуногенность; нарушение апоптоза; изменение идиотипа [13].

Многие пестициды угнетают неспецифическую реактивность и функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Малатион, циклофос, дильдрин, линдан вызывают фазные изменения факторов неспецифической защиты организма. ПХФ (полихлорфенол) – повышает НРО. Практически все вещества, за исключением малатиона, ПХФ и хлордана, угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов. Для некоторых ФОП – афоса, фозолон, циклофоса (наряду с депрессивным действием на Т-клетки) отмечается активация В-системы иммунитета [1, 14].

При воздействии хлорофоса и циклофоса (десятые и сотые доли от ЛД₅₀) изменение иммунной реактивности наступает после проявления специфических признаков интоксикации, характерных для ФОП, но сохраняется значительно дольше, чем изменения специфических показателей (активности холинэстеразы) [14, 15].

При хроническом воздействии карбаматных пестицидов на организм крыс (севина, ялана, ТМТД) угнетение естественной резистентности и иммунной реактивности организма предшествовало клиническим признакам интоксикации и отмечалось даже при их отсутствии [16, 17]. Наряду с изменениями функциональной активности иммунокомпетентных клеток при действии золоне, вофатокса, циклофоса, линурона на уровне токсических и пороговых доз выявлены структурные изменения в селезенке, тимусе, лимфоузлах [14, 18].

Иммунодепрессивное действие выявлено и у веществ, принадлежащих к другим группам пестицидов: синтетическим пиретроидам, производным феноксиуксусной кислоты и мочевины [19 - 21]. Для многих химических веществ характерно угнетение антителогенеза и повышение восприимчивости к инфекции. Нарушение формирования приобретенного

иммунитета отмечалось на фоне введения метафоса, тиофоса, хлорофоса, малатиона при иммунизации брюшнотифозной вакциной; дихлофоса – чумной, бруцеллезной и брюшнотифозной вакцинами; ДДТ – бруцеллезной; линдана – тифо-паратифозной вакциной [6].

Исследования проведенные на людях подтверждают данные полученные на экспериментальных животных. Так, у хлопкоробов была выявлена повышенная чувствительность кожи к метилмеркаптофосу, октаметилу, антио, нитратиону [22]. У рабочих, контактирующих с фосфорорганическими, хлорорганическими и карбаматными пестицидами выявлены профессиональный аллергический дерматит, экзема, бронхиальная астма [23]. В крови рабочих совхозов, школьников и детей младшего возраста, в районах, где использовался базудин, выявлены аутоантитела к тканевому антигену из печени и мозга [24], что свидетельствует о нарушении аутоиммунитета и возможного поражения указанных органов.

При хронических интоксикациях отмечалось снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, повышение функциональной активности В-лимфоцитов. Дефицит Т- и активация В-клеток сопровождалась выраженными повреждениями печени [25]. Нарушение иммунного гомеостаза у людей при действии некоторых ФОП отмечалось и при отсутствии интоксикаций, наблюдалась повышенная заболеваемость пневмонией, инфекционными болезнями [26 - 29]. Дисбаланс иммунного статуса организма людей расценивается как иммунодефицит по Т-типу. Формирование специфического иммунитета у людей, привитых брюшнотифозной вакциной на фоне влияния пестицидов, сопровождалось угнетением иммунного ответа и уровня продукции антител [30, 31]. При интоксикациях, вызванных пестицидами, у людей разного возраста выявлено существенное угнетение активности НК-клеток и уменьшение абсолютного количества их предшественников [32]. Поскольку попу-

ляция естественных киллеров является полифункциональным звеном системы иммунитета, то снижение их количества и функциональной активности может привести к супрессии как специфических, так и неспецифических показателей резистентности организма.

Механизм иммунодепрессивного действия пестицидов еще недостаточно изучен. Показано, что ФОП оказывают не прямое действие на иммунную систему, которое связано с повышением продукции кортикостероидов [33 - 35]. В механизме иммунодепрессивного действия пестицидов важное значение имеет также цитотоксический эффект на естественные киллеры (NK-клетки), фагоциты, Т- и В-лимфоциты. В результате цитотоксического действия на Т-клетки наблюдается снижение продукции интерлейкина и утеря способности Т-лимфоцитов к пролиферации [32, 36, 37]. Неисключено, что механизм иммунодефицитного состояния при действии пестицидов более сложный и затрагивает все звенья иммунной системы, в том числе межклональные отношения, регуляторные и медиаторные системы [38, 39].

