

УДК 612,821+612,822,6
©Арушанян, Эльбекьян

ИММУНОТОКСИЧНОСТЬ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ И ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ ЭПИФИЗАРНЫХ ФАКТОРОВ

Э.Б. Арушанян, К.С. Эльбекьян

Ставропольская государственная медицинская академия, 355003, Ставрополь,
ул. Мира, 310; факс: (9652) 35-0891; эл. почта: tigr85@inbox.ru

Анализ современных данных свидетельствует о том, что соли металлов обладают иммунотоксичностью. Основной эпифизарный гормон мелатонин с помощью разных механизмов, в том числе за счёт своих иммуностропных свойств, может оказывать антитоксическое действие.

Ключевые слова: соли металлов, иммунная система, эпифиз, мелатонин.

ВВЕДЕНИЕ. Среди множества экологически неблагоприятных факторов всё чаще привлекает к себе внимание загрязнение окружающей среды соединениями различных металлов, уровень которых в почве, воде и пищевых продуктах в ряде регионов нашей страны прогрессивно нарастает, что приводит к неизбежному росту заболеваемости населения. Токсические свойства металлов определяют, кроме того, происхождение целого ряда профессиональных вредностей [1].

Учитывая актуальность проблемы, несомненный интерес вызывает поиск и изучение естественных способов защиты организма от такого рода химической агрессии. В качестве универсального защитного механизма на борьбу с ней прежде всего мобилизуется иммунная система, она же первой оказывается подвержена действию токсикантов [2]. В ликвидацию обусловленных ими нарушений (в том числе иммунного статуса) могут быть вовлечены и другие механизмы.

Как показывают наши собственные и литературные данные, на такую роль вполне могут претендовать биологически активные вещества, продуцируемые мозговой железой - эпифизом. Его основной гормон мелатонин, а также отдельные пептиды в различных ситуациях демонстрируют протективные свойства и участвуют в ограничении проявлений стрессорных нагрузок и действия лекарственных ксенобиотиков [3, 4].

Стресспротективная функция эпифизарных соединений реализуется разными путями, в том числе за счёт модуляции иммунной системы [5]. В связи с этим представлялось интересным проанализировать имеющийся фактический материал, чтобы определить возможную заинтересованность иммуностропных свойств эпифиза в защите от токсического эффекта металлов.

1. Участие иммунной системы в токсичности металлов.

Вследствие загрязнения окружающей среды и накопления в организме самых различных металлов неизбежно отмечается мобилизация и поражение практически всех звеньев иммунитета. С одной стороны, это связано

с необходимостью обязательного включения защитного иммунного механизма, направленного на борьбу с любыми чужеродными воздействиями, в том числе, химического происхождения. С другой стороны, многие металлы, входя в состав ферментов, участвующих в регуляции иммунных реакций, способны непосредственно нарушать их функцию. Различные аспекты иммунотоксичности металлов уже обсуждались подробно ранее в серии публикаций [6-8], основываясь на которых позволительно в самой общей форме кратко резюмировать одно принципиальное положение.

Дело в том, что, несмотря на очевидное вовлечение иммунных механизмов в реакцию на токсическое действие металлов, нет и, пожалуй, не может быть однозначного ответа на вопрос о форме такого участия. И зависит это от существования большого числа переменных факторов, определяющих характер возникающих сдвигов в иммунной системе при экспериментальной и клинической оценке её состояния. Если не принимать в расчёт индивидуальную токсикологию тех или иных металлов, которая сама по себе имеет большое значение, то на получаемых результатах дополнительно сказываются доза (концентрация), в какой используются металлы, длительность воздействия, путь введения в организм, метод и условия (*in vivo* либо *in vitro*) регистрации отдельных биохимических показателей, вид животного и исследуемой ткани и т.п.

После нивелирования указанных переменных остаётся констатировать, что все многочисленные результаты, посвящённые изучению токсического влияния металлов на систему иммунитета, сводятся к трём достаточно простым и по сути своей базисным моментам. Они могут стимулировать, ослаблять или, действуя двояким образом, модулировать иммунную реактивность.

