

Гипоксия и иммунитет.

Выполнила студентка 3 курса
Педиатрического ф-та гр№10
Малхасян Лиана Юрьевна

- Гипоксия (hypoхiа; греч. hуро- + лат. оху [genium] кислород; синоним: кислородное голодание, кислородная недостаточность) — патологический процесс, возникающий при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления; важный компонент патогенеза многих заболеваний.

- Особенности функционирования иммунной системы в условиях горной гипоксии мало освещены в литературе. Горный климат имеет ряд специфических особенностей, отличающих его от климата равнинных регионов. Одним из важнейших факторов в воздействии на организм горного климата является низкое атмосферное давление и соответствующее ему сниженное парциальное давление кислорода, которое проявляет свое действие на фоне низкой температуры воздуха и его сухости, высокой ультрафиолетовой радиации, резких суточных и сезонных перепадов температур и многих других природных факторов.
- В то время как низкое парциальное давление кислорода является общим для любого горного комплекса, другие климатические факторы в разных широтах неоднородны и изменчивы. Поэтому на одинаковых высотах различных горных районов климат заметно отличается. Очевидно, в природных условиях речь может идти только об интегральном влиянии компонентов горного климата при ведущем значении низкого парциального давления кислорода (Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н., 1978).

- Значительный интерес представляет зависимость между горными условиями и связанными с ними медико-биологическими эффектами. Большинство исследователей соответственно влиянию на организм ведущего гипоксического фактора подразделяет горные уровни на низкогорье, среднегорье и высокогорье.
- Клинические исследования свидетельствуют о том, что акклиматизация к высотной гипоксии повышает выносливость организма к ряду экстремальных факторов и может быть использована в целях профилактики и лечения многих заболеваний (Миррахимов М.М., 1977; Березовский В.А., Дейнега В.Г., 1988). Однако положительная сторона горного климата проявляется в основном на высотах до 2000 м, а высоты, превышающие 3000 м, могут оказывать отрицательное влияние на здоровье населения вплоть до развития дизадаптационной патологии (Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н., 1978).
- Иммуитет рассматривается сегодня не только как способ защиты от инфекции, но и как комплекс механизмов, направленных на сохранение постоянства антигенного состава внутренней среды организма и тем самым его целостности (Петров Р.В., 1976).

- Одна из основных функций иммунитета состоит в осуществлении иммунологического надзора, т.е. в распознавании «своих» и «чужих» антигенов и элиминации последних из организма. Поэтому при изучении общих закономерностей перестройки реактивности в гипоксических условиях важным является исследование способности организма реагировать на генетически чужеродную антигенную информацию. По мнению I.L. Tarani (1966), иммунные реакции являются адекватной моделью для исследования влияния окружающей среды на реактивность организма.

устойчивость организма к инфекции

- Влияние высотной гипоксии на противои инфекционную резистентность организма наиболее полно исследовано в условиях натуральных и модельных экспериментов на животных.
- Умеренная барокамерная гипоксия, по мнению многих авторов, приводит к активации механизмов иммунитета, устойчивость экспериментальных животных к инфекции при этом не снижается или возрастает. При высокой же и длительной гипоксии у адаптируемых к «высоте» животных резистентность к бактериальной и протозойной инфекции, напротив, заметно уменьшается. Имеются надежные данные о том, что в условиях продолжительной и глубокой барокамерной гипоксии, имитирующей высоту 5000 – 6000 метров, возрастает чувствительность экспериментальных животных к стрептококковой, стафилококковой, пневмококковой, брюшнотифозной, сальмонеллезной инфекциям, к трипаносомам и плазмодиям малярии, возбудителям туляремии, газовой гангрены. У таких животных тяжелее протекает катар верхних дыхательных путей, пневмония, сальмонеллез, септицемия и эндокардиты. Адаптация животных к гипоксии снижает превентивные свойства иммунных сывороток животных, иммунизированных живой туляремийной вакциной в отношении *Bact. Tularensis*.

- При этом можно считать установленным, что величина и «знак» наблюдаемых эффектов зависит, прежде всего, от степени гипоксии. Среди бактериозов исключение составляет туберкулезная инфекция, резистентность к которой в горных условиях на высоте свыше 4500 м несколько повышается (Трарани I.L., 1966). Согласно наблюдениям В.М. Давыдовой (1963, 1964), ежедневная, в течение месяца прерывистая барокамерная гипоксия с четырехчасовыми «подъемами» на «высоту» 4500 м смягчает у белых мышей течение экспериментального туберкулеза и увеличивает продолжительность жизни. По данным Г.С. Кана (1966), предварительная адаптация в течение 1 месяца к барокамерной гипоксии («высота» 4500 м и 7600 м) повышает резистентность белых мышей к последующему заражению туберкулезом за счет активации неспецифических механизмов противoinфекционной резистентности. Средняя продолжительность жизни таких животных на 48% превышает наблюдаемую в контрольной группе.
- В то же время предварительная вакцинация мало сказывается на устойчивости животных к кислородному голоданию.

- Горные высоты выше 4700 м не снижают специфической вакцинирующей активности БЦЖ и не влияют на вызываемый ею защитный эффект. В эксперименте на морских свинках, вакцинированных БЦЖ, показано, что специфические факторы иммунитета в горных районах Тянь-Шаня (3200 м) формируются на уровне, обеспечивающем достаточно высокую устойчивость организма к туберкулезной инфекции. Высокогорная гипоксия не влияет существенно на приживаемость и иммуногенность вакцины БЦЖ, т.е. на факторы, определяющие целесообразность применения вакцины с профилактической целью. Вакцина БЦЖ создает у экспериментальных животных в высокогорье выраженную защиту от туберкулеза.
- Своеобразная картина выявляется в случае вирусных инфекций. В отличие от патологических процессов, вызываемых бактериями и простейшими, пребывание экспериментальных животных в условиях высокогорья повышает их резистентность к вирусным инфекциям. Об этом, в частности, говорят данные I.L. Trapani (1969), свидетельствующие об относительно высокой, связанной с интенсивным синтезом иммуноглобулинов γ S, устойчивости животных к некоторым вирусам при гипоксии (4500–4700 м). Объектом исследования служили линейные мыши, интраназально зараженные вирусом гриппа. При нормальном атмосферном давлении (контрольная группа) 50% животных погибли на 6-й, а на высоте – лишь на 28-й день после заражения. Титры антивирусных антител в горах были выше, чем на равнине, причем максимума они достигали через две недели после заражения. Эти данные согласуются с результатами Т.А. Крупиной с соавт. (1974), наблюдавшей у здоровых лиц, находившихся кратковременно на высоте 2100–2300 м, нарастание уровня антител, специфичных к вирусу гриппа. Барокамерная тренировка также повышала устойчивость животных к вирусной инфекции.

- Другие исследователи (Katler S.S., 1955) сообщают о том, что невысокая барокамерная гипоксия (3000 м) немного задерживает размножение вируса гриппа, а «подъем на высоту» 7000 м утяжеляет течение гриппозной пневмонии. Конкретные пути реализации указанных явлений остаются пока невыясненными, непонятно, например, почему у адаптирующихся к гипоксии животных снижение сопротивляемости к бактериальной и протозойной инфекциям сочетается с ее нарастанием по отношению к туберкулезу и заболеваниям вирусной этиологии.
- Сравнительно высокую чувствительность животных к острым бактериальным инфекциям при значительных степенях разрежения воздуха можно связать с недостаточным снабжением кислородом системы иммунокомпетентных клеток и, вследствие этого, с угнетением синтеза антител, однако сам вопрос о наличии прямой корреляции между устойчивостью животных к инфекции и содержанием в крови антител далек от своего решения. Достаточно проблематична и высказанная Н.Н. Сиротининым (1951) точка зрения о том, что снижение устойчивости организма к патогенным анаэробам может быть следствием их усиленного размножения и повышения инвазивности в атмосфере с низким парциальным давлением кислорода, т. к. эти физические условия явно недостаточны для обеспечения развития таких облигатных анаэробов, как группа *Perfringens*. Более вероятным является объяснение снижения защиты от бактериальной инфекции частичным подавлением иммунобиологической реактивности организма вследствие нарушения при гипоксии окислительных процессов в цикле Кребса. Усиление резистентности к вирусной инфекции также, возможно, связано с энергетическим голоданием при блокаде цикла Кребса, приводящим к торможению репродукции вирусов. Большое значение для интерпретации указанных явлений имеет изучение влияния гипоксии на выработку интерферона, ингибирующего репродукцию вирусов, однако эта сторона вопроса в литературе пока не освещена.

- Степень влияния гипоксии на противои инфекционную резистентность зависит в большей мере от генотипа животных. Показано, что при подъеме на одну и ту же высоту 3500 м. устойчивость различных линий мышей к инфекции, вызываемой E. Coli, меняется по-разному. Однако в рамках экологической иммунологии использование только чистопородных животных вряд ли оправдано, так как эксперимент при этом отрывается от естественных условий смешанных популяций .
- Учитывая, что в горах низкое парциальное давление кислорода проявляется на фоне интегрального действия многих других климатических факторов, представляет интерес изучить устойчивость животных к инфекции в условиях природной гипоксии. При этом следует помнить, что особенности противои инфекционного иммунитета у горцев могут быть связаны не только с горной гипоксией, но и с генетическими факторами, а также с рядом социально-бытовых моментов.

Иммунный статус и неспецифическая резистентность организма у жителей разных высот

- Природные условия высокогорья весьма специфичны и это накладывает отпечаток на деятельность различных физиологических систем организма, включая систему иммунитета. К особенностям природной обстановки высокогорья, помимо гипоксии и гелиогеографических моментов, следует отнести также бедность окружающей среды растительными аллергенами и низкую загрязненность местности бактериальной флорой.
- У горцев Центрального Тянь-Шаня (1840, 2600–2800 м), в отличие от жителей низкогорья (760 м), снижены бактерицидность сыворотки крови и такие показатели ее литической потенции, как активность комплемента, лизоцима и бета-лизинов. У них снижены также фагоцитарный индекс нейтрофилов и моноцитов и интенсивность восстановления ими нитросинего тетразолия в диформазап соответственно высоте местности проживания. Все это создает впечатление, что у аборигенов гор напряженность неспецифических факторов резистентности организма ниже, чем у жителей равнины.

- Поскольку основным продуцентом лизоцима являются фагоциты, Р.С. Саалиева (1975) провела сопоставление этих показателей у горцев Тянь-Шаня (1760 м). Было замечено снижение активности лизоцима параллельно падению фагоцитарной функции лейкоцитов. У этих лиц также был снижен комплементарный титр сыворотки крови. Подобные исследования проводились и в возрастном аспекте. У детей, проживающих постоянно в условиях высокогорной гипоксии Тянь-Шаня, также наблюдалось снижение фагоцитарной и лимфоцитарной активности сыворотки крови (Комаров Г.А., Григорьева Ф.М., 1979).
- Таким образом, у постоянных жителей разных горных высот снижение неспецифических факторов резистентности организма коррелирует с высотой местности их проживания и тем самым с парциальным давлением кислорода.

- Существенные изменения отмечены и в различных звеньях приобретенного иммунитета, замкнутых как на Т-, так и на В-субпопуляциях лимфоцитов. Например, у коренных жителей Тянь-Шаня, проживающих на высоте 2600 м над уровнем моря, уровень IgM, а также титры стафилококкового антитоксина и антистрептолизина-О ниже, чем у жителей низкогорья, – скорее всего, за счет меньшей обсемененности окружающей среды бактериальной микрофлорой (Тулебеков Б.Т., 1977). Не исключено, что именно низким антистафилококковым иммунитетом можно объяснить выявленную нами у жителей гор относительно высокую – примерно в два раза выше, чем в низкогорной местности, – неспецифическую заболеваемость легких.

- Большое значение для оценки иммунологического статуса жителей гор имеет определение содержания у них Т- и В-популяций лимфоцитов. Исследования, проведенные в горах Тянь-Шаня и Восточного Памира (760, 1700–1800, 2020, 3600 м), показали, что для постоянных жителей высокогорья характерно снижение содержания в крови Т-розеткообразующих лимфоцитов и их функциональной активности в Ф1 А-тесте соответственно высоте местности проживания. Т-лимфопения у горцев., проживающих на высоте 3600 м, сочеталась с возрастанием удельного содержания в крови В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов А и G. В данном случае, очевидно, можно говорить о своеобразной перестройке иммунитета у горцев соответственно экологическим особенностям высокогорной местности.

- Согласно другим исследованиям, у аборигенов западных Гималаев (3692 м) и уроженцев уровня моря, проживающих на той же высоте в течение 2 лет, имеет место усиление бласттрансформации лимфоцитов с ФГА и интенсификация иммунного ответа на внутрикожное введение динитрохлорбензола, по сравнению с постоянными жителями уровня моря. Нарастание титра ВИ-агглютининов после введения ТАБ – вакцины у них также выше, чем у жителей уровня моря.
- Есть серьезные основания полагать, что сложная картина иммунологических сдвигов, выявленная у жителей высокогорья, не может быть интерпретирована прямолинейно и упрощенно в терминах «повышение» или «понижение». Речь идет скорее о перестройке системы иммунитета и формирования новой «нормы», адекватной средовым условиям. При этом, естественно, одни звенья иммунологической реактивности могут быть снижены, а другие, напротив, повышены.

