

ВЛИЯНИЕ Т-АКТИВИНА НА АКТИВНОСТЬ ЕСТЕСТВЕННЫХ КЛЕТОК-КИЛЛЕРОВ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТОКСИЧНЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

П. Ф. Забродский, В. Г. Германчук, В. Ф. Киричук, А. О. Молотков, Г. М. Мальцева, О. В. Осипов, М. Л. Нодель¹

В опытах на беспородных мышах-самцах установлено, что Т-активин в дозе 2,5 мкг/кг при применении в течение 3 сут восстанавливал активность естественных клеток-киллеров (ЕКК), сниженную острой интоксикацией (1 ЛД₅₀) этиленгликолем (ЭГ), метанолом (М), этанолом (Э), а в дозе 5 мкг/кг — диметилдихлорвинилфосфатом (ДДВФ), карбофосом (К), дихлорэтаном (ДХЭ), нитрилом акриловой кислоты (НАК), ацетонитрилом (АН) и атропином (А). Супрессия функции ЕКК при действии токсикантов в дозе 1 ЛД₅₀ усиливается в последовательности: Э, ЭГ, М, К, А, АН, ДХЭ, НАК и ДДВФ.

Ключевые слова: Т-активин, токсичные химические вещества, атропин, естественные клетки-киллеры

ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин значительной тяжести состояния пострадавших и высокой смертности при острых отравлениях токсическими химическими веществами (ТХВ) [4, 6] являются инфекционные осложнения и заболевания, часто связанные со снижением активности естественных клеток-киллеров (ЕКК) [2]. Анализ существующих путей устранения постинтоксикационного дефицита функции ЕКК позволил предположить эффективность применения Т-активина [11]. Выбор данного препарата обусловлен его способностью, как гормона тимуса, стимулировать продукцию γ -интерферона, который индуцирует экспрессию рецепторов ИЛ-2 на поверхности ЕКК, оптимизируя тем самым использование ИЛ-2 [10].

Целью исследования являлась оценка активации ЕКК Т-активином после острого отравления ТХВ — диметилдихлорвинилфосфатом (ДДВФ), карбофосом (К), этиленгликолем (ЭГ), метанолом (М), этанолом (Э), дихлорэтаном (ДХЭ), нитрилом акриловой кислоты (НАК), ацетонитрилом (АН) и атропином (А).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на беспородных мышах-самцах массой 18 – 24 г. Активность ЕКК исследовали после введения внутрь ЭГ, М, Э, ДХЭ и подкожного применения ДДВФ, К, НАК, АН и атропина в дозе 1 ЛД₅₀. Т-активин вводили подкожно в дозах 0,5; 1; 2,5 и 5 мкг/кг через 30 мин после введения токсикантов, а в последующие двое суток ежедневно однократно.

¹ Саратовский военный институт радиационной, химической и биологической защиты, Саратов, 410037, просп. 50 лет Октября.

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов, 410701, ул. Б. Казачья, 112.

Естественную цитотоксичность (активность ЕКК) определяли спектрофотометрически по методу [1]. Клетками-мишенями являлись эритроциты кур (ЭК). Функцию ЕКК оценивали через 3 сут после введения токсиканта. При инкубации клеток в течение 4 ч обеспечивали соотношение эффектор – мишень 10:1. Индекс цитотоксичности определяли по оптической плотности гемоглобина, выделившегося из неразрушенных ЕКК ЭК, путем лизиса осадка 0,25 % раствором додецилсульфата натрия по формуле [1].

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено снижение активности ЕКК при острой интоксикации ТХВ в дозе 1 ЛД₅₀ (таблица). Усиление повреждающего действия токсикантов на ЕКК наблюдалось в последовательности: Э, ЭГ, М, ДДВФ, К, НАК, ДХЭ, АН, А.

Применение Т-активина в дозе 2,5 мкг/кг через 3 сут после отравления ТХВ восстанавливало активность ЕКК при остром отравлении спиртами, а в дозе 5 мкг/кг — при действии ДДВФ, К, НАК, ДХЭ, АН и А. Дозы Т-активина, составляющие 0,5 и 1 мкг/кг, несущественно увеличивали функцию ЕКК ($p > 0,05$). Отмечается прямая зависимость эффекта Т-активина от дозы после отравления различными ТХВ.