Повышенное содержание различных металлов в тканях и плазме крови людей, проживающих в экологически неблагоприятной местности, зачастую является причиной активации иммуногенеза с формированием разного рода аллергических реакций и аутоиммунной патологии. Так, если плазменный уровень свинца и концентрация кадмия в моче у детей и взрослых из таких регионов, превышая стандартные показатели, не достигали чрезмерных, токсических величин, то этому сопутствовало значимое усиление иммунитета. Об этом свидетельствовало возрастание синтеза некоторых иммуноглобулинов (IgA и IgM) и увеличение количества циркулирующих В-лимфоцитов, а также некоторых субпопуляций Т-клеток (CD4+). При этом содержание свинца в плазме крови чётко коррелировало с ростом иммунологических показателей и повышенной склонностью людей к аллергическим реакциям немедленного типа [9-11].

Наличие у низких концентраций солей тех же металлов иммуностимулирующих свойств подтверждают и данные экспериментов *in vitro*. В частности, добавление небольших количеств ацетата или хлорида свинца к периферическим мононуклеарам крови человека могло усиливать пролиферативный ответ на моноклональные антитела с запуском экспрессии Т-лимфоцитами целого ряда цитокинов (интерлейкина-4, интерлейкина-6 и интерлейкина-10). Это приводило также к росту клона Т-хелперов-2 [7].

Вместе с тем, существует значительное число экспериментальных и клинических доказательств существования у соединений различных металлов иммунотоксической активности [6]. К числу самых распространённых последствий токсического эффекта у человека и животных относятся снижение устойчивости к возбудителям инфекционных заболеваний и возрастание канцерогенеза.

Так, в крови рабочих, занятых на производстве алюминия, наблюдается снижение содержания Т-лимфоцитов с одновременным ростом количества В-клеток. У части обследованных отмечено уменьшение иммунологического показателя в виде отношения числа Т4+ клеток к субпопуляции Т8+. Из-за увеличения количества Т-супрессоров может происходить ослабление синтеза IgG с компенсаторным ростом В-клеток. Аналогичные изменения показаны в иммунном статусе крыс после хронического введения им солей алюминия.

У людей с высоким содержанием железа в крови и тканях обнаруживается угнетение фагоцитарной активности макрофагов. При этом в случае острой интоксикации установлено подавление функции цитотоксических Т-лимфоцитов, ограничение их ответов на антигенную стимуляцию и падение числа Т-хелперов и натуральных киллеров. Предполагается, что подобные сдвиги могут играть этиотропную роль в происхождении усиленного канцерогенеза и провокации инфекционных заболеваний, сопровождающих избыточное накопление железа в организме.

Резистентность мышей к экспериментальной инфекции зависит от дозы вводимых солей тяжёлых металлов (сульфата железа и кадмия). В небольших количествах они вызывают оптимизацию иммунной реактивности, а в токсических обуславливают усиление инфицирования со снижением антителогенеза вследствие подавления образования Т-хелперов и ограничения их пролиферации. Отмечается также дизрегуляция в продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-альфа). При инкубации кадмия и дихромата с нормальными мононуклеарами крови человека найдено увеличение фрагментации ДНК в качестве показателя интенсификации апоптоза клеток [12, 13].

У соединений кобальта *in vitro* показана высокая цитотоксичность в отношении альвеолярных макрофагов крыс. Добавление дихлорида кобальта к крови мышей резко ограничивает антителообразование в ответ на эритроциты барана и угнетает иммунный ответ тимоцитов человека [6, 14].

Адекватным маркёром реакции клеточных элементов иммунной системы на химическую агрессию, в том числе обусловленную металлами, признаётся повышенное накопление низкомолекулярных, богатых цистеином протеинов – металлотионеинов. Оценка их содержания позволила установить факт неодинаковой устойчивости клеток к интоксикации: моноциты, в отличие от гранулоцитов, чрезвычайно легко реагировали увеличением клеточного содержания этих белков в ответ уже на низкие концентрации кадмия [15].