Роль иммунной системы в процессах химического гомеостаза. Для сохранности гомеостаза в процессе эволюции природа создала специальную систему биохимической защиты, которой является монооксигеназная гидроксилирующая ферментная система (МОГС). Ей отводится главная роль в механизмах биохимической адаптации.

Ферменты МОГС модифицируют липофильные ксенобиотики в гидрофильные и этот процесс проходит две фазы. В первой фазе липофильные вещества поддаются структурным превращениям с образованием метаболитов. В процессе превращения метаболиты приобретают полярные группы: -ОН, -СООН, -SH, -NH₂. Во второй фазе - фазе конъюгации, происходит присоединение к указанным группам эндогенных веществ (глюкуроновой или серной кислоты, глютатиона, аминокислот). В результате об-

разуются высокополярные, хорошо растворимые в воде метаболиты [40, 41]. Равновесие между 1 и 2 фазами детоксикации и определяет токсичность ксенобиотиков [42].

Основная часть химических веществ метаболизирует в гепатоцитах с участием ферментов – оксидаз смешанной функции. Терминальной оксидазой NADPH-зависимой окислительной системы является цитохром Р-450, который существует в организме во множественных формах. Наличие указанных ферментов выявлено в различных клетках организма, в том числе и иммунокомпетентных. Однако, активность этих ферментов ниже, чем в гепатоцитах. Среди иммунокомпетентных клеток наибольшая активность МОГС наблюдается в фагоцитах [43].

Раньше считалось, что МОГС защищает организм от низкомолекулярных жирорастворимых ксенобиотиков, а иммунная система осуществляет надзор за качеством и количеством “своего”, обезвреживание и удаление из организма генетически чужеродных субстанций экзогенного и эндогенного происхождения, и прежде всего, высокомолекулярных соединений.

В настоящее время признано, что наряду с МОГС важную роль в процессах детоксикации низкомолекулярных липофильных ксенобиотиков играет иммунная система. Впервые это было показано Ковалевым И.Е. на примере фенобарбитала. Введение крысам фенобарбитала индуцирует цитохром Р-450 и деметилазную активность в печени. Предварительно ковалентно связанный фенобарбитал с альбумином теряет способность индуцировать цитохром Р-450, но индуцирует появление на поверхности лимфоцитов рецепторов, которые связывают свободный фенобарбитал [44].

Механизм иммунохимического гомеостаза обсужден в работах Ковальова И.Е и соавторов [45 - 47]. Сделан вывод, что высокорезакционные метаболиты

(эпоксиды, хиноны, свободные радикалы), которые образуются при метаболизме низкомолекулярных соединений, ковалентно связываются с белками и другими макромолекулами. Это автоматически включает иммунный механизм защиты – синтез антител, которые нейтрализуют конъюгированный антиген. Кроме того, наблюдается образование отдельных лимфоцитов, которые при помощи рецепторов связывают ксенобиотик и гибнут.

Важное значение в процессах адаптации могут играть циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). В настоящее время изучению роли ЦИК посвящено много работ, особенно в патогенезе некоторых соматических заболеваний [48-50]. Однако, значение ЦИК в токсическом действии пестицидов еще недостаточно изучено.

Показано, что в зависимости от физико-химических свойств гаптена в организме образуются растворимые ЦИК, которые легко выводятся из организма, и нерастворимые (патогенные). Нерастворимые иммунные комплексы могут взаимодействовать практически со всеми клетками крови, комплементом, рецепторами разных клеток, что может быть причиной повреждения мембран и развития аутоиммунных заболеваний [48].

На примере ряда ФОП (гетерофоса, циклофоса, этафоса, афоса, триортокрезилфосфата -ТОКФ) установлено, что при пероральном введении их в организм крыс иммунизированных эритроцитами барана токсичность ФОП повышалась, снижалась или повышалась среднее время гибели животных. Холинэргические симптомы интоксикации у иммунизированных животных отравленных ФОП наблюдались значительно раньше и были выражены в большей степени, чем у неиммунизированных. Это свидетельствует о том, что иммунизированные животные не способны реагировать на дополнительный антигенный стимул, в связи с чем и повышается токсичность ФОП [51].

