

# medycyna weterynaryjna

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

Czasopismo poświęcone nauce i praktyce weterynaryjnej, założone w 1945 r. przez Wydział Weterynaryjny UMCS w Lublinie. Wydawane z dotacją Komitetu Badań Naukowych.

Referowane w: FO : VM<sup>TM</sup>, Veterinary Bulletin, Index Veterinarius

## REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr hab. Edmund PROST. Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr hab. Ryszard BADURA, prof. dr hab. Stanisław WOŁOSZYN, prof. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA — sekretarz naukowy.

Sekretarz redakcji:  
mgr Maria WITKIEWICZ-TOKARSKA

Sekretarz administracyjny:  
dr Krzysztof SZKUCIK

## RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. Stanisław Cąkała, prof. dr hab. Zygmunt Cygan, prof. dr hab. Zygmunt Ewy, prof. dr hab. Tomasz Janowski, prof. dr hab. Teodor Juskiewicz, prof. dr hab. Stefan Kossakowski, prof. dr hab. Zdzisław Larski, prof. dr hab. Władysław Lutyński, prof. dr hab. Józef Maleszewski, prof. dr hab. Michał Mazurkiewicz, prof. dr hab. Kazimierz Roslanowski, prof. dr hab. Zbigniew Samborski, prof. dr hab. Abdon Stryszak, prof. dr hab. Tadeusz Studziński, prof. dr hab. Eustachy Szeligowski, prof. dr hab. Marcin Szulc, prof. dr hab. Krzysztof Swieżyński, prof. dr hab. Stefan Tarczyński, prof. dr hab. Marian Tischner, prof. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzekiewicz.

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

## artykuł przeglądowy

### Superantygeny i paraantygeny

Termin superantygen wprowadził ponad 20 lat temu Humphrey (9) na oznaczenie antygeny przetworzonego przez makrofagi, który wykazuje znacznie wyższą aktywność immunogenną niż antygen wyjściowy, co stwierdziły m.in. Askonas i Rhode (2). W takim znaczeniu termin ten jest dość powszechnie stosowany i tak ujmują go słowniki immunologiczne (4, 20), a także wiele podręczników (3, 5, 7, 11, 14, 17—19, 22).

Ostatnio w niektórych pracach immunologicznych termin „superantygen” pojawia się w znaczeniu całkiem odmiennym i wydaje się celowe wyjaśnienie istoty tej terminologicznej rozbieżności. Najpierw jednak kilka słów przypomnienia dotyczących antygeny.

Jest nim każda substancja, która rozpoznana (uznana) przez organizm jako obca uruchamia odpowiedź immunologiczną i reaguje swoiście z jej produktami (przeciwciałami, uczulonymi limfocytami) *in vitro* i *in vivo*. Dla nadzoru immunologicznego, czyli swoistego oporu przeciw uszkodzeniu organizmu, antygenami jest wiele czynników zewnątrz- i wewnątrzustrojowych omówionych w innej publikacji (14). Oprócz wymienionych tam, antygenami mogą być także własne plemniki, gdyż nie było ich w życiu płodowym i, zgodnie z teorią selektywno-klonalną, klony limfocytów dla nich nie zostały wygaszone (są więc „obce” dla organizmu).

Ostatnio wykazano, że antygenami mogą być nawet silikonowe elastomery, syntetyczne substancje powszech-

nie używane do sprządzania leczniczych implantatów i protez, uważane dotąd za biologicznie obojętne; reakcje na nie ograniczają się zwykle do łagodnych odczynów na ciało obce, jednak pewne dane sugerują, że występujące niekiedy reakcje zapalne na takie implantaty mają tło immunologiczne. Przy użyciu testu ELISA wykazano bowiem u pacjentów odpowiedź immunologiczną wyrażającą się wzrostem ilości przeciwciał dla niektórych elastomerów (6).