В основе токсического эффекта металлов в отношении иммунных механизмов (с последующим снижением устойчивости к инфекции и усилением канцерогенеза) лежит, очевидно, целый комплекс причин. Среди них ведущую роль, несомненно, играет активная генерация при участии металлов свободных радикалов, что ведёт к развитию оксидантного стресса со всеми вытекающими отсюда последствиями как для клеток периферической крови, так и иммунокомпетентных органов (тимуса, селезёнки, лимфатических узлов).

В частности, свободно проникая в любую клетку за счёт своей хорошей жирорастворимости, металлы способны вызывать различные модификации в структуре ДНК и РНК с изменением функции многих транскрипционных факторов. Они могут также увеличивать пероксидацию липидов мембранных образований, связывать сульфгидрильные группировки ферментов и белков, менять электролитный баланс с накоплением внутриклеточных ионов кальция. Под влиянием металлов функциональное равновесие между оксидантными и антиоксидантными механизмами в целом смещается в пользу первых с понижением активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-пероксидазы и падением уровня естественных антиоксидантов типа глутатиона. В комплекс серьёзных поражений входит также повреждение митохондрий и микросомального аппарата клеток [7, 16].

2. Эпифизарная защита от токсического эффекта металлов.

Результаты экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo* убеждают в том, что эпифизарные индолы и в первую очередь мелатонин способны нейтрализовать проявление оксидантного стресса, возникающего при интоксикации разными соединениями металлов. *In vitro* такие факты установлены на культурах клеток из самых различных тканей.

Известно, что соединения двухвалентного железа при контакте с пероксидом водорода способствуют образованию свободных радикалов с высокими повреждающими свойствами, которые среди прочего ведут к запуску процессов

ПОЛ. Показателем этого служит накопление в среде малонового диальдегида. Подобное явление наблюдали при инкубировании сульфата железа и пероксида водорода с гомогенатами щитовидной железы свиней. Введение в среду мелатонина в широком диапазоне концентраций обеспечивало защиту эндокринной ткани от ПОЛ, снижая образование малонового диальдегида [17].

Сходный протективный эффект этого гормона показан и в отношении токсических свойств соединений других металлов, в частности, меди. В гомогенатах печени крыс ионы меди способствовали усилению ПОЛ, тогда как введение мелатонина предупреждало токсическое повреждение гепатоцитов [18]. Соли алюминия и бета-амилоидный пептид, в равной мере вовлечённые в генез болезни Альцгеймера, увеличивали ПОЛ в мембранах тромбоцитов, полученных из донорской крови. Добавление мелатонина дозозависимо подавляло обе формы интоксикации [19].

Хром в виде дихромата, инкубируемый с первичной культурой гепатоцитов крыс, увеличивал клеточный уровень повреждённых нитей ДНК и содержание малонового диальдегида. Мелатонин предупреждал тот и другой эффекты и одновременно нормализовал активность каталазы, не влияя, правда, на содержание глутатиона, активность ферментов его метаболизма и супероксиддисмутазы [20].

Бликие результаты получены в исследованиях *in vivo*. Внутривентрикулярное введение хлорида ртути крысам провоцировало интоксикацию, в основе которой лежал оксидантный стресс с усилением ПОЛ, накоплением малонового диальдегида и падением уровня глутатиона в ткани печени, почек, лёгких. Хроническое введение мелатонина (10 мг/кг) и предшественника глутатиона ацетилцистеина предупреждало развитие ртутной интоксикации и появление указанных сдвигов [21].

Повторные инъекции животным ацетата свинца также вели к активации ПОЛ в структурах головного мозга (полосатом теле и гиппокампе) и печени. Это сопровождалось снижением активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы, падением уровня глутатиона в крови и тканях. Ежедневное (в течение трёх недель) одновременное применение эпифизарного гормона (10 или 30 мг/кг) оказывало выраженный профилактический эффект с нивелированием биохимических нарушений [22, 23].