Причину повышения токсичности ФОП хорошо демонстрируют опыты с этафосом (рис. 1). При пероральном введении этафоса интактным и иммунизированным крысам в дозах, соответствующих $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ установлено, что у интактных животных через 3 часа значительно ингибируется активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) эритроцитов. Через 1 сутки наблюдается постепенное ее восстановление. Во все сроки исследований отмечалось значительное повышение уровня крупнодисперсных ЦИК в сыворотке крови и функциональной активности нейтрофилов, определяемой по НСТ-тесту.

У иммунизированных животных в течение суток наблюдалось почти полное ингибирование активности АХЭ, у отдельных животных наблюдалось накопление ацетилхолина. Восстановление активности фермента наступало позже, в меньшей степени и продолжалось значительно дольше. Незначительное повышение уровня ЦИК отмечалось только через сутки, в крови преобладали среднедисперсные ЦИК. В период выраженных симптомов интоксикации функциональная активность нейтрофилов не отличалась от контроля. Это свидетельствует о том, что у иммунизированных животных не происходит образования ЦИК. В связи с этим в крови может повышаться концентрация свободного ксенобиотика, что и обуславливает более выраженный антихолинэстеразный и токсический эффекты.

У интактных животных наблюдается значительное повышение крупнодисперсных ЦИК, которые посредством фагоцитоза выводятся из организма. В связи с этим токсичность данного вещества снижается. Это позволяет заключить, что образование крупнодисперсных иммунных комплексов направлено на восстановление нарушенного гомеостаза и снижение токсичности. Этот факт был подтвержден на других пестицидах и регуляторах роста растений.

Совсем другую зависимость между уровнем ЦИК и токсическими свойствами

ми некоторых ФОП можно увидеть на примере нейротоксикантов афоса и ТОКФ при воздействии их на организм кур. Как видно из рис.2, при действии циклофоса, не вызывающего отдаленную нейротоксичность (ОНД), у кур отмечалось значительное накопление в крови крупнодисперсных ЦИК. Уровень титров аутоантител к антигенам из ткани головного мозга кур был на уровне или ниже контроля. Афос и ТОКФ (вещества которые вызывают ОНД) значительно снижали уровень ЦИК. Иммунные комплексы были представлены преимущественно мелкодисперсными (патогенными) формами. Отмечалось повышение титра аутоантител к тканевому антигену из головного мозга кур как при действии афоса, так и ТОКФ. Между уровнем патогенных иммунных комплексов и клиническими проявлениями ОНД выявлена прямая зависимость.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при воздействии нейротоксикантов афоса и ТОКФ в организме кур образуются мелкодисперсные иммунные комплексы, которые не могут быть выведены посредством фагоцитоза. Не исключено, что они фиксируются на тканях нервной системы (как основного органа мишени токсического действия), что в последствии ведет к повреждению ткани и развитию аутоиммунного процесса [52].

Таким образом, иммунная система принимает непосредственное участие в гомеостазе. В зависимости от состояния иммунной системы и ее реактивности процессы, происходящие под воздействием химических веществ, могут быть направлены как на детоксикацию, так и на формирование патологии. В связи с этим, с точки зрения профилактической токсикологии и гигиены, изучению состояния иммунной системы при действии на организм химических веществ должно уделяться особое внимание.

Подходы к гигиенической регламентации химических веществ. Несмотря на достигнутые успехи в области иммуно-

токсикологии пестицидов, эффекты выявленные при их воздействии не всегда учитываются при оценке их опасности и регламентации в объектах окружающей среды. Это связано, прежде всего, с тем, что до сих пор не существует единых подходов к оценке вредного действия ксенобиотиков на иммунную систему. Причиной тому является то, что иммунная система является многокомпонентной системой, показатели ее отличаются высокой лабильностью, большинство тестов трудоемки, сложны либо трудно воспроизводимы на лабораторных животных и в неспециализированных лабораториях. Одним из препятствий для постановки иммунологических тестов является плохая растворимость многих пестицидов в воде.