Reakcja immunologiczna jest następstwem działania antygeny na limfocyty B, co prowadzi do wytwarzania przez nie przeciwciał zapewniających swoistą odporność humoralną (immunitet humoralny), i na limfocyty T, co wyraża się rozwojem swoistej odporności komórkowej (immunitetu komórkowego).

Zarówno limfocyty B, jak i T wiążą się z antygenem przy pomocy swoistych receptorów antygenowych, przy czym każdy limfocyt ma je tylko dla ściśle określonego antygeny zgodnie z teorią selektywno-klonalną. Zakłada ona istnienie w organizmie klonów (grup komórek limfocytów) dla wszystkich istniejących w przyrodzie antygenów i kontakt organizmu z danym antygenem powoduje selektywne pobudzenie (włączenie do akcji) odpowiadającego mu klonu.

W odróżnieniu od limfocytów B, które mogą wiązać wolny antygen, dla większości limfocytów T jest to możliwe tylko wtedy, gdy jest on im przedstawiony w

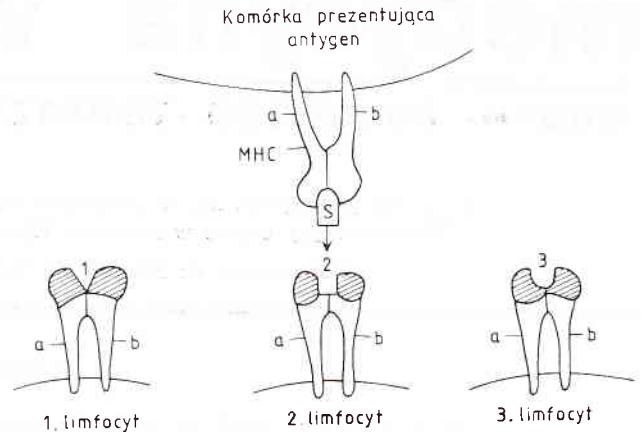
połączeniu z własnym antygenem MHC (major histocompatibility complex — główny układ zgodności tkankowej) na powierzchni innej komórki gospodarza. MHC to struktury białkowe powierzchni komórki determinowane przez zespół ściśle ze sobą połączonych genów gospodarza, pierwotnie odkryty w związku z jego decydującym znaczeniem dla przeżywania przeszczepów narządowych; obecnie wiadomo, że MHC jest też odpowiedzialny za regulację przeciwważnej odpowiedzi immunologicznej, gdyż umożliwia rozpoznawanie antygenów przez limfocyty T.

Zanim jednak antygen zostanie związany przez limfocyty, zarówno B, jak i T, ulega istotnym zmianom wskutek działania komórek prezentujących antygen limfocytom; są to makrofagi oraz komórki dendrytyczne, te drugie omówione ostatnio szczegółowo przez Hadaczka i Deptułę (8). Komórki prezentujące fagocytują antygen i trawią go, pozostawiając jednak część nie zmienionego materiału antygenowego na swej powierzchni i ten właśnie określa się jako superantygen, gdyż stanowi on wysoce immunogeny bodziec antygenowy, wykazujący swoistość immunologiczną, co jest oczywiste, ale warte podkreślenia z uwagi na dalsze wywody.