В связи с такого рода сведениями чрезвычайно показательные результаты представлены Chen и соавторами [24]. Они локально вводили соединения железа в область голубого пятна продолговатого мозга крыс, которое служит источником восходящих норадренергических путей. Возникало весьма селективное окислительное повреждение нервных клеток с прогрессирующим апоптозом в самом ядре, падением уровня норадреналина в ипсилатеральном гиппокампе и нарушением поведения. Если применению железа предшествовали системные инъекции мелатонина, то биохимические, морфологические и поведенческие расстройства существенно ослабевали. В гиппокампе этому сопутствовало нарастание уровня глиального нейроростового фактора.

В основе протективных свойств гормона при интоксикации металлами лежит несколько причин. Прежде всего, защита клеток может зависеть от его антиоксидантной активности. Подобно витамину Е и другим антиоксидантам, он способен гасить свободнорадикальные процессы, выступая в роли “ловушки” свободных радикалов. Одновременно мелатонин повышает функциональное состояние естественной антиоксидантной системы за счёт активации входящих в её состав ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [25-27].

Вместе с тем в происхождении антитоксического эффекта следует принимать в расчёт возможность непосредственного химического взаимодействия гормона и отдельных металлов. По крайней мере, при помощи электрохимических методов показано, что различные металлы (алюминий, медь, железо, цинк) могут образовывать комплексы с мелатонином, который выступает в роли их хелатора [28].

Подобные факты позволяют ставить вопрос о целесообразности более подробного изучения возможностей мелатонина в токсикологии и разработки

рекомендаций для его использования в качестве потенциального антиоксидантного средства. В пользу такого подхода говорят первые наблюдения на больных, страдавших анемией. В целях терапии они получали внутривенно сахарат железа или эритропоэтин, способствующие развитию оксидативного стресса с накоплением малонового альдегида и снижением активности глутатионпероксидазы и каталазы. При внутривенном введении больным за час до этого мелатонина (0,3 мг/кг) указанные сдвиги предупреждались без каких-либо побочных реакций [29].

Рассматривая проблему взаимоотношений солей металлов и эпифиза, не следует выпускать из вида вероятность существования обратной ситуации – негативного влияния самих металлов на защитную эпифизарную деятельность. Так, добавление меди к культуре специфических клеток железы пинеалоцитов ограничивало синтез прекурсоров мелатонина и секрецию самого гормона за счёт ингибирования ключевого фермента N-ацетилтрансферазы. Хлористое железо снижало содержание мелатонина в клеточных элементах различных периферических тканей (сердца, печени, почек) [30, 31].

Таким образом, эпифиз в качестве универсального стресспротективного аппарата активно вовлечён в защиту от интоксикации металлами. Чтобы определить, в какой мере эта защита может быть связана с изменением иммунного статуса, необходимо оценить иммуностимулирующие свойства самих эпифизарных факторов.

3. Эпифиз и деятельность иммунной системы.

В настоящее время хорошо известно о широком взаимодействии иммунных и эндокринных механизмов. Не последнюю роль в таком взаимодействии выполняет эпифиз, активно влияющий на разные звенья иммунитета с помощью основного гормона мелатонина, а также пептидных соединений. Подробному обсуждению данной проблемы посвящён ряд обзорных исследований [5, 32, 33], где представлены необходимые ссылки, и основные положения из которых приводятся ниже.

В пользу прямого вовлечения эпифиза в деятельность иммунной системы свидетельствовали результаты экспериментов, когда удаление железы либо её функциональное выключение (постоянным освещением или с помощью бета-адреноблокаторов) приводило к заметному ограничению иммунной реактивности со снижением гуморального и клеточного иммунитета. Подобные нарушения легко устранялись введением экзогенного мелатонина, который проявлял отчётливое иммуностимулирующее действие. Существование у гормона такой способности подтверждал целый ряд фактов.

Инкубация клеток селезёнки мышей с мелатонином увеличивала, например, их пролиферативный ответ на антигенную стимуляцию. Даже двукратного введения мелатонина оказывалось достаточным, чтобы повысить антигензависимую цитотоксичность спленоцитов, направленную на клетки-мишени. Он также оказывался способен улучшать антигенную презентацию макрофагов селезёнки Т-клетками, что признаётся важным компонентом его иммуностимулирующей активности.

Особенно чётко гормональная стимуляция иммунитета проявляется в условиях его возрастной, стрессорной или лекарственной депрессии. Так, хронические инъекции мелатонина пожилым мышам и животным с ослабленной цитостатиками иммунной реактивностью резко увеличивало продукцию антител Т-лимфоцитами. Такой эффект связывают с усилением индукции Т-хелперов и с одновременным возрастанием выработки интерлейкина-2. Постоянное освещение, часто используемое в эксперименте для непрямого подавления эпифизарной функции, резко ослабляло у птиц гуморальный и клеточный ответ на стимуляцию фитогемагглютинином в виде снижения титра антител и кожной базофильной гиперреакции. Мелатонин восстанавливал иммунный статус животных, причём нормализацию гуморальной составляющей наблюдали от строго определённой дозы гормона, тогда как клеточного иммунитета – независимо от его количества.

Следует отметить, что существование у мелатонина иммуностимулирующей активности отнюдь не единодушно признаётся всеми исследователями. Есть указания на её отсутствие и даже на способность гормона вызывать иммунную депрессию. Так, в культуре мононуклеаров из крови людей в низких концентрациях мелатонин не влиял, а в более высоких дозозависимо тормозил образование цитокинов (интерферонов, фактора некроза опухолей-альфа) в ответ на фитогемагглютинин. Аналогичным образом гормон подавлял функцию активированных макрофагов крыс, снижал образование интерлейкина-2 Т-хелперами у мышей, тормозил антигенстимулируемые пролиферативные процессы.

Следовательно, многочисленные данные со всей определённойностью указывают на участие эпифизарных факторов, в частности, мелатонина в организации работы иммунной системы. Расхождения же во взглядах исследователей на иммуотропные свойства мелатонина могут быть отнесены за счёт самых различных причин (использование неодинаковых методов, видов животных, доз препарата т.п.). Однако, следует обратить внимание на одно обстоятельство, весьма существенное для иммуофармакологии гормона. Наличие у него иммуностимулирующей активности чаще описывается на фоне предшествующего угнетения иммунного ответа, тогда как для возникновения меланин-зависимой иммунной депрессии требуется начальная провокация иммунитета. Тем самым речь должна идти о существовании у гормона иммуномодулирующих свойств, что совпадает с представлениями об адаптогенной роли эпифиза в целом.

Исходя из задач настоящей работы, принципиальное значение имеет вопрос о путях реализации эпифизарного контроля за иммунной системой. Судя по имеющимся сведениям, происходит это за счёт прямого и опосредованного вмешательства в функцию иммуокомпетентных клеток. Прямое действие может быть направлено на лимфоциты, циркулирующие в крови и расположенные в центральных органах иммуогеनेза, опосредованные же реакции зависят от взаимодействия мелатонина с иммуномодуляторными пептидами и некоторыми эндокринными железами.

В опытах на культуре лимфоцитов человека и грызунов убедительно доказано существование мест специфического связывания мелатонина. Как показывают данные, полученные на макрофагах мышей, сродство этих мест достаточно высоко для обнаружения уже малых, физиологических концентраций плазменного гормона. Его добавление к инкубационной среде тормозило вызванную форсколином стимуляцию сАМР в клетках, предварительная же обработка макрофагов коклюшным токсином блокировала такого рода угнетающий эффект. Под влияние мелатонина тормозилось включение меченого тимидина в культуре антигенстимулируемых лимфоцитов из крови людей, что принимают за доказательство прямого воздействия его на лимфопролиферативные процессы.

Объектом непосредственного воздействия мелатонина служат и клеточные элементы самих лимфоидных органов. В селезёнке, тимусе, лимфатических узлах, а также в сумке Фабрициуса у птиц выявлены места специфического связывания меченого йодом мелатонина, из которых он легко вытеснялся экзогенным гормоном. Прямое введение его в эти структуры снижало их вес, значительно ограничивая продукцию антител. У крыс инъекции мелатонина стимулировали генную экспрессию проопиомеланокортина в тимусе. Нарушенный при эпифизэктомии подобный контроль восстанавливался повторным введением гормона. Аналогичный эффект показан в отношении бластогенного ответа тимоцитов и спленоцитов у грызунов, ослабленного после удаления эпифиза.

Мелатониновые рецепторы периферических и центральных лимфоидных клеток имеют разную локализацию. мРНК таких рецепторов экспрессируются как на цитоплазматических мембранах, так и в ядре лимфоцитов из селезёнки крыс. Есть мнение, что именно экспрессия ядерных рецепторов обуславливает активирующее влияние мелатонина на продукцию интерлейкина-2 мононуклеарами крови человека.

Наряду с прямым, существует и опосредованный контроль со стороны эпифиза за системой иммунитета, при этом наиболее убедительно аргументировано участие в нём опиоидов. Известно, что опиоидные пептиды вовлечены в регуляцию многих физиологических функций, обеспечивая координации нервных, эндокринных и иммунных реакций. Показано, что низкие концентрации мелатонина стимулируют *in vitro* высвобождение из CD4+ Т-лимфоцитов, именуемых “лимфоморфинами” опиоидов. Посредством специфических опиатных рецепторов они активируют клеточные элементы тимуса, усиливают синтез антител и воспроизводят *in vivo* иммуотропные свойства мелатонина, обнаруживая тождественный ему циркадный ритм выработки. В то же время иммуотропные эффекты гормона отчасти ослабляются антагонистом опиатных рецепторов налтрексоном.

Иммуномодулирующее действие гормона может представлять собой вторичный феномен из-за особых отношений эпифиза и гипоталамо-адренокортикальной системы с её иммунодепрессивными возможностями. Проведённый нами ранее анализ значительного литературного материала, убеждает в том, что эти отношения имеют достаточно сложную природу. При нормальном состоянии организма они обычно никак не проявляются, но в условиях повышенной активности коры надпочечников, в том числе стрессорного происхождения, приобретают ярко выраженный тормозной характер [34]. Посредством мелатонина возможно торможение как выработки глюкокортикоидов железой, так и продукции в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг фактора. Мелатонин заметно снижает плотность глюкокортикоидных рецепторов в различных тканях, в том числе и в тимусе. Поэтому вызываемую им стимуляцию иммунного ответа можно принять за свидетельство растормаживания иммунных механизмов вследствие ослабления адренокортикального сдерживания.

Согласно представленным фактам, эпифиз посредством мелатонина обеспечивает достаточно широкий, преимущественно модуляторный контроль за деятельностью различных звеньев иммунной системы.

4. Участие иммуотропных свойств эпифиза в защите от токсического действия металлов.

Принимая во внимание способность эпифизарных факторов, с одной стороны, противодействовать токсичности металлов, а с другой – оказывать модуляторное влияние на иммунную систему, правомерно допустить, что их последнее свойство может служить частью антитоксического эффекта. Имеющиеся немногочисленные факты свидетельствуют в пользу такого предположения.

В частности, хроническая интоксикация солями свинца и кадмия вызывает у мышей падение веса тимуса, снижение митогенного ответа Т-клеток селезёнки на конканавалин А, с ослаблением выработки IgG, уменьшением числа Т-хелперов (CD4+) и натуральных киллеров, т.е. развивается выраженная иммуносупрессия. Если животным предварительно вводили эпифизарный мелатонин (10 либо 50 мг/кг) в течение двух недель, то иммуносупрессивные свойства металлов резко ослабевали, а в некоторых случаях полностью отсутствовали [35, 36].

Согласно результатам наших наблюдений [37], 10-дневная затравка крыс смесью тяжёлых металлов, в которую входили соединения свинца, железа, цинка и никеля, сопровождалась высоко достоверным понижением количества лейкоцитов и Т-лимфоцитов в крови животных при незначимом уменьшении числа В-лимфоцитов и моноцитов, тогда как содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) практически удваивалось.

При сочетании инъекций смеси металлов с низкими дозами мелатонина обнаружена явная тенденция к нормализации плазменного уровня как всей популяции лимфоцитов, так и отдельных подгрупп Т-клеток. При этом показатели гуморального иммунитета восстанавливались слабее, чем клеточного.

Данные экспериментов *in vivo*, указывающие на возможность ослабить иммуотоксичность металлов при помощи мелатонина, совпадают с

наблюдениями, сделанными *in vitro*. Так, добавление хлорида железа к лимфоцитам периферической крови крыс усиливало процессы ПОЛ в этих клетках. Внесение в среду эпифизарного гормона (0,1 мМ) или тролокса (препарат витамина Е) обеспечивало отчётливый антиоксидантный эффект и предупреждало накопление малонового альдегида [38].

Опыты на подвергнутых эпифизэктомии животных, когда происходит резкое снижение плазменной концентрации мелатонина, в принципе подтверждают вывод об участии железы в иммунологической защите от интоксикации металлами. Как и следовало ожидать, удаление эпифиза может усиливать их иммунотоксичность. Действительно, если после эпифизэктомии крысы получали смесь солей тяжёлых металлов, то у них отмечалось более резкое падение числа Т-лимфоцитов, чем у ложнооперированных животных. В то же время для ЦИК показана обратная закономерность: их уровень нарастал при интоксикации и снижался после удаления эпифиза [39].

Наличие у эпифизарного мелатонина отчётливой антитоксической активности при отравлении солями металлов, а также выраженных иммуностропных свойств позволяет ставить вопрос о целесообразности дальнейшего изучения гормона в качестве потенциального средства для борьбы с последствиями интоксикации. Не вызывающий серьёзных побочных реакций и лишённый собственной токсичности мелатонин может оказаться весьма ценным препаратом для токсикологической практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интоксикация солями металлов принадлежит к числу актуальных экологических проблем. К отрицательным последствиям этого относятся нарушения нормального иммунного статуса в виде его реактивного повышения с формированием аллергических реакций, либо иммунной супрессии с активацией инфекционной и онкологической патологии. Среди естественных факторов защиты организма человека и животных от любого стресса, в том числе химического происхождения, привлекает к себе внимание своей универсальной протективной ролью мозговая железа эпифиз и её биологически активные соединения. Основным гормоном железы мелатонин и пептиды одновременно способны оказывать модуляторное влияние на иммунную систему, вмешиваясь в различные звенья иммуногенеза. По-видимому, в этом заключается одна из причин их антитоксического эффекта при отравлении металлами, что позволяет рекомендовать изучение мелатонина в качестве потенциального антитоксического средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг И.М., Иванова Л.А. (1999) Мед. труда и пром. экол., **11**, 28-32.
2. Забродский П.Ф. (1998) Токсикол. вестн., **6**, 9-15.
3. Арушанян Э.Б. (1995) Эксперим. и клин. фармакол., №1, 59-65.
4. Арушанян Э.Б. (1996) Успехи физиол. наук, №3, 31-50.
5. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. (2002) Эксперим. и клин. фармакол., №5, 73-80.
6. Marth E., Yelovcan S., Kleinhapfl B. et al. (2001) J. Occup. Med. Environ. Health., **14**, 375-386.
7. Hemdan N.Y., Emmrich F., Adham K. et al. (2005) Toxicol. Sci., **86**, 75-83.
8. Mondal T.U., Li D., Swami R. et al. (2005) J. Toxicol. Environ. Health., **68**, 555-556.
9. Boscolo P., DiGioacchino M., Sabbioni E. et al. (1999) Int. Arch. Occup. Environ. Health, **72**, 26-32.
10. Lutz P.M., Wilson T.Y., et al. (1999) Toxicology, **134**, 63-78.
11. Sarasua S.M., Vogt R.F., Henderson Z. (2000) J. Toxicol. Environ. Health., **60**, 1-15.
12. Bagchi D., Joshi S., Badchi M. et al. (2000) J. Biochem. Mol. Toxicol., **14**, 33-41.
13. Krocova Z., Macela A., Kroca M. (2000) Toxicol. in Vitro, **14**, 33-40.

14. *Roesems G., Haet P.H., Dinsdale D. et al.* (2000) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **168**, 173-174.
15. *Yurkow E.J., DeCoste C.Y.* (1999) *J. Toxicol. Environ. Health.*, **58**, 313-327.
16. *Valko M.H., Morris M., Crovin T.* (2005) *Curr. Med. Chem.*, **12**, 1161-1208.
17. *Karbownik M., Lewinski A.* (2003). *J. Cell. Biochem.*, **90**, 806-811.
18. *Parmar P., Limson J., Nyokong T.* (2002) *J. Pineal. Res.*, **32**, 237-242.
19. *Daniels W.M., van Rensburg S.J., van Zyl J.M.* (1998) *J. Pineal. Res.*, **24**, 78-82.
20. *Susa N., Ueno S., Furukawa Y. et al.* (1997) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **144**, 577-584.
21. *Sener G., Sehirli A.O., Ayanoglu-Dulger G.* (2003) *Pharmacol. Toxicol.*, **93**, 290-296.
22. *El-Missiry M.A.* (2000). *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **14**, 57-62.
23. *El-Sokkary G.H., Kamel E.S., Reiter R.J.* (2003) *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **8**, 461-470.
24. *Chen K., Lin A., Chiu T.* (2003) *J. Pineal. Res.*, **35**, 109-117.
25. *Анисимов В.Н., Краконенко В.М., Хавинсон В.Х.* (1995) Докл. РАН, **343**, 557-559.
26. *Reiter R.J.* (1998) *Progr. Neurobiol.*, **56**, 359-384.
27. *Srinivasan V.* (2002) *Ind. J. Exp. Biol.*, **40**, 668-679.
28. *Limson J., Nyokong T., Daya S.* (1998) *J. Pineal. Res.*, **24**, 15-21.
29. *Herrera J., Nava M., Romero F., Rodrigues-Jtubo B.* (2001) *Am. J. Kidney Dis.*, **37**, 750-757.
30. *Pablos M.J., Agapito M.T., Menendez-Pelaez A. et al.* (1996) *J. Cell. Biochem.*, **60**, 317-321.
31. *Parmar P., Daya S.* (2001). *Metab. Brain Dis.*, **16**, 199-205.
32. *Maestroni G.J.* (1998) *J. Photochem. Photobiol.*, **43**, 186-192.
33. *Skwarlo-Sonta K.* (2002) *Neuro Endocrinol. Lett.*, **1**, 61-66.
34. *Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г., Эльбекьян К.С.* (1993) Успехи физиол. наук, №4, 12-27
35. *Kim Y.O., Ahn Y.K., Kim Y.H.* (2000) *Int. J. Immunopharmacol.*, **22**, 275-284.
36. *Kim Y.O., Pyo M.Y., Kim J.H.* (2000) *Int. J. Immunopharmacol.* **22**, 821-832.
37. *Эльбекьян К.С.* (2005) Токсикол. вестн., **1**, 38-41.
38. *Jajte J., Zmyslony M., Rajkowska E.* (2003) *Med. Prac.*, **54**, 23-28.
39. *Эльбекьян К.С.* (2003) Человек как объект комплексного исследования, Ставрополь, с. 220-223.

Поступила: 19. 12. 2005.

IMMUNOTOXICITY OF METALS AND PROTECTIVE FUNCTION OF PINEAL FACTORS

E.B. Arushanian, K.S. Elbekian

Stavropol State Medical Academy, ul. Mira, 310, Stavropol, 355003 Russia;
e-mail: tigr85@inbox.ru

Analysis of the literature data shows that different metals has immunotoxic properties. Biological active compounds of the pineal gland and especially its main hormone, melatonin decreased of toxic shifts through normalization of immune state.

Key words: salt metals, immune system, pineal gland, melatonin.