Кроме того, в некоторых случаях объективная оценка вредного действия пестицидов на иммунную систему организма затруднительна, в связи с фазными изменениями выявленных эффектов, а также с разной реакцией различных видов животных на воздействие одного и того же вещества. В связи с этим, экстраполяция полученных данных и оценка опасности неблагоприятного действия химических веществ на человека должна проводиться с осторожностью и обязательно с учетом межвидовых различий.

На основании анализа научной литературы и обобщения собственных результатов исследований предложены некоторые подходы к изучению и оценке состояния иммунной системы при действии химических веществ, разработана схема их гигиенической регламентации в объектах окружающей среды (рис.3).

При прогнозировании и оценке сенсибилизирующего и иммунотоксического действия пестицидов и агрохимикатов необходимо соблюдать принцип этапности.

Этапы гигиенической регламентации химических веществ с учетом иммунной реактивности организма:

1. На основании данных о химической

структуре и анализа литературы прогнозируют возможность аллергенного и иммунотоксического эффектов у исследуемого вещества.

2. Изучают аллергенные свойства по общепринятой схеме в токсикологии. В случае выявления сенсибилизирующего действия, оценивают выраженность аллергенного эффекта и классифицируют по степени аллергенной опасности согласно ДСанПіН 8.8.1. 002-98. Вещества 1 класса опасности не допускают к применению, 2 класса опасности - регламентируют по аллергенному эффекту, 3 и 4 класса опасности - регламентируют с учетом специфического и общетоксического действия.
3. Проводят исследования иммунотоксического и иммуномодулирующего действия в остром и субхроническом экспериментах, определяют выраженность эффекта в зависимости от дозы. Если препарат не обладает указанными эффектами, то регламентацию проводят по общепринятой схеме с учетом специфического и общетоксического действия.
4. В случае выявления каких-нибудь нарушений иммунной реактивности, наряду с исследованиями специфического и общетоксического эффектов, изучают состояние неспецифической реактивности организма, клеточного и гуморального звена иммунитета, возможность развития аутоиммунных нарушений в хроническом эксперименте. Определяют пороговые и недействующие уровни доз (концентраций) препарата.
5. При необходимости, проводят эпидемиологические исследования, изучают механизм иммунотоксического действия.

При планировании экспериментов по изучению иммунотоксического действия химических веществ и установлению пороговых и недействующих уровней особое внимание необходимо уде-

лать выбору животных и исследуемых доз (концентраций).

В эксперименте используют половозрелых животных. Разница в массе тела животных в опытных группах не должна превышать 15 %. Экспериментальные группы должны состоять не менее чем из 8-10 животных обоего пола. Для исследования иммуномодулирующего действия препарата рекомендуются две опозитные (относительно иммунного ответа) линии мышей - С57ВL и СВА. Для изучения аллергенных свойств ксенобиотиков используют морских свинок белой масти. В хронических экспериментах используют 2 вида животных - крысы или мыши, кролики.

Выбор доз и концентраций должен базироваться на основных параметрах токсичности - ЛД₅₀, ЛК₅₀, токсичные, пороговые и недействующие дозы (концентрации) установленные по интегральным показателям.

Иммуномодулирующее действие изучают в остром и субхроническом экспериментах на различных уровнях доз (концентраций). Количество доз (концентраций) - не меньше 3, интервал между дозами - должен составлять не больше чем 1 порядок. Устанавливают пороговые и недействующие уровни доз (концентраций) по иммунологическим показателям.

Для регламентации химических веществ проводят хронический эксперимент. Исследуют не меньше 3 доз препарата. Устанавливают пороговые и недействующие уровни доз (концентраций) по иммунологическим показателям.

Для оценки потенциальной опасности пестицидов важно также исследовать иммунотоксическое действие вещества на уровне доз и концентраций, которые могут быть в реальных условиях. Для выбора таких доз (концентраций) следует исходить из расчетных величин токсиколого-гигиенических параметров вещества (ПДК, МДУ, ДСД).

Для оценки состояния иммунной системы при действии химических ве-

ществ разработано много схем, которые включают иммунологические показатели различного уровня. В последнее время неуклонно увеличивается количество показателей, которые позволяют разносторонне оценить функциональную активность иммунной системы.