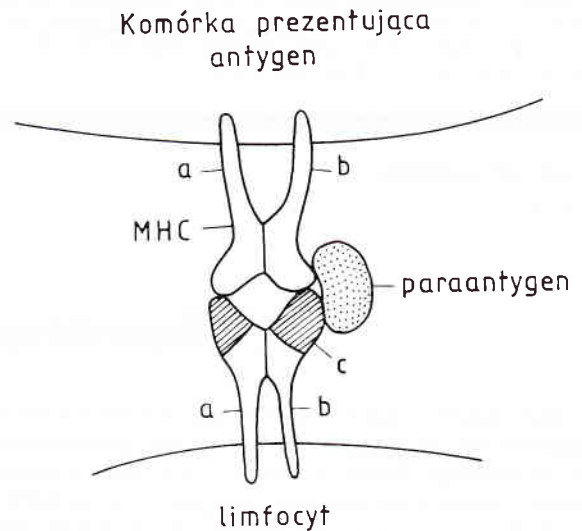
Jak już wspomniano na wstępie artykułu, w niektórych pracach immunologicznych pojawia się ostatnio termin „superantygen” w zupełnie innym znaczeniu, a mianowicie jako białko wykazujące właściwość równoczesnej nieswoistej aktywacji wielu różnych klonów limfocytów T w następstwie wiązania się z ich zmiennym regionem łańcucha beta receptora. To nowe niewłaściwe określenie zaproponował Marrack i Kappler (cyt. wg 12, 13). Używanie jednego terminu immunologicznego w dwu całkiem różnych znaczeniach stwarza oczywiście zamieszanie terminologiczne, którego, chociażby ze względów dydaktycznych, należy unikać. Konieczne jest zachowanie pierwszego poprawnego, już „zadomowionego” określenia i znaczenia superantygeny.

Nie jest to tylko sprawa priorytetu tej pierwszej definicji, lecz błędności nowego proponowanego określenia, ponieważ dotyczy ono białek nie wykazujących immunologicznej swoistości, tak zasadniczej dla antygeny; przecie „super” jako pierwszy człon wyrazów złożonych podkreśla wyższą (a nie odmienną) jakość tego, co oznacza drugi człon złożenia, w tym przypadku lepszą jakość antygeny, co jest zaakcentowane w pierwszej definicji.

Dla białek pobudzających nieswoiście (w sensie immunologicznym) wiele klonów limfocytów T można użyć innego określenia, na przykład paraantygeny lub antygeny poliklonalne. Pierwszy człon „para” wyrazów złożonych oznaczający we wszystkich językach: nie, niby, prawie, wyraża zaprzeczenie lub osłabienie podobieństwa do tego, co zawiera druga część złożenia, np. paratyfus, parapsychologia (21). Dlatego termin paraantygeny wydaje się uzasadniony, gdyż podobieństwo tych białek do typowych antygenów ogranicza się tylko do łączenia się z MHC i pobudzania rozplemu limfocytów, natomiast bardzo istotne są różnice przedstawione schematycznie na zmodyfikowanych rycinach Johnsona i wsp. (12, 13). W odróżnieniu od superantygeny, który powstaje przez przetworzenie antygeny w komórce prezentującej, jest objęty przez ramiona MHC i wchodzi w zagłębienie stanowiące miejsce swoistego wiązania na receptorze (ryc. 1), omawiane białka nie są przetwarzane przez komórki prezentujące, a łączą się zarówno poza ramionami MHC, jak i poza miejscem swoistego



Ryc. 1. Swoiste wiązanie się superantygeny z odpowiadającym mu limfocytom, zmodyfikowany schemat Johnsona i wsp. (12, 13); MHC — główny układ zgodności tkankowej, tkwiący łańcuchami alfa (a) i beta (b) w komórce prezentującej superantygen (S); 1, 2, 3 — miejsca swoistego (oznaczone trójkątnym, prostokątnym i kolistym konturem) wiązania superantygenów przez receptory limfocytów tkwiące w nim łańcuchami alfa (a) i beta (b); rozplemowi ulegnie tylko klon limfocytów pobudzony przez odpowiadający mu swoiście antygen



Ryc. 2. Nieswoiste, w sensie immunologicznym, wiązanie paraantygeny przez region zmienny (c) łańcucha beta receptora; aktywacja wyrazi się rozplemem wielu różnych klonów limfocytów mających odpowiedni typ tego regionu; pozostałe oznaczenia jak na ryc. 1

wiązania, na zewnętrznej, bocznej stronie receptora (ryc. 2). Ocenia się, że każdy człowiek ma prawie 30 (oznaczonych kolejnymi liczbami) typów różnych takich regionów, przy czym stwierdza się indywidualne różnice odsetka limfocytów mających dany typ, a więc poszczególne enterotoksyny mogą się łączyć z różnymi odpowiednimi typami; na przykład jedna z typami 5 i 12, natomiast inna z typami 12, 15 i 18 (cyt. wg 12, 13). Jest to więc także pewnego rodzaju swoistość, ale nie w immunologicznym rozumieniu.