Патогенез супрессии ЕКК под влиянием использованных токсикантов различен. Основными механизмами действия ДДВФ и К на ЕКК, возможно, является активация холинергических рецепторов этих клеток ацетилхолином [2, 15], а также, по-видимому, ингибирование неспецифических эстераз ФОС в цитозоле ЕКК [12, 13], возможно, содержащих, как вероятные потомки Т-клеток [8], данные ферменты. С инактивацией эстераз ЕКК и компонента a_3 цитохром с-оксидазы ферментов тканевого дыхания митохондрий этих кле-

Влияние Т-активина на активность естественных клеток-киллеров (в %) мышей при острой интоксикации токсичными химическими веществами (ЛД₅₀)

Вещество	Дозы Т-активина, мкг/кг				
	0	0,5	1	2,5	5
Контроль			28,2 ± 2		
ДДВФ	7 ± 1,2*	10,1 ± 1,2*	12,5 ± 1,1*	19 ± 2,3*	23,1 ± 2
НАК	7,4 ± 1,1*	12,3 ± 1,4*	15,1 ± 1,3*	17,2 ± 2,2*	22,9 ± 2,1
ДХЭ	8,7 ± 1,4*	13,7 ± 1,8*	16,2 ± 1,9*	18,3 ± 2,1*	26 ± 2,5
Ацетонитрил	9,5 ± 1,3*	11,9 ± 1,3*	14,2 ± 1,2*	20,7 ± 2,4*	27,4 ± 2,9
Атропин	9,8 ± 1,5*	11,5 ± 1,5*	13,7 ± 1,8*	19,4 ± 2 *	25,9 ± 2,4
Карбофос	12,2 ± 1,4*	14 ± 1,8*	16,3 ± 1,6*	21 ± 2,4*	27,5 ± 2,2
Метанол	14,4 ± 2,2*	15,4 ± 2,1*	17,5 ± 2,3*	22,5 ± 1,8	25,3 ± 2,3
Этиленгликоль	16,5 ± 2*	18,8 ± 2,4*	19,4 ± 2,6*	24,3 ± 2,2	28,3 ± 2,5
Этанол	19,6 ± 2,4*	21,3 ± 2,5*	21,6 ± 2,4*	26,5 ± 2,5	27,4 ± 2,9

Примечание. В каждой серии использовали 11 – 14 мышей; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

ток связана иммунотоксичность НАК и АН [3]. Супрессия активности ЕКК под влиянием А, возможно, обусловлена блокированием м-холинорецепторов на их поверхности [15] либо с неспецифическим эффектом, вызывающим редукцию киллинга клеток – мишеней.

Имунотоксичность этиленгликоля, метанола и этанола обусловлена преимущественно взаимодействием с ферментными системами ЕКК высокотоксичных продуктов биотрансформации этиленгликоля — гликолевого альдегида, гликолевой и глиоксиловой кислот, метанола — муравьиной кислоты, этанола — ацетальдегида, а также действием неметаболизованных молекул спиртов. Метаболиты ЭГ, М и, вероятно, Э могут действовать на сульфгидрильные и аминокислотные группы энзимов ЕКК, а также ингибировать тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование этих клеток [4, 14]. Такое же действие, обусловленное инактивацией многочисленных ферментов ЕКК, вероятно, способен оказывать ДХЭ и его более токсичные метаболиты: хлорэтанол, хлоруксусный альдегид, монохлоруксусная кислота [2].

Ряд исследований, посвященных изучению иммунотоксичности этанола, свидетельствуют, что в реализации иммунотоксического действия Э на ЕКК существенную роль играет его способность снижать активность ИЛ-2 [2]. Вероятно, данный механизм не исключен при действии других спиртов.

Полученные данные позволяют предполагать, что снижение активации ЕКК, пораженных ТХВ, происходит вследствие недостаточной продукции ИЛ-2 и γ -интерферона Т-хелперами, так как γ -ИФ является наиболее мощным активатором ЕКК [8]. Проведенные опыты показали, что Т-активин восстанавливает постинтоксикационное нарушение функции ЕКК, стимулируя продукцию γ -интерферона (и других типов ИФ), который активизирует эти клетки, а также индуцирует экспрессию рецепторов ИЛ-2 на их поверхности [10]. Наиболее эффективным вариантом для постин-

токсикационной активации ЕКК безусловно является применение γ -ИФ и/или ИЛ-2 [8, 10, 11].