При регламентации пестицидов в токсиколого-гигиенических лабораториях используют достаточно информативные и легко воспроизводимые тесты, которые позволяют получить минимум интегративных характеристик функции главных звеньев иммунной системы.

- 1) Показатели неспецифической резистентности организма:
 - формула крови;
 - фагоцитарная активность макрофагов и нейтрофилов;
 - количество NK-клеток и их активность;
 - активность комплемента сыворотки крови;
 - активность лизоцима сыворотки крови.
- 2) Клеточные реакции (клеточный иммунитет):
 - реакция гиперчувствительности замедленного типа;
 - реакция трансплантат против хозяина;
 - количество Т- и В-лимфоцитов и их популяций;
 - бласттрансформация лимфоцитов с ФГА, Кон А, ЛПС.
- 3) Гуморальные реакции (гуморальный иммунитет):
 - уровень гетерофильных агглютининов;
 - уровень гемагглютининов и гемолизинов к эритроцитам барана;
 - количество антителообразующих клеток в селезенке;
 - уровень IgG, IgM, IgA;
 - уровень циркулирующих иммунных комплексов и их дисперсность.

- 4) Иные показатели состояния иммунной системы:

- масса тимуса, селезенки, лимфоузлов;
- клеточность лимфоидных органов;
- морфологические исследования.

Использование указанных показателей дает возможность оценить иммунотоксические свойства препарата и установить на какое звено иммунной системы он влияет - гуморальный или клеточный иммунитет, или факторы неспецифической резистентности организма.

Выбор методов должен быть адекватным поставленным задачам и позволять дать объективную оценку относительно действия препарата на иммунную систему. Наиболее целесообразно использовать два и больше метода, которые позволяют охарактеризовать состояние каждого звена иммунитета. При необходимости в специальных исследованиях используют более сложные показатели, которые позволяют дать оценку не только состояния иммунной системы, но и определить механизм иммунотоксического действия.

При оценке состояния иммунной реактивности основным критерием является степень отклонения изменений изученных показателей от параллельного контроля, а также стойкость выявленных изменений.

В комплексе показателей, которые применяются для выявления токсического эффекта при хроническом действии веществ, иммунологические показатели рассматриваются как интегральные. В то же время их гигиеническое значение существенно, поскольку изменения функциональной активности иммунной системы определяют уровень резистентности организма по отношению к вредным факторам.

При оценке пороговых доз и концентраций необходимо учитывать направленность и стойкость изменений исследованных показателей, которые характеризуют состояние иммунной систе-

мы, и отдифференцировать адаптацию организма от повреждений. Провести такую дифференциацию помогают исследования резервных возможностей организма по способности иммунной системы отвечать на дополнительный антигенный стимул (эритроциты барана или бактериальные антигены).

За недействующую дозу препарата принимают ту дозу, при действии которой не наблюдается изменений иммунной реактивности организма на дополнительное действие антигена. Пороговой дозой препарата является та доза, при действии которой не наблюдается изменений реактивности иммунной системы, но выявляются нарушения иммунного ответа на дополнительный антигенный стимул.

В некоторых случаях объективная оценка вредного действия затруднена, в связи с фазными изменениями выявленных эффектов, а также неадекватностью реагирования различных видов животных. При неоднозначном ответе иммунной системы (стимуляция с дальнейшим угнетением и т.п.) на действие ксенобиотика, для оценки значимости полученных изменений и определения пороговых доз, целесообразным является определение величины и гармоничности эффекта по обобщенному критерию I, что представляет собой сумму показателей величины индекса изменений и гармоничности [53]. Предложенный метод позволяет провести сравнительную оценку реакции (биоэффектов) у подопытных и интактных животных на основе общих положений теории подобия, выявить фактор, который вызывает минимальный по величине и максимальный по гармоничности биоэффект (например, определение минимальной действующей дозы) или выявить фактор, который вызывает биоэффект, максимальный по величине и гармоничности (например, при оценке стимуляторов иммунной системы или иммунодепрессантов).

Методические подходы к гигиенической регламентации химических ве-

ществ с позиций иммунотоксикологии изложены в Методических рекомендациях МР 8.1.4.104-2003, утвержденных МЗ Украины от 25.07.2003, Приказ №356.