- Хорошо известно, что в природных условиях высокогорья происходит интегральное влияние на организм многих слагающих компонентов горного климата при ведущем значении горной гипоксии. Нами изучались особенности функционирования иммунной системы у постоянных жителей различных горных высот (Китаев М.И., Собуров К. А., Гончаров А.Г., 1998).
- Иммунологическое обследование включало определение в крови Т- и В-лимфоцитов и субпопуляций Т-клеток методом непрямой поверхностной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител. Оценку фагоцитарной активности моноцитов проводили в тесте с монодисперсными частицами латекса. Для постоянных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира (3200–3600 м) оказалось характерным снижение содержания в крови Т-лимфоцитов с экспрессированными на них мембранными антигенами CD 5+ (все Т-лимфоциты), CD 3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы-индукторы), что свидетельствует о более низком уровне функционирования у них Т-звена иммунитета по сравнению с таковым у жителей низкогорной и среднегорной местности.

- Т-лимфопения у горцев, проживающих на высоте 3600 м, сочеталась со снижением функциональной активности Т-клеток в ФГА-тесте. У аборигенов высокогорья выявлено также существенное снижение содержания в крови В-лимфоцитов, несущих CD22+ антиген, которое сочеталось с интенсификацией синтеза иммуноглобулинов А и G.
- В основе иммунологической недостаточности при высокогорной гипоксии может лежать угнетение Т-хелперов (CD 4+), обеспечивающих совместно с макрофагами включение В-лимфоцитов (CD22+) в дифференцировку с накоплением иммунопродуцентов и возрастанием удельного содержания в крови Т-супрессоров (CD8+), которые тормозят антителогенез. В данном случае, очевидно, можно говорить о перестройке функционирования системы иммунитета у горцев соответственно экологическим особенностям высокогорной местности. Гипореактивность аборигенов высокогорья можно рассматривать как механизм приспособления к гипоксии, когда снижается потребность организма в кислороде и органы иммунитета функционируют в более экономном режиме.

- Таким образом, для постоянных жителей высокогорной местности характерно снижение в общей циркуляции содержания лимфоцитов с экспрессированными на них CD3+, CD4+, CD5+, CD22+ антигенами, что свидетельствует об относительно низком уровне функционирования Т-и В-звеньев иммунитета (Китаев М.И. и соавт., 1990).
- Для горцев также характерна тенденция к снижению содержания в крови моноцитов и их функциональной активности по показателям фагоцитоза. Такого рода сдвиги у коренных жителей различных горных высот сочетались с достоверным уменьшением в общей циркуляции фагоцитарного показателя (ФП), фагоцитарного числа (ФЧ) и интегрального фагоцитарного индекса (ИФИ) соответственно высоте местности проживания.

- Известно, что исход фагоцитоза во многом зависит от состояния кислородзависимой системы бактерицидности, тесно связанной с супероксидными радикалами, которые оцениваются по НСТ-тесту. У коренных жителей высокогорья обнаружено снижение в общей циркуляции диформазапозитивных моноцитов по сравнению с таковой у жителей низкогорной и среднегорной местностей. Интенсивность восстановления нитросинего тетразолия моноцитами горцев Памира (3600 м) была значительно ниже по сравнению со всеми другими группами ($p < 0,05$).
- В том же направлении менялось у горцев состояние кислороднезависимых факторов микробицидности по состоянию суммарного индекса люминесценции лизосом (СИЛ). Установлено соответствие между снижением содержания лизосом в цитоплазме моноцитов и высотой местности проживания горцев (рис. 2). Наиболее низкий их уровень был у горцев, проживающих на высоте 3600 м. Все это свидетельствует о снижении кислородзависимых и кислороднезависимых механизмов микробицидности у аборигенов высокогорных регионов.

- Несомненно важной в фагоцитарной характеристике моноцитов является оценка состояния их наружной цитоплазматической мембраны, которая является активно функционирующей структурой (Фрейдлин И.С, 1984). При изучении функции этой структуры выявлено, что адгезия и распластывание моноцитов у коренных жителей среднегорья и высокогорья ниже, чем у жителей низкогорной местности.
- Активное участие в осуществлении фагоцитоза, адгезии и межклеточного взаимодействия принимает рецепторный аппарат поверхностных мембран фагоцитов. Исследования экспрессии Fc-рецепторов на мембране моноцитов в тесте EA-РОМ и C3-рецепторов для комплемента в тесте EAC-РОМ показали, что наиболее низкими эти показатели были у жителей среднегорья и особенно высокогорья Восточного Памира (3600 м). Таким образом, экспрессия этих рецепторов у горцев с повышением высоты местности снижается.

- Все это свидетельствует о том, что у горцев соответственно высоте местности проживания, наряду со снижением в общей циркуляции лимфоцитов с экспрессированными на них CD 3+, CD 4+, CD 5+, CD22+антигенами, наблюдается также снижение содержания моноцитов в крови и их функциональной активности по показателям поглотительной способности, НСТ-тесту, содержанию лизосом, адгезии и распластыванию, экспрессии C 3-и Fc-рецепторов. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что у горцев, проживающих в условиях высокогорной гипоксии, напряжение иммунитета по целому ряду показателей ниже, чем у жителей низкогорной местности. В данном случае, очевидно, можно говорить о своеобразной перестройке иммунной системы соответственно экологическим особенностям высокогорной местности.

Адаптация к высотной гипоксии и естественные факторы иммунитета

- Известно, что защитные механизмы организма включают в себя неспецифические саморегулирующие системы, выработанные в процессе эволюции, которые осуществляют защиту от инфекции в тот период, когда специфический иммунитет не успел еще сформироваться.
- Кратковременная барокамерная гипоксия вызывает у экспериментальных животных стимуляцию фагоцитоза и бактерицидной активности сыворотки крови, а глубокое и продолжительное кислородное голодание приводит к подавлению фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, снижает комплементарный титр сыворотки крови. В эксперименте на белых мышах, помещенных на две недели в вентилируемую барокамеру при давлении 596 мм. рт. ст., что соответствует высоте 2000 м, обнаружено возрастание числа фагоцитирующих лейкоцитов, однако подъем животных на высоту 5500–6500 м приводил к прямо противоположному эффекту (Дурнова Г.Н. с соавт., 1966; Капланский А.С. с соавт., 1968, 1971).

- Адаптация к прерывистой барокамерной гипоксии кроликов по 6 часов в сутки на протяжении 3 месяцев при разряжении воздуха, соответствующем высоте 6000 м, приводила к активации фагоцитарной функции моноцитов, усилению кислородзависимых и кислороднезависимых факторов микробицидности. Адгезия и распластывание моноцитов в процессе адаптации к гипоксии снижались (Китаев М.И. с соавт., 1996).
- Сказанное подтверждается и натурными наблюдениями: по данным Т.Н. Крупиной с соавт. (1974,1977), кратковременное пребывание альпинистов в горах Тянь-Шаня и Кавказа на небольшой высоте (2100–2300 м) приводило к усилению фагоцитарных реакций нейтрофилов, активности лизоцима и пропердина сыворотки крови, свидетельствуя о возрастании неспецифической реактивности организма. Эти исследования, однако, проводились у тренированных к гипоксии людей в период интенсивной физической нагрузки, которая небезразлична для этих тестов.

- Принципиально иная реакция возникала при перемещении в экстремальные условия высокогорья. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о развитии фазовых сдвигов в данной ситуации со стороны иммунобиологической реактивности и у человека, и у экспериментальных животных (морских свинок, белых крыс, белых мышей) в процессе кратковременной адаптации к высокогорной гипоксии (3200–3800 м). В первые дни имела место стрессовая реакция на условия высокогорья – подавление фагоцитарной активности нейтрофилов и бактерицидной активности сыворотки крови, активности комплемента, лизоцима, бета-лизинов, однако в последующие 25 дней развивалась тенденция к восстановлению большинства перечисленных показателей, за исключением мураминидазы, которая оставалась сниженной в течение всего периода адаптации и даже в первые дни постадаптационного периода. Кроме того, в процессе адаптации к высокогорной гипоксии у практически здоровых людей находили увеличение микробной аутофлоры на коже и снижение индекса ее бактерицидности (Лихачева Н.П. и соавт., 1975), отражающих уменьшение бактерицидной функции кожи и тем самым защитных сил организма.

- В первые дни высокогорной адаптации (3200–3800 м) прослеживалась тенденция к снижению индекса завершенности фагоцитоза, но в дальнейшем этот показатель достигал первоначального значения. Из этого следует, что кратковременное пребывание в высокогорье не уменьшает способности фагоцитов к перевариванию бактерий.
- Поскольку способность клеток к фагоцитозу тесно связана с их амебоидным движением, наряду с перечисленными показателями, была исследована двигательная активность лейкоцитов у практически здоровых лиц по скорости их спонтанной миграции в закрытых стеклянных капиллярах (Китаев М.И. с соавт., 1979). Миграционная активность лейкоцитов снижалась в первые дни высокогорной адаптации (3200 м) и восстанавливалась до исходного уровня в низкогорье (760 м) к концу месячного пребывания на высоте; двигательная активность лейкоцитов коррелировала с их фагоцитарной активностью. Снижение фагоцитарных реакций в начале адаптации к высокогорной гипоксии связано, возможно, с понижением энергетического баланса лейкоцитов в результате ослабления процессов гликолиза.

- Как видно из проведенных исследований, высотная гипоксия вызывает в начале адаптации снижение резистентности организма, поэтому гипореактивность можно рассматривать как механизм приспособления к гипоксии, так как при ней снижается потребность в кислороде и неспецифические факторы защиты начинают функционировать в более «экономном» режиме.
- Известно, что защитная функция крови, помимо макрофагов, определяется в огромной степени транзиторными периферическими макрофагами-моноцитами, функция которых в условиях высокогорья мало изучена. В связи с этим К.А. Собуровым (1980) была исследована динамика моноцитограмм по О.П. Григоровой в ходе адаптации морских свинок, белых крыс и белых мышей к природной гипоксии. Оказалось, что на 5-й день адаптации индексы пролиферации и дифференцировки резко возрастали, что свидетельствует об активизации моноцитарной системы. Значение этого факта неоспоримо, т. к. моноциты, являясь родоначальниками всей системы тканевых макрофагов, играют огромную, а в ряде случаев – решающую роль в процессах естественного и приобретенного иммунитета.

- Таким образом, процесс адаптации в экстремальных условиях высокогорья характеризуется начальной стрессовой реакцией и комплексом сдвигов, направленных на сохранение иммунологического гомеостаза. По мнению Н. Б. Бердиева и соавт. (1981), в начале адаптации к высокогорной гипоксии включаются реакции естественного иммунитета, имеющие аварийное значение, затем те, которые определяют повышенную резистентность к гипоксии. Такого рода сдвиги имеют адаптационную природу.

Иммунокомпетентные клетки в процессе адаптации к высотной гипоксии

- Интенсивность иммунной реакции определяется степенью генетической чужеродности антигенов и функциональным состоянием системы иммунитета. Гуморальное звено иммунного ответа связано при этом с антителопродуцирующими В-лимфоцитами, а субпопуляции Т-лимфоцитов реализуют иммунное распознавание, реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), трансплантационного и противоопухолевого иммунитета и осуществляют контроль за деятельностью эффекторных звеньев иммунитета. В последнее время обоснована возможность существования скрытых дефектов иммунной системы, проявляющихся в экстремальных условиях (Лопухин Ю.М., 1978).

- Известно, что иммунные реакции во многом зависят от энергообеспеченности лимфоидной ткани. В частности, есть основания полагать, что оксигенация иммунокомпетентных органов усиливает ответ В-звена иммунитета, реализующийся в форме пролиферации плазматических клеток – конечного этапа дифференцировки В-лимфоцитов. Это относится и к Т-клеткам: по данным J.M. Kmetz, A. Antony (1972), у линейных мышей, подвергнутых трехдневной барокамерной гипоксии при барометрическом давлении 350 мм. рт. ст., что соответствует высоте 6000 м, отторжение кожного гомотрасплантата замедлялось, а «подъем» животных на «высоту» 5400 м приводил к угнетению отторжения даже ксенотрансплантата (Pancini, 1970). Созревание иммунокомпетентных клеток у куриного эмбриона в условиях барокамерной гипоксии замедлялось, а иммунный ответ у вылупившихся птенцов задерживался (Tengerdy R.P., 1970). Скорее всего, в основе всех этих явлений лежит инволюция лимфоидной ткани, закономерно развивающаяся при «подъеме» на «высоту» 2500–3000 м (Капланский А.С., 1971) и тем более 6000 м. Согласно наблюдениям Ф.З. Меерсона с соавт. (1981), при адаптации к периодическому действию барокамерной гипоксии («высота» 5000 м) в системе иммуногенеза линейных крыс происходит изменение соотношения Т- и В-клеток в сторону преобладания В-лимфоцитов.

- Для оценки функционального состояния В-звена иммунитета большое значение имеет определение числа антителообразующих клеток (АОК) в лимфоидных органах методом локального гемолиза в агаре по Иерне-Нордину. При изучении содержания АОК в селезенке белых крыс и мышей в процессе адаптации к высокогорной гипоксии (3200 м) было обнаружено резкое уменьшение количества АОК к ВИ-антигену в первые дни адаптационной перестройки организма с последующим увеличением их числа к 30-му дню. Если при фоновом обследовании (в низкогорье) число АОК в селезенке составляло $305,0 \pm 5,6$, то на 5-е сутки пребывания в высокогорье оно снижалось до $77,0 \pm 2,0$, т.е. примерно в 4 раза, но затем этот показатель постепенно повышался, существенно превышая к 30-му дню адаптации фоновые данные. Динамика рассматриваемого процесса свидетельствует о снижении активности В-клеток в первые дни адаптационной перестройки организма и усилении ее в дальнейшем.

- В последние годы предпринимались исследования отдельных звеньев иммунитета при адаптации здоровых людей к климатическим условиям высокогорья, которые проводились либо у вновь прибывших в горы со сроками наблюдения до одного месяца, либо у проживших там в течение двух лет. При этом не исследовались динамика иммунологических сдвигов на разных этапах формирования адаптационного процесса и субпопуляционный состав Т-клеток.
- Изучался иммунный статус практически здоровых мужчин на разных этапах адаптации к высокогорью Тянь-Шаня. Наблюдения проведены в низкогорье (760 м) и затем – при переезде автотранспортом в условия высокогорья (3200–3800 м) со сроками наблюдения до двух лет. Иммунологическое обследование включало дифференцированное изучение в розеточных тестах Т- и В-популяций лимфоцитов.

- Оказалось, что адаптационный процесс при форсированном подъеме в экстремальные условия высокогорья с перепадом высот до 2500 м носит фазный характер, ему свойственна начальная стрессовая реакция и комплекс сдвигов, направленных на сохранение иммунного гомеостаза.
- В ранний период адаптации (3–5-й дни) происходит угнетение Т- звена иммунитета, которое выражается в снижении содержания в крови Е-РОК и их потенциальной способности трансформироваться в бласты под влиянием ФГА. Эти сдвиги сочетаются с возрастанием содержания в плазме кортикостероидов. В последующие дни адаптации содержание этих клеток и их функциональная активность восстанавливаются, достигая к 25–30 дню исходных значений в низкогорной местности. Величина этих показателей у пришлого населения на высоте 3600 м не меняется на 90, 150, 270-е дни пребывания в высокогорье и во все сроки наблюдения остается ниже соответствующих показателей у аборигенов.

- Адаптация к высокогорью оказывает также влияние на численный состав регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. В первые дни адаптации (3–5-й день) происходит снижение содержания в крови Т_H-РОК (хелперы) и возрастание Т_H-РОК (супрессоры), отражающих, по-видимому, неполноценность иммунной защиты. В последующие дни адаптационного периода (25–30-й и 90-й дни) величина этих показателей устанавливается на фоновом уровне.
- Пребывание в высокогорье приводит также к возрастанию в общей циркуляции числа ЕАС-РОК с интенсификацией синтеза иммуноглобулинов М к 25–30-му дню, которые, как известно, отражают раннюю иммунологическую реакцию на тимуснезависимые антигены, т.е. антитела первичного ответа. К 90-му дню адаптации происходит переключение синтеза иммуноглобулинов с М на G и А, которое характерно для вторичного иммунного ответа. К 150-му дню содержание ЕАС-РОК снижается до исходных данных, а к 270-му дню адаптации – ниже этого уровня.

- Таким образом, в процессе адаптации Т-звено иммунитета устанавливается в течение месяца на фоновом уровне, а В-Звено иммунитета перестраивается на новый уровень функционирования, адекватный средовым условиям.
- В рамках данной проблемы нами проводилась идентификация кластеров дифференцировки (СД) антигенных маркеров лимфоцитов с помощью моноклональных антител методом непрямой поверхностной иммунофлюоресценции.
- Выявлено, что в первые дни адаптации к высокогорью происходит существенное снижение содержания в крови лимфоцитов с экспрессированными на них антигенами СД7+ и СД22+ (Т- и В-клетки), СД4+ (Т-хелперы-индукторы) и СД8+ (Т-супрессоры-цитотоксины), отражающие неполноценность иммунологической защиты (период иммунологического риска), но к концу месячного пребывания в высокогорье эти показатели устанавливаются на фоновом уровне (Китаев М.И. с соавт., 1997).

- В ранний период адаптации имеет место также существенное возрастание удельного содержания нулевых клеток крови за счет перераспределения форменных элементов крови, так как абсолютное число этих клеток не меняется. Повышение уровня нулевых клеток в этот период можно связать с активацией в высокогорье симпатикоадреналовой системы, которая, по данным В.Ф. Чеботарева (1979), приводит к снижению аффинности рецепторов Т-клеток. На всех этапах адаптации удельное содержание нулевых клеток у пришлого населения меньше, чем у уроженцев гор.
- Выявленные фазовые изменения иммунологической реактивности организма при форсированной адаптации находятся в соответствии с динамикой иммунитета при стрессе (Зимин Ю.И., 1979). В свете работ об активации надпочечников в первые дни адаптации, можно думать, что кортикостероиды оказывают иммунодепрессивное действие на процессы иммуногенеза. Такого рода перестройка имеет адаптационную природу и может рассматриваться как одно из проявлений неспецифической стресс-реакции. Этот процесс, по мнению П.Д. Горизонтова и Ю. И. Зимина (1976), направлен на увеличение сопротивляемости организма и является основой для развития следующей стадии адаптационного синдрома – резистентности.

- Кроме форсированной, изучалась еще ступенчатая адаптация, которая, как известно, является более эффективным режимом приспособления в горах. Для этого обследуемые лица были разделены на две группы, из которых первую доставили в высокогорье (2800–3200 м) автотранспортом (форсированная адаптация), а вторую – через промежуточную остановку на высоте 2200 м продолжительностью 8–10 дней (ступенчатая адаптация).
- Форсированный подъем приводил на 3–5-й день к снижению количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, а при ступенчатой адаптации Т- и В-звенья иммунитета существенно не меняются ни на промежуточном, ни на конечном этапах. Эти данные указывают на то, что поэтапная адаптация, в отличие от форсированной, не оказывает существенного влияния на Т- и В-звенья иммунитета. Можно думать, что возникающая при форсированном подъеме стресс-реакция при ступенчатой адаптации не развивается. Все это свидетельствует о том, что транзиторная Т-лимфопения при форсированном подъеме в высокогорье связана со стресс-реакцией, возникающей при остром кислородном голодании.

- Известно, что защитная функция организма осуществляется также транзиторными периферическими макрофагами-моноцитами, функция которых в высокогорье не была изучена. Наши исследования показали, что для раннего периода адаптации к высокогорью (3600 м) характерно подавление функциональной активности моноцитов в тестах фагоцитоза и снижение экспрессии C3-рецепторов для комплемента и Fc-рецепторов для иммуноглобулинов. Нормализация этих показателей наступает в течение года, за исключением экспрессии Fc- и C3-рецепторов, которые остаются на более низком по сравнению с исходным уровне.
- Таким образом, адаптационный процесс приводит к снижению участвующих в иммунном процессе мононуклеарных фагоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов и C3-фрагменту комплемента. Механизм этого явления, по-видимому, связан с возрастанием содержания в крови кортикостероидов, оказывающих на мононуклеарные фагоциты супрессивное действие.

- Для характеристики состояния иммунитета при адаптации к высотной гипоксии значительный интерес представляет исследование миграции стволовых клеток с территорий резерва (костный мозг) в центральные органы иммунитета, где они дифференцируются в Т- и В-лимфоциты. В рамках данной проблемы Б.Т. Тулебеков и А.Ш. Норимов (1980) наблюдали у инбредных мышей, подвергающихся ступенчатой барокамерной тренировке к гипоксии, существенное увеличение содержания стволовых колониобразующих клеток в костном мозге и периферической крови и уменьшение их числа в селезенке, что указывает на перераспределение под влиянием гипоксии клеточных популяций. Поскольку острая гипоксия приводила у инбредных мышей, иммунизированных эритроцитами барана, к резкому снижению антителообразования, Б.Т. Тулебеков (1980) продолжил исследования в направлении изучения кооперации Т- и В-лимфоцитов. Полученные им данные свидетельствуют, что супрессия иммунного ответа связана с нарушением функциональной активности Т-клеток, поскольку функция В-лимфоцитов усиливается. В.А. Козлов с соавт. (1978) также наблюдали на линейных мышах в разные сроки после острой барокамерной гипоксии стимуляцию миграционной способности стволовых кроветворных клеток и подавление миграционной способности В-лимфоцитов из костного мозга в селезенку. На этом основании делается предположение, что стимуляция стволовых кроветворных клеток связана с активизацией в условиях гипоксии эритропоэза, а ингибция миграции В-лимфоцитов может зависеть от уменьшения их числа вследствие подавления иммунокомпетентных предшественников.

- В развитии иммунодефицитного состояния при гипоксии ведущую роль играют изменения функциональной активности различных субпопуляций регуляторных Т-клеток. С одной стороны, наблюдается угнетение функции Т-клеток-хелперов, обеспечивающих совместно с макрофагами включение В-лимфоцитов в дифференцировку с накоплением антителопродуцентов, с другой стороны, под влиянием гипоксии усиливается функциональная активность специфических и неспецифических Т-супрессоров, которые блокируют включающее действие Т-клеток-хелперов, тормозят антителогенез и обеспечивают развитие толерантности.

Список литературы и ссылки

- Агаджанян Н.А., Полунин И.Н., Степанов В.К., Поляков В.Н. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. — Астрахань; М.: Изд-во Астраханской ГМА
- Галанцев В.П., Баранова Т.Н., Заварзина И.О. Исследование механизмов резистентности организма животного и человека при адаптации к гипоксии. // Вестник СПбУ. - 1996. - Сер. 3. - Вып. 2. - № 10. - С. 47-55.
- Галанцев В.П., Сосюкин А.Е., Жекалов А.И. Неспецифическая резистентность организма человека при адаптации в условиях среднегорья центрально-азиатского региона. // Вестник СПбУ. - 1996. - Сер. 3. - Вып. 2. - № 10. - С. 55-63.
- <http://referatwork.ru/new/source/120914text-120914.html>
- <http://studuck.ru/documents/gipoksiya-i-immunitet>

Спасибо за внимание!!!