ВЫВОДЫ

1. Т-активин (2,5 мкг/кг под кожу в течение 3 сут) восстанавливает активность естественных клеток-киллеров, сниженную острой интоксикацией этиленгликолем, метанолом, этанолом в дозе 1 ЛД₅₀.

2. Т-активин в дозе 5 мкг/кг восстанавливает активность естественных клеток-киллеров (ЕКК), сниженную острым отравлением диметилдихлорвинилфосфатом, карбофосом, дихлорэтаном, нитрилом акриловой кислоты, ацетонитрилом и атропином.

3. Иммуностимулирующий эффект Т-активина (0,5; 1,0; 2,5 и 5 мкг/кг) после острого отравления токсичными химическими веществами пропорционален его дозе.

4. Усиление повреждающего эффекта токсикантов в дозе 1 ЛД₅₀ на ЕКК наблюдалось в последовательности: этанол, этиленгликоль, метанол, диметилдихлорвинилфосфат, карбофос, нитрил акриловой кислоты, дихлорэтан, ацетонитрил, атропин.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. М. Гордиенко, *Иммунология*, № 1, 31 – 36 (1984).
2. П. Ф. Забродский, *Иммунотропные свойства ядов и лекарственных веществ*, Изд. СГМУ, Саратов, (1998).
3. П. Ф. Забродский, В. Ф. Киричук, В. Г. Германчук, В. Г. Беликов, *Бюл. экспер. биол.*, **129**(5), 547 – 549 (2000).
4. Л. А. Кожемякин, Ю. Ю. Бонитенко, Л. Н. Иванова, *Воен.-мед. ж.*, № 9, 36 – 39 (1991).
5. С. С. Крылов, Г. А. Ливанов, А. П. Петров и др., *Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты*, Издательство “Лань”, Санкт-Петербург (1999).
6. Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова, *Острые отравления: Руководство для врачей. 2-е изд.*, Медицина, Москва (2000).
7. В. П. Нужный, *Токсикол. вести*, № 2, 6 – 13 (1996).
8. А. Ройт, *Основы иммунологии (Пер. с англ.)*, Мир, Москва (1991).

9. Н. В. Саватеев, С. А. Куценко, *Воен.-мед. ж.*, № 6, 36 – 40 (1983).
10. Г. Т. Сухих, В. В. Малайцев, И. М. Богданова, *Докл. АМ СССР*, **278**(3), 762 – 765 (1984).
11. Б. С. Утешев, А. С. Сергеев, С. А. Коростелев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(3), 3 – 7 (1995).
12. Ф. Г. Дж. Хейхоу, Д. Кваглино, *Иммунологическая цитохимия*, Медицина, Москва (1983).
13. J. Fergula, G. L. Ashercon, and E. L. Becker, *Immunol.*, **23**(4), 577 – 590 (1972).
14. D. Iokobsen, *Acta Med. Skand.*, **216**(3), 409 – 416 (1984).
15. D. P. Richman and B. G. W. Arnason, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **76**(9), 4632 – 4635 (1979).

Поступила 16.01.02

T-ACTIVIN INFLUENCE ON THE ACTIVITY OF NATURAL KILLER CELLS IN MICE UPON ACUTE CHEMICAL POISONING

P. F. Zabrodskii, V. G. Germanchuk, V. F. Kirichuk, A. O. Molotkov, G. M. Mal'tseva, O. V. Osipov, and M. L. Nodal'

Saratov Military Institute of Radiation, Chemical, and Biological Defense, Saratov, Russia
Toxicology Department, Saratov State Medical University, ul. Il'inskaya 17, Saratov, 410037 Russia

The results of experiments on male mongrel mice showed that a three-day treatment with T-activin in a dose of 2.5 µg/kg restored the activity of natural killer cells reduced by acute poisoning (1 LD₅₀) with ethylene glycol (EG), methanol (MeOH), and ethanol (EtOH). In a dose of 5 µg/kg, T-activin produced the same action in the test animals upon acute poisoning with dimethyldichlorovinyl phosphate (DDVP), carbophos (CP), dichloroethane (DE), acrylonitrile (AN), Acetonitrile (AcN), atropine (AT). The degree of suppression of the native killer cell activity by the above chemicals increases in the following order: EtOH < EG < MeOH < CP < AT < AcN < DE < AN < DDVP.