Выводы

1. Иммунная система является мишенью токсического воздействия химических веществ.
2. Пестициды попадая в организм могут вызывать аллергенные эффекты, снижать неспецифическую реактивность организма, нарушать антителогенез и повышать восприимчивость к возбудителям инфекционных заболеваний, вызывать иммунодефицит, преимущественно по Т-типу, и нарушать аутоиммунные процессы в организме.
3. Иммунная система участвует в процессах гомеостаза и дополняет функцию МОГС в обезвреживании низкомолекулярных ксенобиотиков посредством выработки антител к конъюгированным формам гаптена с макромолекулами, а также образованием и элиминацией из организма ЦИК.
4. В зависимости от дисперсности ЦИК и функциональной активности макрофагальной системы может наблюдаться как детоксикация ксенобиотиков, так и развиваться патологические состояния организма, обусловленные недостаточностью функции иммунной системы.
5. Регламентация химических веществ в объектах окружающей среды должна проводиться с учетом иммунологических критериев вредности.

Литература

1. Repetto R., Baliga S.S. Pesticides and the immune system: The Public Health Risks. - Washington: World Resources Institute, 1996. - P. 8-58.
2. Каган Ю.С. Глобальное значение пестицидов и особенности их биологического действия // Профилактическая токсикология: Сб. учебно-мето-

- дических материалов / Под. ред. Н.Ф.Измерова.- М: Центр международных проектов ГКНТ, 1984.- Т.2, Ч.1.- С.123-134.
3. Каган Ю.С. Токсикологические аспекты исследования новых пестицидов / Журнал Всесоюзного Химического общества им. Д.И. Менделеева.- 1988.- том XXXIII.- № 6.- С. 624-631.
 4. Голиков С.Н., Саночкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия.- Л.: Медицина, 1986.- 280 с.
 5. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А.Филова.- М.: Медицина, 2002.- 601 с.
 6. Жминько П.Г. Нарушение функции системы иммунитета под воздействием пестицидов и некоторые задачи иммунотоксикологии на современном этапе (обзор) // Современ. проблемы токсикол., 1998.- №2.- С.53-58.
 7. Петров Р.В. Иммунология.- М.: Медицина, 1987.- 416 с.
 8. Фримель Х., Брок Й. Основы иммунологии // Пер. с нем., 5-е изд.- М.: Мир, 1986.- 254 с.
 9. Бабаева А.Г. Традиционные и нетрадиционные представления о роли системы иммуногенеза в организме // Вестник АМН СССР.- 1986.- №1.- С.22-28.
 10. Ройт А. Основы иммунологии.- М.: Мир, 1991.- 328 с.
 11. Забродский П.Ф. Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз // Общая токсикология / Под ред. Б.А.Курляндского, В.А.Филова.- М.: Медицина, 2002.- С.352-382.
 12. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям.- М.: Медицина, 1978.- 272 с.
 13. Powell J.J., Van de Water J., Gershwin M.E. Evidence for the Role of Environmental Agents in the Initiation or Progression of Autoimmune Conditions // Environmental Health Perspectives.- 1999.- Vol. 107.- Suppl. 5.- P.667-672.
 14. Жминько П.Г. Імунна реактивність організму щурів при хронічній дії циклофосу // Современ. проблемы токсикол.- 2004.- №3.- С.34-39.
 15. Олефир А.И. Действие хлорофоса на иммунобиологическую реактивность животных в эксперименте // Гигиена и сан.- 1971.- № 3.- С. 104-105.
 16. Олефир А.И. Влияние химических веществ на формирование приобретенного иммунитета // Врачебное дело.- 1971.- № 7.- С.125-127.
 17. Перелыгин В.М., Шпирт М.Б., Арапов О.А., Ершова В.И. Действие некоторых пестицидов на иммунологическую реактивность // Гигиена и сан.- 1971.- № 12.- С.29-33.
 18. Zlateva M., Softova E. The condition of lymph tissue in rats treated with pesticides // Pathol. Res. and Pract.- 1979.- Vol. 165.- № 1-2.- P. 21-23.
 19. Diep I.H., Dubrenil P., Denizlan F. et.al. Evaluation of the potencial subchronic immunotoxicity of cypermetrin in rat model / Abstr. 5th Int. Conf. Immunopharmacol., Tampa, Fla, 1991 / Int. J. Immunopharmacol.- 1991.- Vol.13.- № 6.- P.771.
 20. Mikula J., Pistl I., Kasmar P. Immune response of sheep at subchronic intoxication by pirethroids insecticide supercypermethrine // Acta vet., Brno, 1992.- Vol.61.- № 1.- P.57-60.
 21. Rozic M., Springer O. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on the immune response // Europ. Fed. Immunol. Soc. 10th Meet., Edenburg, 1990: Abstr.- Edenburg.- 1990.- P.268.
 22. Юсупов Ю.Б. Изучение чувствительности кожи хлопкоробов к некоторым фосфорорганическим соединениям / Актуальные проблемы дерматовенерол.- Ташкент.- 1974.- Т.3.- С.26-28.
 23. Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства / Под ред. Ю.И.Кундиева и Е.П.Краснюк.-