Drugi proponowany termin, antygeny poliklonalne, a więc pobudzające wiele klonów nawiązywałby do zjawiska poliklonalnej aktywacji limfocytów B przez niektóre wirusy, antygeny bakteryjne, a nawet pierwotniaki (1).

Dla jasności dalszej części artykułu, w celu uniknięcia

koniczności wyjaśniania, o który superantygen chodzi, termin ten używany będzie w jego właściwym, ogólnie od dawna przyjętym znaczeniu zaproponowanym przez Humphreya, natomiast dla białek nieswoiście pobudzających wiele klonów limfocytów T („superantygenów” Marracka i Kapplera) używany będzie termin paraantygeny.

Abstrahując od spraw terminologicznych wydaje się celowe zapoznanie lekarzy wet. z rolą patogenetyczną paraantygenów, opierając się głównie na artykule Johnsona i wsp. (12), dostępnym też w polskim tłumaczeniu (13). Pierwsza grupa paraantygenów obejmuje białka bakteryjne, szczególnie dobrze poznaną enterotoksynę gronkowcową, druga zawiera endogenne paraantygeny stwierdzone u myszy.

Enterotoksyna gronkowca wywołuje ostre zatrucie u ludzi, lecz jak wykazały już dawniejsze badania, nie powoduje jakichkolwiek zmian w tkankach jelita, mimo wyraźnych przeciw objawów ze strony przewodu pokarmowego, natomiast uderzająca jest obecność w ścianie jelit dużej liczby limfocytów. Kolejne fazy odkryć związanych z rolą enterotoksyny gronkowcowej i jej destruktywnym działaniem w patogenezie zatrucia zawiera wymieniony artykuł (12, 13), w którym podano też wyniki badań Johnsona i jego grupy badawczej wskazujące, że te proliferujące komórki to limfocyty T. W dalszych pracach wykazano, że podobnie jak normalne antygeny, także paraantygeny wiążąc się z limfocytami T powodują wytwarzanie, głównie przez subpopulację wspomagających limfocytów T (helper T-cells), interleukiny-2, jednego z chemicznych przekazywaczy sygnałów między komórkami, a ta powoduje rozplem limfocytów T. Jest tu jednak pewna istotna różnica.

Typowy antygen aktywuje jeden tylko, swoisty dla siebie, klon limfocytów i ilość interleukiny-2 jest mała, natomiast w przypadku paraantygeny, który działa na wielką liczbę klonów limfocytów, dochodzi do powstania dużej ilości interleukiny-2; nadmierne jej stężenie jest właśnie przyczyną następujących objawów: gorączka, złe samopoczucie, nudności, wymioty, biegunka, wstrząs i inne dolegliwości typowe dla zatrucia pokarmowych. Tak więc to nadmiar interleukiny-2 spowodowany przez enterotoksynę gronkowcową (paraantygen), a nie ona sama jest przyczyną objawów zatrucia.

Dalsze całkiem uzasadnione przypuszczenie ujemnego działania paraantygenów wiąże się z tym, że wśród pobudzonych wielu klonów limfocytów mogą być także te, które rozpoznają własne elementy organizmu jako obce, a uruchomiona reakcja immunologiczna może prowadzić do autoagresji (choroby autoimmunologicznej).

Trzecie wreszcie możliwe ujemne następstwo działania paraantygenów to eliminacja lub inaktywacja nieswoiście pobudzonych i „wyeksploatowanych” limfocytów T. Wyrażać to może immunosupresją i gdy następnie dojdzie do zakażenia, nie będzie możliwości swoistej obrony; to samo może być przyczyną upośledzenia wykrywania i eliminacji komórek nowotworowych, jeżeli duża część limfocytów T uległa zniszczeniu. Niektórzy sądzą, że paraantygeny mogą być też jedną z przyczyn niedoboru immunologicznego przy AIDS, a przemawia za tym wykazany u HIV-dodatnich osobników brak limfocytów T z pewnymi typami zmiennego regionu łańcucha beta receptora — ślad działania jednego lub kilku paraantygenów,

Pewne prace wskazują, że kilka bakteryjnych paraantygenów, wśród nich wytwarzane przez paciorkowce

i mykoplazmy pobudzają limfocyty T tak jak enterotoksyny. Podobnie działają wykryte u myszy substancje określane początkowo jako antygeny drugorzędne stymulujące limfocyty, Mls (minor lymphocyte-stimulating); w przekonaniu, że są to białka naturalnie występujące u gryzoni, określano je początkowo jako antygeny własne. Teraz wiadomo, że Mls pochodzą od retrowirusa raka gruczołu mlekowego (Bittnera); wirus ten wciela swoje geny do DNA myszy, a te powodują syntezę wirusowych antygenów Mls. Bardziej szczegółowo omawiają te sprawy m.in. Marrack i wsp. (15), Janeway (10) oraz McGeoch i wsp. (16).

Badania nad paraantygenami pozwolą, być może, wyjaśnić etiopatogenezę niektórych chorób, zwłaszcza autoimmunologicznych. Upoważniają do takiego przypuszczenia dane świadczące, że destrukcyjne limfocyty T mające pewne typy zmiennego regionu łańcucha beta receptora, aktywowane przez paraantygeny uczestniczą w różnych stanach autoimmunologicznych, włączając w to zapalenia stawów i stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*). Johnson i wsp. przytaczają też wyniki badań innych autorów wskazujące, że paraantygen wytwarzany przez *Mycoplasma arthritidis* powodować może zapalenie stawów u szczurów. Badania nad paraantygenami mają na celu nie tylko poznanie ich roli etiologicznej w pewnych chorobach, lecz również stworzenie podstaw przyczynowego ich leczenia. Sugeruje się, że być może syntetyczne polipeptydy pozwolą hamować paraantygeny na zasadzie konkurencji o miejsca wiązania na limfocytach wspomagających (T-helper) lub na drobinach MHC.

Jakkolwiek poznane dotąd właściwości paraantygenów wyrażają się głównie ich destruktywnym wpływem na organizm, to jednak istnieją pewne nadzieje, że po bardziej szczegółowym wyjaśnieniu tych mechanizmów, można będzie w ściśle kontrolowanych warunkach wykorzystać paraantygeny w celach leczniczych, szczególnie w nieuleczalnych dotąd procesach autoimmunologicznych. Cytowane przez Johnsona i wsp. badania na gryzoniach wskazują na możliwość użycia pewnych paraantygenów w celu wyłączenia niepożądanego klonów komórek T i tym samym opanowania ich ataku autoimmunologicznego na normalne tkanki. Na przykład przez podanie gronkowcowej enterotoksyny B myszom osłabiono u nich nasilenie toczniowego zapalenia nerek (procesu autoimmunologicznego), a także ochroniono myszy przed wystąpieniem doświadczalnego stwardnienia rozsianego.

Johnson i wsp. sugerują jeszcze niepoznany, ale też prawdopodobny wpływ paraantygenów na limfocyty B, gdyż już w latach siedemdziesiątych Johnson wykazał, że w zależności od wyjściowego stanu pobudzenia układu immunologicznego, toksyna gronkowcowa powodować może wzmoczenie lub osłabienie produkcji przeciwciał; oba te zjawiska mogą wywierać destruktywny wpływ, gdyż hamowanie wyrazi się immunosupresją, a nadmierna produkcja przeciwciał — zaburzeniami w następstwie tworzenia się kompleksów immunologicznych.

Dane przedstawione w artykule dotyczą stanów chorobowych u ludzi i u zwierząt doświadczalnych użytych w badaniach modelowych, jest jednak pewne, że w miarę dalszych badań poznana będzie rola paraantygenów także w naturalnie występujących chorobach zwierząt, co stworzyć może podstawy interwencji terapeutycznej.

## Piśmiennictwo

1. Ahmed R., Oldstone M. B. A.: Mechanisms and biological implications of virus-induced polyclonal B-cell activation, w: Concepts in viral pathogenesis, red. A. L. Notkins, M. B. A. Oldstone. Springer-Verlag, New York 1984.
2. Askonas B. A., Rhodes J. M.: Nature 205, 470, 1965.
3. Bier O. G., Dias da Silva W., Götz D., Mota J.: Fundamentals of immunology. Springer-Verlag, New York 1981.
4. Bundschuh G., Schneeweiss B.: Immunologie — ein Nachschlagewerk. Akademie-Verlag, Berlin 1978.
5. Bundschuh G.: Repetitorium immunologicum. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1986.
6. Goldblum R. M., Pelley R. P., O'Donnell A. A., Pyron D., Heggers J. P.: Lancet 340, 510, 1992.
7. Goodman J. W.: Contemporary topics in immunochemistry, vol. 1, red. F. P. Inman. Plenum Press, New York 1972.
8. Haaczek P., Deptuła W.: Problemy nr 11—12, 45, 1991.
9. Humphrey J. H.: Antibiotica et Chemother. 15, 7, 1969.
10. Janzway C.: Nature 349, 439, 1991.
11. Jäger L.: Klinische Immunologie und Allergologie. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1976.
12. Johnson H. M., Russel J. K., Pontzer C. H.: Scient. American 333, 42, 1992.
13. Johnson H. M., Russel J. K., Pontzer C. H.: Świat Nauki nr 6, 48, 1992.
14. Larski Z., Truszczyński M.: Zarys mikrobiologii weterynaryjnej. Dział Wydawnictw ART, Olsztyn 1992.
15. Marrack P., Kushnir E., Kappler J.: Nature 349, 524, 1991.
16. McGeoch D. J., Randll R. E., Elliot R. M.: J. gen Virol. 73, 2487, 1992.
17. Nelius D.: Grundriss der immunsuppressiven Chemotherapie innerer Erkrankungen. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1974.
18. Roitt I. M.: Podstawy immunologii. PWN, Warszawa 1977.
19. Fzucidło L.: Immunologia ogólna i doświadczalna. PWN, Warszawa 1978.
20. Słopek S.: Ilustrowany słownik immunologiczny. PZWL, Warszawa 1983.
21. Tokarski J. (red.): Słownik wyrazów obcych. PWN, Warszawa 1972.
22. Wildführ G., Wildführ W.: Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie, Bd 1. VEB Georg Thieme, Leipzig 1978.

Adres autora: prof. dr hab. Zdzisław Larski, Kortowo, bl. 105, 10-957 Olsztyn

ZBIGNIEW GRĄDZKI

## artykuł przeglądowy

## Niektóre aspekty supresyjnego oddziaływania chemioterapeutyków na reakcje immunologiczne ustroju

Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin

Podejmowane w ostatnim 20-leciu coraz liczniejsze badania eksperymentalne i kliniczne nad wpływem czynników egzo- i endogennych na mechanizmy obronne ustroju należą do najbardziej aktualnych i ciekawych. W tych badaniach na szczególną uwagę zasługują możliwości sterowania odczynami odpornościowymi, stwarzające nowe perspektywy poznawcze oraz posiadające ważne znaczenie aplikacyjne (33, 77). Możliwe jest między innymi zrozumienie zależności między poszczególnymi mechanizmami warunkującymi działanie układu immunologicznego oraz interakcji pozytywnych i negatywnych pomiędzy subpopulacjami limfocytów T, limfocytami B i makrofagami zaangażowanymi w poszczególnych fazach odpowiedzi immunologicznej ustroju. Dzięki możliwościom ingerowania poprzez chemioterapię w reakcje immunologiczne organizmu, prowadzącym do wyłączenia lub osłabienia, a niekiedy pobudzenia określonych ogniw w całym łańcuchu odczynów obronnych komórkowych i humoralnych, stworzono podstawy do opracowania nowych metod w terapii przeciwnowotworowej, transplantologii i w chorobach z autoagresji (38). Doprowadziło to także do wyodrębnienia licznej obecnie grupy leków, tzw. immunosupresorów, które stosowane do niedawna prawie wyłącznie w leczeniu nowotworów, w mniejszych dawkach wywołują blok immunologiczny przejawiający się hamowaniem wczesnych i późnych odczynów odpornościowych. Zasięg immunosupresji indukowanej lekami uzależniony jest od szeregu czynników obejmujących między innymi właściwości farmakologiczne leku oraz dawkę, jak również schemat podawania immunosupresora i antygeny.

Fakt powstawania licznych i zróżnicowanych interakcji komórkowych i molekularnych będących następstwem kontaktu antygeny z komórkami układu immunologicznego pozwala z jednej strony na wyodrębnienie następujących po sobie faz odpowiedzi immunologicznej, z drugiej zaś w sposób istotny rzutuje na możliwości i charakter supresyjnego oddziaływania chemio-

terapeutyków w poszczególnych etapach reagowania organizmu na stymulację antygenową.

Ekspozycja ustroju na antygen inicjująca fazę dośrodkową odpowiedzi immunologicznej warunkuje uruchomienie komórkowych i humoralnych mechanizmów zapalenia, które prowadzą do degradacji antygeny i jego transportu do obwodowych organów limfoidalnych, gdzie jest on prezentowany immunokompetentnym, antygenowo-specyficznym limfocytom. Supresyjnie oddziaływanie leków na tym etapie odpowiedzi immunologicznej może być związane z ich wpływem na ilość i funkcje makrofagów, a także limfocytów B i T w kontekście udziału tych komórek w procesach pochłaniania, przygotowania i prezentacji antygeny. Spośród immunosupresorów z grupy czynników alkilujących, cechujących się aktywnością modulacyjną w stosunku do wszystkich faz odpowiedzi immunologicznej najwszechstronniej zbadanym preparatem jest cyklofosfamid (Cy), którego zastosowanie w odpowiednich dawkach i według określonego schematu, powoduje obniżenie tak liczby, jak i funkcji makrofagów. Wykazano, że podanie tego leku myszom, obok redukcji liczby makrofagów otrzewnowych powodowało obniżenie zdolności pochłaniania bakterii i wirusów przez te komórki (19, 54), hamowało fazę trawienia wewnątrzkomórkowego w procesie fagocytozy (49) oraz prowadziło do znacznego zmniejszenia retencji cząstek antygeny w obwodowych organach limfoidalnych (42). Podobną wrażliwość na Cy wykazano w odniesieniu do fagocytów krwi obwodowej świnek morskich (24) i ludzi (13). Względna oporność na czynniki alkilujące wykazują natomiast makrofagi pęcherzyków płucnych. Podawanie Cy w dawkach wywołujących leukopenię nie redukuje ilości tych komórek u szczurów (62), świnek morskich (25, 48) i psów (32, 53) oraz częściowo tylko obniża zdolność do pochłaniania i degradacji antygeny przez makrofagi płucne.

Czynniki hamujące syntezę DNA działają depresyjnie na liczbę i funkcje makrofagów przez selektywne