

УДК612.751.615.478

Реакция иммунной системы на действие неблагоприятных факторов среды и её механизмы

Парахонский Александр Павлович, доцент, профессор РАЕ
Кубанский медицинский институт (г. Краснодар)

Аннотация. В статье проанализирован вклад в реализацию иммунодепрессивных эффектов факторов среды, трансформация их сигналов в сигналы, используемые клетками для включения и регуляции физиологических процессов и реакций. Обосновано, что развитию гибели лимфоцитов при действии этих факторов способствует сочетание у них способности включать сигнал, передаваемый через фосфоинозитидный путь, со способностью вызывать разрывы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) или подавлять процессы репарации разрывов. Рассмотрены механизмы развития недостаточности функции системы иммунитета, обусловленные экологическими повреждающими факторами. Раскрыт патогенез повреждающего влияния окружающей среды при аллергиях, развитие которых связано с экологическими вредностями. Представленные данные расширяют представления о механизмах влияния экологических факторов на иммунную систему.

Ключевые слова: экологические факторы среды, пути сигнализации, иммунодепрессивные эффекты, лимфоциты, иммунная недостаточность, аллергическая конституция.

Здоровье человека и его работоспособность в значительной степени зависят от различных воздействий внешней среды. В условиях ухудшающейся экологии число факторов, неблагоприятно влияющих на организм человека, очень велико и разнообразно (Рис. 1). Это отражается на реактивности организма и структуре заболеваемости населения [5, 9].



Рисунок 1. Основные техногенные экологические факторы

Большая часть известных неблагоприятных экологических факторов (химических и физических) оказывает отрицательное действие на иммунную систему. При этом внутри организма даже в условиях выраженного экологического неблагополучия не создаются концентрации веществ и не накапливаются дозы физических факторов, способные вызвать прямое повреждение меток, их гибель по типу некроза. В то же время регистрируются разнообразные изменения клеток и снижение их численности. В данной работе проанализирован возможный вклад в реализацию иммунодепрессивных эффектов факторов внешней среды, трансформации их сигналов в сигналы, используемые клетками для включения и регуляции физиологических процессов и реакций. На рисунке 2 представлена взаимосвязь гуморальных факторов и механизмов неспецифической защиты организма и специфического иммунного ответа.

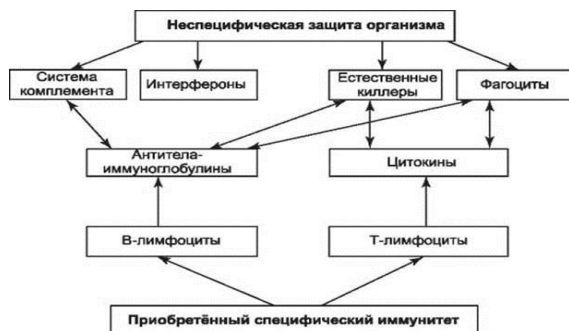


Рисунок 2.

Объектом рассмотрения будут по преимуществу Т-лимфоциты, как клетки, наиболее изученные с этой точки зрения. Поверхность лимфоцитов богата рецепторами, предназначенными как для распознавания антигенов, так и для реакций на ростовые и дифференцировочные факторы, гормоны, медиаторы и другие субстанции, участвующие в реализации иммунных реакций, а также в их регуляции. Однако разнообразие рецепторов и, следовательно, принимаемых сигналов существенно нивелируется при их проведении внутрь клетки и реализации в виде конечных реакций.

Эта нивелировка происходит потому, что различные рецепторы могут быть связаны с одним и тем же путём передачи сигналов в клетку. В настоящее время наиболее детально изучено два из таких путей: один из них реализуется через накопление в клетках циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активацию цАМФ-зависимых протеинкиназ, другой - через превращение мембранных фосфоинозитидов, мобилизацию Ca^{++} и активацию протеинкиназы С [1].

цАМФ - опосредованный путь сигнализации используется клетками в основном для включения процессов дифференцировки, однако в особенности в зрелых клетках он проявляет свой эффект также путём модификации клеток, проявляющихся в виде изменений мембранного фенотипа и функций клеток. Изменение фенотипа происходит в результате изменения представительства на поверхности клеток мембранных белков как следствие фосфорилирования некоторых из них, а также изменений происходящих в цитоскелете.

Результатом накопления цАМФ в Т-клетках является ослабление их способности формировать Е-розетки (это касается в основном супрессоров и киллеров), усиление экспрессии рецепторов СД8 и рецепторов для Рсγ, ослабление экспрессии СД2, СД3, СД4, рецепторов для Рсμ, для трансферрина и интерлейкина-2. Параллельно ослабляется пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены и антигены и усиливается супрессорная активность клеток. Эти изменения устраняются при действии факторов, вызывающих снижение уровня цАМФ и (или) повышение уровня цГМФ в клетках. Этот тип изменений клеток составляет значительную часть клеточных модификаций, трактуемых как блокада лимфоцитов [7].

В исследованиях М.Э. Саидова и соавт. (1990) показа-

но, что в крови больных, контактировавших на производстве с неблагоприятными химическими факторами, снижение содержания Е-розеткообразующих клеток в значительной степени происходит за счёт подобного рода блокады, устраняемой после инкубации клеток с левамизолом. Очевидно, что в данном случае реализовалась ситуация, рассмотренная выше. Включение цАМФ - опосредованного пути передачи сигнала в клетку под влиянием внешних неблагоприятных факторов может осуществляться как вследствие типовых реакций организма (прежде всего стрессорной), так и путём взаимодействия самих химических веществ с клеткой: включение сигнала возможно при условии сродства вещества с рецепторами, связанными с аденилатциклазой, или его химического сходства с промежуточными субстанциями цАМФ-зависимого пути [6]. Эти механизмы, а также конкретный перечень факторов, способных включить этот механизм, проявляющийся в подобных ситуациях как иммуносупрессивный, требует специального анализа и уточнения.

Однако в цитированной работе М.Э. Саидова и в других исследованиях приведены данные о том, что происходит также истинное снижение численности Т-лимфоцитов. Его причиной, наряду с подавлением лимфопоэза, может быть гибель клеток по активному механизму, проявляющаяся в виде апоптоза [2]. В норме апоптоз постоянно осуществляется в тимусе и служит основным механизмом отрицательной селекции аутоспецифических клеток. Апоптоз лежит в основе многочисленных других форм физиологической гибели клеток, а также гибели клеток-мишеней Т- и НК-киллеров. Он представляет собой активный процесс, запускаемый, как правило, в результате восприятия сигналов рецепторами клеточной поверхности (например, антиген распознающим рецептором кортикальных тимоцитов).

Передача сигнала идёт по пути, в значительной степени сходному с фосфоинозитидным путём. Однако при этом по какой-то причине активируется Ca^{++} , Mg^{++} -зависимая эндонуклеаза, разрывающая нити ДНК между нуклеосомами, что приводит к деградации хроматина и гибели клетки. Предпосылкой активации названного фермента при действии нормальных сигналов на клетку служит накопление в клеточном геноме нерегенерированных разрывов ДНК.

Типичным примером участия данного механизма в повреждении лимфоцитов при действии неблагоприятных внешних факторов может служить интерфазальная гибель лимфоцитов под влиянием облучения. Подобное действие на лимфоциты оказывает ультрафиолет, кортикостероиды, а также другие химические вещества. Вероятно, развитию апоптоза лимфоцитов при действии некоторых факторов может способствовать сочетание у них способности включать сигнал, передаваемый через фосфоинозитидный путь, со способностью вызывать разрывы ДНК или подавлять процессы репарации разрывов.

Прямое ингибирующее действие факторов среды может проявиться по отношению к стволовым кроветворным клеткам и лимфоидным предшественникам, что выражается в лимфопении и нарушениях других ростков кроветворения. Эти нарушения обычно быстро ликвидируются после прекращения действия неблагоприятного фактора. Значительно более тяжёлые последствия развиваются в тех случаях, когда повреждаются клетки стромы костного мозга и тимуса. Такие факторы как облучение, повреждают эпителиальные клетки стромы тимуса. Этот дефект

проявляется поздно, иногда после восстановления популяции тимусных лимфоцитов, быстро реагирующих на радиацию [8].

Нарушение стромы проявляется в ослаблении способности привлекать в тимус клетки-предшественники, обеспечивать их пролиферативную экспансию и дифференцировку, в снижении уровня тимусных гормонов в сыворотке крови. Эти процессы по существу и по внешним проявлениям совпадают с процессами возрастной инволюции тимуса и справедливо трактуются как преждевременное иммунологическое старение.

Данные о том, что разнообразные факторы среды могут вызывать старение тимуса, достаточно многочисленны, однако они получены в основном на экспериментальных животных. Дальнейшее изучение этого феномена, в особенности на людях, подвергающихся неблагоприятным воздействиям экологических факторов, представляется чрезвычайно важным.

Таким образом, переводя внешние сигналы на язык нормальных физиологических клеточных механизмов, организм делает возможным своё существование в конкретной среде. Подобный перевод рассчитан на определённый набор привычных внешних факторов. Включение в этот набор веществ и физических факторов, не играющих существенной роли в эволюционных процессах, чревато тем, что исправно совершающийся перевод приводит к разрушительным последствиям вследствие нарушения нормального соотношения активностей различных сигнальных систем и механизмов (Рис. 3).

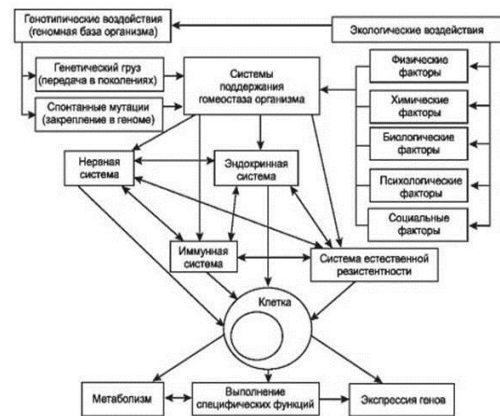


Рисунок 3. Экологические воздействия и системы поддержания гомеостаза организма.

Недостаточность функции системы иммунитета (ИДС), обусловленная экологическими повреждающими факторами, может развиваться вследствие: 1) нарушения нейрогормональной регуляции иммуногенеза; 2) прямого повреждения иммуногенеза; 3) блокирования в крови и тканях активности иммунокомпетентных клеток; 4) местного нарушения иммунной защиты в зоне формирования некоторых патологических процессов. Это легло в основу разработанной клинической классификации вторичных ИДС-иммунодефицитных состояний (Вогралик М.В., Ковальчук Л.В., 1986).

Развитие ИДС вследствие нарушения нейрогормонально-метаболической регуляции иммуногенеза имеет место при патологических стрессорных (дистрессорных) реакциях, преждевременном старении (основной форме старения человека в современных социальных условиях), некоторых нейроэндокринных заболеваниях (микседеме, болезни Кушинга и др.) (Рис.4).



Рисунок 4. Возможные варианты экогенных отклонений в состоянии иммунной системы

При этом становление патологического процесса может реализоваться, во-первых, путём изменения нейромедиаторного обмена. Так, известно, например, влияние ацетилхолина на образование цАМФ и цГМФ, регулирующих Т-лимфоцитарную систему. Во-вторых, через изменение ферментной активности клеток под влиянием инкретируемых гормонов. Так, основным механизмом преждевременного возрастного снижения функции Т-лимфоцитарной системы является прогрессирующая гипофункция щитовидной железы и снижение инкретиции соматотропного гормона (СТГ). Роль гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и надпочечниковых глюкокортикостероидов в инволюции тимуса показана ещё в работах Г. Селье. В третьих, в результате нарушения микроциркуляции и энергетического обмена (гипоксии), в основе чего также могут лежать нейровегетативные и нейрогормональные сдвиги (например, при гипофункции щитовидной железы, сахарном диабете), атеросклероз, особенно с нарушением кровообеспечения тимуса («ишемическая болезнь тимуса» по Ю.М. Лопухину) и др. В четвёртых, вследствие обусловленного общей нейрогормональной дисрегуляцией снижения выработки костным мозгом и тимусом специфических гормонов (тимозин, тимопозтин и др.), стимулирующих Т- и В-систему иммунитета [2].

Иммунологическая недостаточность может быть обусловлена прямым нарушением иммуногенеза вследствие повреждения или угнетения функции иммунокомпетентной ткани радиацией, химическими веществами (в том числе, канцерогенами, гербицидами, некоторыми лекарственными препаратами, микробными токсинами и пр.). Огромное значение при этом имеет состояние стромальных клеток, интенсивность пластических процессов. Белковое голодание, авитаминоз А, Е, К могут вызвать развитие тяжелейшего иммунодефицитного состояния (ИДС), причиной которого может явиться нарушение количества и качества вырабатываемых лимфоцитов. При этом, например, моноциты могут выделять вещества иммуносупрессивного действия, как это имеет место при лимфогрануломатозе.

Иммунологическая недостаточность может быть обусловлена блокирующим действием на лимфоциты крови и лимфы ряда, содержащихся в них метаболитов, например, избытком холестерина в крови при атеросклерозе, морфином у наркоманов и т.д. Могут иметь место локальные нарушения иммунной защиты, вследствие местных поражений ткани с повреждением иммунокомпетентных клеток, а также из-за микроциркуляторных нарушений и гипоксии, что затрудняет поступление иммунных клеток из крови и осуществление ими присущей им функции. Это имеет место в бронхах у курильщиков, слизистой желудка у алкоголиков, доброкачественных опухолях, в кожных послеожоговых рубцах и т.д.

Анализ особенностей патогенеза ИДС у каждого конкретного больного необходим для выработки эффективного пути индивидуальной иммунотерапии и иммунореабилитации. При аллергиях, развитие которых целиком связано

с экологическими вредностями, патогенез повреждающего влияния окружающей среды укладывается в следующую схему [3]:

1. Контакт организма с аллергеном в высокой (во всяком случае, первоначально) концентрации.

2. Нарушение функционального состояния барьеров организма, что облегчает проникновение аллергена. При этом существенное значение имеет наличие хронического воспалительного процесса, например, в носоглотке, бронхах, желудочно-кишечном тракте. Огромную роль играет кишечный дисбактериоз, курение, приём алкоголя, нарушение диеты и т.д. Особенно опасно в плане сенсibilизации и последующих тяжелейших аллергических реакций парентеральное введение антигена в виде инъекций, особенно вакцин и других белковых препаратов.

3. Наличие длительно протекающих гнойных воспалительных процессов, а также персистенции вирусов, создающие угрозу развития аутоаллергических заболеваний, в частности иммунокомплексной природы.

4. Склонность иммунной системы к гиперергическому характеру реакции на антиген, обусловленная как врождёнными особенностями В-клеточного иммунитета (например, гиперпродукцией иммуноглобулина Е), так и врождённым или чаще приобретённым Т-клеточным ИДС с относительным преобладанием Т-хелперов и снижением Т-супрессоров.

5. Нейрогормональная дисрегуляция реактивности организма с преобладанием провоспалительных и проаллергических механизмов на фоне врождённой или чаще приобретённой (например, в результате кумуляции в организме, дихлордифенилтрихлорэтана - ДДТ) недостаточности функции коры надпочечников.

Риск развития аллергического заболевания зависит от наличия у человека аллергической конституции. Она включает в себя как генотипические черты (особенности системы главного комплекса гистосовместимости - HLA, гиперпродукция иммуноглобулина Е), так и механизмы, которые могут иметь и фенотипическое происхождение (например, гипофункция коры надпочечников, Т-супрессорный ИДС и др.). Значение экологического фактора в формировании аллергической конституции подчёркивает А.Д. Адо, указывая, что она неизбежно развивается у лиц, контактирующих с гербицидами.

Аллергическая конституция обычно начинает формироваться с самого раннего детского возраста, во многом по вине акушеров и педиатров. Напротив, благодаря высоким пластическим и компенсаторным возможностям организма ребёнка правильное ведение больного (закаливание организма, разумное построение диеты, исключение по возможности применение лекарственных средств и профилактических прививок и др.) позволяет часто добиться нормализации реактивности организма.

Практикующиеся в настоящее время методы специфической и неспецифической десенсибилизации больных достаточно эффективны, т.к. носят в основном паллиативный характер, не затрагивая глубинных механизмов изменения реактивности. Только профилактика и превентивная терапия развития аллергической конституции, обусловленной действием экологических вредностей, начиная с периода внутриутробного развития ребёнка, позволит приостановить нарастающую волну аллергической заболеваемости.

Среди экологических факторов, существенно влияющих на резистентность организма и функции иммунной системы, важное место занимают стрессорные агенты. Меха-

низмы их действия на иммунологические функции связаны с участием нервной системы и эндокринной системы. Исследована роль гормональных компонентов стрессорного синдрома в развитии стресс-индуцированных изменений функциональной активности иммунной системы. Отмечено, что результат воздействия на иммунные процессы зависит от природы, силы и длительности действия и режима применения стрессорного агента.

Не обнаружено прямых корреляций между интенсивностью глюкокортикоидных сдвигов и характером вызываемых стрессом (охлаждение, иммобилизация, плавание) нарушений иммунных процессов, измеряемых по общим

показателям деятельности иммунной системы в целом (гуморальный иммунный ответ). Особенности спектров гормональных реакций, сопровождающих глюкокортикоидные сдвиги, могут играть роль в модуляции иммунологических функций [4].

Обсуждается роль других гормональных, медиаторных и пептидных компонентов в реализации стрессорных воздействий на иммунную систему. Поскольку исследованные стрессорные воздействия представляют собой модели ситуаций, существующих в окружающей среде, полученные данные расширяют представления о механизмах влияния экологических факторов на иммунную систему.

Литература:

1. Зинченко В.П. Долгачёва Л.П. Внутриклеточная сигнализация. - Пушино: Изд-во Аналитическая микроскопия, 2003. - 184 с.
2. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова. - СПб: Фолиант, 2000. - 568 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана. Пер. с англ. - М.: Изд-во «Практика», 2000. - 806 с.
4. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска // Анализ риска здоровью. - 2013. - № 1. - С. 73-81.
5. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. // Под ред. Рахманина Ю.А., Онищенко Г.Г. М.: НИИ ЭЧиГОС, 2002. - 408 с.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. - М.: ВНИРО, 1995. - 219 с.
7. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. - М.: Изд-во «Медицина», 2010. - 752 с.
8. Черешнев В.А. Экология. Иммунитет. Здоровье. - Избранные лекции Университета; Вып. 173. - СПб.: СПбГУП, 2016. - 32 с.
9. Экология человека / Под ред. Григорьева А.И. - 2008. - 240 с.