- К.: Здоров'я, 1989.- С. 38-50.
24. Рахманов Т.Р. Влияние базудина на иммунологическую реактивность организма // Гигиена и сан.- 1975.- №8.- С.104-106.
 25. Федорина Л.А. Т- и В-системы иммунитета при сочетанном воздействии пестицидов и вибрации // Проблемы гигиены и токсикол. пестицидов: Тез. докл. VI Всесоюзн. научн. конф. (Киев, 17-19 ноября 1981), Ч.II.- К.: ВНИИГИНТОКС, 1981.- С.230.
 26. Мамонов А.В., Решетова Н.В. Новые стороны патогенеза иммунодефицитного состояния как фактор риска развития острых пневмоний при отравлениях ФОИ // 2 Всесоюзн. конф. по болезням органов дыхания, Челябинск, 16-19 сентября 1991.- Челябинск, 1991.- С. 169.
 27. Voccia I., Blakley B., Brusseau P., Fournier M. Immunotoxicite des pesticides: revue // *Energ. Sante.*- 1999.- Vol.10.- №3.- P.417-419.
 28. Талаева Ю.Г., Чугунихина Н.В., Хасанова М.И. и др. Влияние интенсивности применения агрохимикатов на заболеваемость населения кишечными инфекциями // Актуальные вопросы токсикологии, гигиены применения пестицидов и полимерных материалов в народном хозяйстве: Тезисы докл. Всесоюзн. научн. конф., Киев, 30-31 октября 1990.- К.: ВНИИГИНТОКС, 1990.- С.178.
 29. Щербаков Г.Г., Гвоздев Г.А., Зозуля Г.В. и др. Некоторые показатели заболеваемости населения сельских районов Ставропольского края в связи с применением пестицидов // Актуальные вопросы токсикологии, гигиены применения пестицидов и полимерных материалов в народном хозяйстве: Тезисы докл. Всесоюзн. научн. конф., Киев, 30-31 октября 1990.- К.: ВНИИГИНТОКС, 1990.- С.173.
 30. Клоц В.И., Бабаянц Р.А., Брысин В.Г., Сафаров А.А. О влиянии пестицидов на иммунологическую реактивность организма животных и человека // Гигиена и сан.- 1978.-№9.- С.35-36.
 31. Якубов А.Я., Кахаров Г.Х. Иммунологическая реактивность у различных групп людей, занятых возделыванием хлопчатника // Актуальные вопросы гигиены применения пестицидов в различных климатогеографических зонах.- Ереван: Айастан, 1976.- С. 206-207.
 32. Алимова М.Т., Маджидов В.А., Камалов З.С. Естественные киллеры у лиц, длительно контактировавших с пестицидами // *Иммунология.*- 1989.- № 6.- С.68-70.
 33. Lange P., Henninghausen G., Karnsferdt C. Pharmacokinetics and immunotoxicity // *Arch. Toxicol.*- 1980.- Vol. 45.- № 4.- P. 132-137.
 34. Tiefenbach B., Hennighausen G., Lange P. Zum Mechanismus der akuten Nircunden phosphororganischer Pestizide auf das immunsystem // *Zbl. Pharm., Pharmakother und Laboratoriumstiagn.*- 1983.- Vol. 122.- № 2.- P.22.
 35. Забродский П.Ф. Германчук В.Г. Оценка роли кортикостерона в реализации иммуносупрессивных эффектов при остром отравлении токсичными химическими веществами / / *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*- 2000.- № 5.- С.552-555.
 36. Арилова Т.У., Меджидов А.В., Алибекова М.Г., Камалов З.С. Влияние пестицидов на продукцию интерлейкина-2 // *Иммунология.*- 1991.- №2.- С.67-68.
 37. Кондратенко И.В., Ярилин А.А., Хохалин Л.Н. Интерлейкин-2 и его роль в развитии иммунодефицитов и других иммунопатологических состояний // *Иммунология.*- 1992.- № 1.- С.6-10.
 38. Кузнецов Б.А. Распознавание НК-клетками клеток-мишеней без помощи специфического НК-рецептора. Биофизическая модель // *Иммунология.*- 1992.- № 3.- С.8-13.

39. Ломакин М.С., Бочко Г.М. Медиаторы системы иммунологического надзора // Иммунология.- 1987.- № 3.- С.17-23.
40. Тиунов Л.А. Некоторые вопросы молекулярной токсикологии // Вестник АМН СССР.- 1991.- №1.- С.8-10.
41. Бондаренко Л.Б., Коваленко В.М. Мембранные механизмы выдаленных эффектов алкилирующих агентов (Обзор) // Современ. проблемы токсикол.- 2000.- №1.- С.13-17.
42. Bock K.W., Liliensblum W., Fisher G. et al. The role of conjugation reactions in detoxication // Arch. Toxicol.- 1987.- Vol. 60.- № 1-3.- P. 22-29.
43. Головенко Н.Я., Галкин Б.Н. Особенности функционирования и регуляции монооксигеназ иммунокомпетентных клеток // Тр. Всесоюз. науч. конф. «Цитохром Р-450 и охрана внутренней среды человека».- Москва (Пушино), 1985.- С.8.
44. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Антитела к физиологически активным соединениям.- М.: Медицина, 1981.- 126 с.
45. Ковалев И.Е., Шипулина Н.В. Иммунохимические механизмы адаптации организма к окружающей среде // Изв. АН СССР.- Серия биол.- 1992.- №1.- С. 31-41.
46. Ковалев И.Е., Азизов Р.Г. Проблемы иммунотоксикологии // Фармакол. и токсикол.- 1986.- №1.- С.5-13.
47. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза).- М.: Медицина, 2002.- 168 с.
48. Сура В.В., Насонов Е.Л., Борисов И.А., Тимофеева Е.Б. Кликопатологические закономерности развития болезней и иммунных комплексов // Терапевтический архив.- 1980.- Т. 11.- № 12.- С.3-10.
49. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней / Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Голубка Т.В. и др.- К.: Здоров'я, 1985.- 160 с.
50. Иммунореактивность и атеросклероз / Под ред. А.Н.Климова.- Л.: Медицина, 1986.- С. 107-140.
51. Жмiнько П.Г. Токсична дія фосфорорганiчних речовин на фонi активного антигенезу при iмунiзацiї еритроцитами барана // Буковинський медичний вiсник.- 2003.-№2.- С.142-147.
52. Жмiнько П.Г., Проданчук М.Г., Янкевич М.В. Видовi особливостi iмунної реактивностi органiзму при дiї нейропаралiтичних фосфорорганiчних речовин // Современ. проблемы токсикол.- 2002.- №1.- С.46-51.
53. Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте (Методическое руководство).- Киев.- МЗ СССР, ВНИИГИНТОКС.- 1989.- С.96-104.

Резюме

ІМУННА СИСТЕМА ЯК МІШЕНЬ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН

Жмiнько П.Г.

Показано, що імунна система є мішенню токсичної дії хімічних речовин. Регламентация хімічних речовин в об'єктах навколишнього середовища повинна проводитися з урахуванням імунологічних критеріїв шкідливості.

Ключові слова: імунна система, хімічні речовини, токсичність

Summary

IMMUNE SYSTEM AS THE TARGET OF TOXIC INFLUENCE OF CHEMICAL SUBSTANCES

Zhminko P.G.

It is shown, that the immune system is a target of toxic influence of chemical substances. The regulation of chemical substances in objects of environment should be carried out taking into account immunologic criteria of harm.

Keywords: immune system, chemical substances, toxicity

Вперше постувила в редакцию 03.01.2011 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования