

**ASSESSMENT OF THE EXPERIMENTAL ANIMAL IMMUNE STATUS
WITHIN 3 MONTHS OF THE EPICUTANEOUS EXPOSURE
OF BENZOPYRENE DIFFERENT DOSES**

Ye.I. Vinarskaia, O.M. Ostash, S.V. Lukianchuk, L.Ye. Grigorenko, T.A. Chubuk, Yu.S. Spasskaia

The goal of the work was to establish the dependence of changes in the separate links of the immune system in 1 and 3 months of the epicutaneous effects of different doses of the carcinogen. Dependences of the manifestation of immunologic effects of the carcinogen were revealed. Suppression of cellular link of the immunity was observed at the exposure of benzopyrene in a dose of 0,21 mcg within 1 month. Except immunosuppression on T-cell type the activation of nonspecific defense factors of the organism was observed at the increase of carcinogen dose to 2,1 mcg and 10,5 mcg. At the increase of the period of epicutaneous impact of benzopyrene to 3 months a normalization of the majority of the immunological indices took place.

УДК 614.7:612.014.46:615.277:612.017

**СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ДОСЛІДНИХ ТВАРИН ЧЕРЕЗ 11 МІСЯЦІВ
ПЕРОРАЛЬНОЇ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ БЕНЗ/А/ПІРЕНУ ТА ФЕНОЛУ**

*Винарська О.І., Осташ О.М., Григоренко Л.Є., Лук'янчук С.В., Чубук Т.А., Спаська Ю.С.
ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ*

Зростання з кожним роком нових випадків раку, зумовлених дією хімічних канцерогенів, потребує від гігієністів пошуку надійних, швидких та економічних методів ідентифікації канцерогенів антропогенного походження. Ні у кого, у теперішній час, не викликає сумніву той факт, що імунна система відіграє важливу роль у розвитку онкопатології. В той же час, накопичений фактичний матеріал по імуноонкології свідчить про те, що пухлина формується та росте під впливом протилежно спрямованих, але не взаємовиключних імунних реакцій. Динаміка пухлинного росту визначається рівновагою між факторами імунного нагляду з однієї сторони, та пробластомними факторами, що спонукають зріст пухлини, з іншої. Тому, численні дослідження стану імунної системи за дії канцерогенів, навіть БП, який вважається найбільш вивченим, показують різні результати, що може свідчити про недостатність вивчення цього питання. Тим паче, коли канцероген діє в комбінації з модифікатором канцерогенезу.

З урахуванням викладеного, **метою роботи** було встановити зміни в окремих

ланках імунної системи через 11 місяців комбінованої дії БП та фенолу.

В статті наводиться фрагмент результатів хронічних експериментальних досліджень стосовно визначення короткострокових тестів для гігієнічної оцінки канцерогенно-небезпечних факторів. Попередні дані опубліковані в 2009-2010 роках [1,2].

Об'єм та методи досліджень. Речовини вводили внутрішньо шлунково через зонд 1 раз на тиждень 36 мишам, розділеним на 6 груп; 1 група – тварини, що отримували БП у дозі 0,1 мг; 2 група – тварини, що отримували фенол у дозі 0,1 мг; 3 група та 4 група – отримували БП у дозі 0,1 мг одночасно з дозами фенолу, відповідно, 0,1 мг та 0,002 мг; 5 група – отримували розчинник триетиленгліколь; 6 група – інтактний контроль.

У роботі був використаний комплекс імуноалергологічних методів рекомендованих ВООЗ [3] та МОЗ України щодо вивчення імуноотоксичної дії хімічних сполук [4]. А саме: визначення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та їх якісного складу; кількості клітин-кілерів; числа Т-, В- лімфоцитів; реакції фагоцитозу [5]; дегрануляції базофі-

льних гранулоцитів (за Шеллі) [6]; гальмування розпластування макрофагів [7]; преципітації циркулюючих імунних комплексів (ЦК) розчином поліетіленгліколю 6000 [5]; параметричні методи перевірки статистичних гіпотез (t-критерій Ст'юдента) [8].

Результати досліджень. Дослідження периферичної крові мишей через 11 місяців

ізолюваного впливу бенз(а)пірену у дозі 0,1 мг (1 група) або фенолу у дозі 0,1 мг (2 група) не виявило змін більшості гематологічних показників тварин дослідних груп. Спостерігалось лише вірогідне зниження кількості природних кілерів у 2 групі ((0,01±0,01)% у контролі – (0,60±0,24)%) (табл. 1).

Таблиця 1. Гематологічні показники у мишей через 11 місяців пероральної дії бенз(а)пірену та фенолу.

Показники	Група дослідних тварин					
	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група	6 група контроль
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	16,52±1,87	17,50±1,39	10,88±1,36	10,13±1,21	10,83±0,58	17,18±2,82
Природні кілери, %	0,67±0,21	0,01±0,01*	0,33±0,21	0,33±0,21	0,17±0,17	0,60±0,24
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,00±0,37	4,67±0,42	4,83±0,17	4,67±0,56	4,67±0,21	4,80±0,37
Сегментоядерні нейтрофіли, %	20,67±1,15	20,33±0,88	23,67±1,86	31,67±4,60	25,67±3,02	24,00±1,58
Еозинофіли, %	4,50±0,99	3,33±0,80	4,50±0,72	5,33±0,80	4,33±0,92	3,40±1,17
Моноцити, %	0,83±0,17	0,83±0,17	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,01
Лімфоцити, %	69,33±1,58	70,83±1,51	65,83±2,43	58,67±3,46** ***	64,17±3,15	66,20±2,60
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	11,44±1,31	12,40±1,14	7,16±0,98** ***	5,88±0,70* *** ***	6,97±0,56	11,49±2,08
Нейтрофіли, %	24,67±1,20	23,33±2,39	28,50±1,84	36,33±4,72***	30,33±3,15	28,80±1,36
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	4,10±0,57	4,02±0,45	3,09±0,39	3,84±0,97	3,27±0,40	4,88±0,72

Примітки:

- * – вказані вірогідні відмінності порівняно з 6-ю, контрольною групою (p<0,05);
- ** – вказані вірогідні відмінності порівняно з 1-ю групою (p<0,05);
- *** – вказані вірогідні відмінності порівняно з 2-ю групою (p<0,05).

Кількісний вміст нейтрофільних гранулоцитів у мишей 1 і 2 дослідних груп та їх функціональна активність також вірогідно не відрізнялися від величин інтактного контролю (див. табл. 1, табл. 2).

Не було встановлено і достовірних відмінностей середніх значень Т- та В-лімфоцитів між дослідними та контрольною групами при вивченні стану окремих ланок імунної системи організму тварин (див. табл. 2).

Проте, слід відмітити, що незважаючи на відсутність достовірних відмінностей середніх величин гематологічних та деяких

імунологічних показників тварин 1 і 2 груп (див. табл. 1, 2), серед дослідних мишей спостерігалися відхилення індивідуальних показників. Причому, у межах кожної окремої дослідної групи індивідуальні значення коливалися у широкому діапазоні – від таких, що були вірогідно нижчими, порівняно з контролем, до достовірно вищих величин. Так, із 6-ти тварин 1 групи у однієї самки реєструвалися лейко- та лімфопенія, пригнічення системи неспецифічних факторів (зниження числа нейтрофільних гранулоцитів та їх функціональної активності), а також зниження рівнів Т- та В-лімфоцитів.

Таблиця 2. Імунологічні показники у мишей через 11 місяців пероральної дії бенз(а)пірену та фенолу.

Група дослідних тварин	Т-лімфоцити		В-лімфоцити		Кількість фагоцитуючих клітин	
	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$
1 група	19,00 \pm 1,98	2,13 \pm 0,25	25,33 \pm 2,76	2,97 \pm 0,52	92,93 \pm 1,56	3,80 \pm 0,55
2 група	20,00 \pm 2,80	2,38 \pm 0,22	33,17 \pm 3,53	3,99 \pm 0,34	95,50 \pm 0,81	3,85 \pm 0,46
3 група	17,67 \pm 1,26	1,31 \pm 0,26 ^{***}	28,50 \pm 0,67	2,01 \pm 0,23 ^{***}	94,50 \pm 1,18	2,92 \pm 0,39
4 група	16,17 \pm 1,19	0,94 \pm 0,10 ^{* ** ***}	28,17 \pm 1,45	1,68 \pm 0,26 ^{***}	94,50 \pm 1,96	3,65 \pm 0,95
5 група	22,33 \pm 0,76	1,55 \pm 0,14	31,17 \pm 1,40	2,19 \pm 0,25	92,50 \pm 1,57	3,02 \pm 0,37
6 група (контроль)	18,60 \pm 1,75	2,14 \pm 0,39	26,20 \pm 2,62	3,17 \pm 0,85	94,20 \pm 0,86	4,58 \pm 0,64

Примітки:

- * – вказана достовірна різниця показників порівняно з 6-ю, контрольною групою ($p < 0,05$);
- ** – вказана достовірна різниця показників порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$);
- *** – вказана достовірна різниця показників порівняно з 2-ю групою ($p < 0,05$).

Тобто, виявлені зміни мали однонаправлений характер – спостерігалася імуносупресія та пригнічення неспецифічних факторів захисту організму. У двох інших самок цієї групи імунологічна картина дещо відрізнялася від такої у попередньої тварини: у однієї миші був вірогідно вищим вміст еозинофілів та нижчим відсоток нейтрофільних гранулоцитів і В-лімфоцитів, тоді як у другій відмічалась активація В-ланки імунітету – число В-клітин достовірно перевищувало середні значення порівняно з контролем.

Вивчення індивідуальних показників самців 1 групи також показало наявність виражених змін більшості показників імунного статусу. А саме, у одного самця визначалося підвищення абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів. У другого самця, також був достовірно більший, ніж у інтактних тварин, абсолютний рівень нейтрофілів. Проте, у нього реєструвалися вірогідно нижча, ніж у контролі, кількість еозинофілів та В-лімфоцитів. Ще у одного самця, у порівнянні з інтактними тваринами, були виявлені підвищення відсотку еозинофілів та розвиток лімфопенії, що супроводжувався активацією клітинної ланки імунної системи.

Таким чином, незважаючи на відсутність достовірних відмінностей між середніми величинами групових показників першої групи та інтактного контролю, індивідуальні

значення у окремих тварин коливалися у широкому діапазоні.

Аналогічна картина спостерігалася і при вивченні індивідуальних показників стану імунної системи тварин 2 дослідної групи (дія фенолу у дозі 0,1 мг). Проведений аналіз дав можливість встановити у двох самок зміни рівня еозинофілів (у однієї – зменшення, у другій – збільшення), тоді як достовірно перевищення середніх значень кількості лімфоцитів, а також пригнічення системи неспецифічних факторів захисту організму (зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, яке супроводжувалося зниженням фагоцитарної активності), спостерігалися лише в однієї з них. У третьої самки визначалося достовірно вища відносна кількість Т- і В-лімфоцитів, та нижче абсолютне число нейтрофілів.

Оцінка коливань індивідуальних показників мишей-самців 2 групи показала у 2-х тварин зниження числа еозинофілів та активацію гуморальної ланки імунітету. Характеризуючи стан імунної системи організму третього самця, слід відмітити вірогідно більш високі рівні лімфоцитів та зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів..

Підсумовуючи отримані дані вивчення гематологічних та деяких імунологічних показників тварин 1 і 2 дослідних груп, можна відмітити, що за дії бенз(а)пірену у дозі

0,1 мг (1 група) зрушення, які відбувалися в імунній системі переважної більшості тварин, характеризувалися різнонаправленими змінами в системі неспецифічних факторів захисту організму та гуморальній ланці імунітету. І лише у деяких мишей 1 групи до зазначених зрушень приєднувалися ще й пригнічення гуморальної ланки імунітету. Для більшості тварин, які зазнавали впливу фенолу у дозі 0,1 мг (2 група), характерним є пригнічення неспецифічних факторів захисту організму та активація гуморальної ланки імунітету.

Аналіз лейкоцитогам тварин, які протягом 11 місяців зазнавали комбінованого впливу бенз(а)пірену та фенолу у дозі 0,1 мг (3 група), не виявив значних відхилень відносного вмісту лейкоцитів, паличко- та сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів та природних кілерів. Відносний та абсолютний вміст всієї популяції лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів та їх функціональна активність у тварин дослідної групи теж вірогідно не відрізнялися від контролю (див. табл. 1, 2).

У тварин цієї дослідної групи не було виявлено і статистично достовірних відмінностей кількісного вмісту окремих популяцій Т- і В-лімфоцитів у порівнянні з величинами інтактного контролю (табл. 2).

Проте, як і в попередніх групах, вивчення індивідуальних показників стану імунної системи тварин 3 групи дало можливість встановити у п'яти із 6-ти мишей (2 самок і 3 самців) зміни імунологічної реактивності. Так, у обох самок відбувалося пригнічення неспецифічних факторів захисту організму (зниження вмісту СЯН або зменшення числа нейтрофільних гранулоцитів і фагоцитуючих клітин), а у однієї з них визначався ще й розвиток лейко- та лімфопенії.

Оцінка показників стану імунної системи організму самців 3 групи виявила у двох тварин зменшення числа лейкоцитів, лімфоцитів, у тому числі їх Т-популяції, тоді як еозинофілія реєструвалася лише у одного з них, а у іншого – визначалося вірогідне зменшення абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів. Результати проведеного обстеження третього самця свідчили про розвиток у нього лімфопенії.

Таким чином, підсумовуючи вищеведене можна зробити висновок, що за комбінованої дії бенз(а)пірену та фенолу у дозі 0,1 мг у мишей відбувалися переважно пригнічення у системі неспецифічних факторів захисту організму та клітинній ланці імунітету.

Дані, отримані при проведенні аналізу імунограм тварин, які зазнавали комбінованого впливу бенз(а)пірену та фенолу у дозі 0,002 мг (4 група), свідчать про відсутність достовірних відмінностей щодо числа лейкоцитів, природних кілерів, паличко- та сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). Кількість нейтрофілів та їх фагоцитарна активність теж залишалися в межах норми.

Вивчення стану імунокомпетентних клітин дозволило встановити достовірне зменшення відносного числа лімфоцитів у крові дослідних тварин порівняно з контролем ($(5,88 \pm 0,70) \times 10^9/\text{л}$ проти $(11,49 \pm 2,08) \times 10^9/\text{л}$), у тому числі їх Т-популяції (в 4 групі – $(0,94 \pm 0,10) \times 10^9/\text{л}$, у контролі $2,14 \pm 0,39) \times 10^9/\text{л}$). Рівень В-лімфоцитів у крові мишей цієї дослідної групи не відрізнявся від контрольних величин (див. табл. 2).

Дослідження коливань індивідуальних значень вивчених показників стану імунної системи організму у кожної окремої миші 4 групи показало, що розвиток більш глибоких зрушень як у системі імунологічного нагляду, так і неспецифічних факторів захисту організму, реєструвався у самок. Так, у однієї із них відмічено лейко- та лімфопенію, збільшення кількості еозинофілів, підвищення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, а також зниження рівнів Т- та В-лімфоцитів. У другій самки цієї групи імунологічна картина характеризувалася вірогідно нижчими, ніж середні у контролі, значеннями числа лейкоцитів, лімфоцитів, у тому числі Т-лімфоцитів. Разом з тим, у цієї миші визначалося підвищення відсотку нейтрофільних гранулоцитів за рахунок СЯН, які, як відомо, із клітин гранулярної ланки гемопоезу є найбільш зрілими у функціональному відношенні, проте їх здатність до фагоцитозу зменшувалася. У третьої самки реєструвалося вірогідне зменшення відносної кількості нейтрофільних грануло-

цитів, у тому числі сегментоядерних, та підвищення рівня В-лімфоцитів.

Зміни в імунній системі, які визначалися у самців 4 групи, проявлялися у одного з них активацією неспецифічних факторів захисту організму (підвищення абсолютного вмісту нейтрофілів та активних фагоцитів) і зниженням абсолютної кількості Т-лімфоцитів; у другого – розвитком лейкоцитарної лімфопенії, зменшенням вмісту еозинофілів; а у третього – підвищенням числа нейтрофілів гранулоцитів, у тому числі СЯН, і зниженням загальної кількості лімфоцитів (абсолютне значення). Причому, відсоток В-лімфоцитів у 3-го самця, порівняно з контрольними значеннями, був вірогідно вищим, тоді як абсолютний вміст Т-клітин, навпаки, зменшувався.

В результаті аналізу лейкоцитограм мишей 5 групи (експозиція 0,2 мл триетилнгліколю (ТЕГ)) не було виявлено достовірних відхилень у складі формених елементів крові. Загальна кількість нейтрофілів, їх фагоцитарна активність, а також рівні Т- та В-лімфоцитів у мишей цієї групи також вірогідно не відрізнялися від відповідних величин у контролі (див. табл. 2).

Характеризуючи індивідуальні показники імунного статусу тварин цієї групи, слід відзначити, що зміни, які реєструвалися у більшості піддослідних мишей можна оцінити як розвиток адаптаційно-присосовних реакцій на вплив ТЕГ. Так, на фоні «нормальних» рівнів лейкоцитів у 3 мишей (2 самки і 1 самець) 5 групи спостерігався перерозподіл їх популяційного складу. А саме, якщо у

самок відмічалось зниження вмісту нейтрофілів гранулоцитів та підвищення кількості лімфоцитів, то у самця, навпаки, число лімфоцитів було зниженим, а рівень нейтрофілів вірогідно перевищував середні значення в контролі. Аналіз індивідуальних показників двох інших самців виявив зміни вмісту еозинофілів (підвищення або зниження) та зменшення абсолютної кількості лімфоцитів, у тому числі В-клітин, на тлі вірогідного зниження рівнів лейкоцитів.

При гігієнічній регламентації хімічних сполук важливим є питання визначення їх специфічних ефектів, і в першу чергу сенсифікуючої дії. Враховуючи означений факт, нами була вивчена можливість розвитку реакцій гіперчутливості негайного та сповільненого типів під дією різних доз досліджуваних речовин.

Результати постановки реакції Шеллі вказують на розвиток у мишей, які зазнавали ізолюваного впливу бенз(а)пірену (1 група) або фенолу (2 група) у дозі 0,1 мг та їх комбінації у відповідній дозі (3 група), слабкопозитивної аутосенсифікації до печінкового антигену, про що свідчить підвищення відсотку дегранульованих базофілів ((10,67-13,33%) відносно рівня нормальних величин (норма – до 10%; в контролі – (3,33±0,67)%) (табл. 3). Крім того, у тварин 2-ої групи виявлявся ще й розвиток аутосенсифікації до тканинного антигену – передшлунку, ступінь виразності якої можна оцінити як слабкий (відповідно, (12,0±1,03)%) дегранульованих базофілів).

Таблиця 3. Ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів через 11 місяців пероральної дії бенз(а)пірену та фенолу.

Група дослідних тварин	% дегранульованих базофілів (тканинний антиген – печінка)*	% дегранульованих базофілів (тканинний антиген – передшлунок)*
1 група	11,33±1,23	6,00±0,89
2 група	13,33±0,84	12,00±1,03
3 група	10,67±0,84	9,33±0,84
4 група	8,67±0,67	8,67±0,67
5 група	8,67±1,23	8,67±0,67
6 група (контроль)	3,33±0,67	2,67±0,84

Примітка. * від 10 до 20% – реакція слабкопозитивна; від 20 до 30% – реакція позитивна; 30% – реакція різко позитивна.

Дані реакції гальмування розпластування макрофагів на кінець 11 місяця ізольованого та комбінованого впливу хімічних речовин свідчать про відсутність розвитку у

дослідних тварин гіперчутливості сповільненого типу. Індекс гальмування був вищий за 0,8 (табл. 4).

Таблиця 4. Реакція гальмування розпластування макрофагів через 11 місяців пероральної дії бенз(а)пірену та фенолу.

Групи	Індекс гальмування розпластування макрофагів*
1 група	0,89
2 група	0,90
3 група	0,85
4 група	0,89
5 група	0,85
6 група (контроль)	–

Примітка. * – індекс гальмування (ІГ) < 0,8 – реакція позитивна.

При визначенні рівня ЦІК у крові експериментальних тварин при використанні поліетиленгліколю 3% і 4% було встановлено, що в жодній із дослідних груп не відбувалося вірогідного зростання їх концентра-

цій, тоді як у 1 та 3 дослідних групах, навпаки, реєструвалося вірогідне їх зниження (за концентрації ПЕГ 4%) порівняно з інтактними тваринами (табл. 5).

Таблиця 5. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові дослідних тварин через 11 місяців пероральної дії бенз(а)пірену та фенолу.

Групи	Концентрація ЦІК, од.екстинкції (3%)	Концентрація ЦІК, од.екстинкції (4%)
1 група	6,50 ± 1,23	5,50 ± 1,23*
2 група	12,83 ± 5,08	16,83 ± 4,56
3 група	5,00 ± 1,13	5,67 ± 1,69*
4 група	6,17 ± 2,65	10,67 ± 3,74
5 група	3,50 ± 0,67*	19,00 ± 3,18
6 група (контроль)	8,00 ± 1,65	15,00 ± 2,48

Примітка. * – вказана достовірна різниця показників порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Співставлення імунограм тварин, які отримували перорально бенз(а)пірен (1 група) або фенол (2 група), з такими, що підлягали дії 2-х компонентної комбінації хімічних сполук у вивчених дозах (3 та 4 групи), дало змогу виявити деякі відмінності щодо гематологічних та імунологічних показників (див. табл. 2). А саме, оцінка відхилень в імунному статусі дослідних тварин 3, 4 і 1 груп через 11 місяців експозиції показала вірогідно більш низький абсолютний вміст лімфоцитів у мишей, які отримували комбінацію сполук у дозі 0,1 мг (3 група – (7,16 ± 0,98) × 10⁹/л, 1 група – (11,44 ± 1,31) × 10⁹/л). У

той же час у тварин 4 групи (дія бенз/а/пірену та фенолу у дозі 0,002 мг) було виявлено вірогідно нижчий рівень лейкоцитів ((10,13 ± 1,21) × 10⁹/л проти (16,52 ± 1,87) × 10⁹/л), відносна й абсолютна кількість лімфоцитів (відповідно, (58,67 ± 3,46)% та (5,88 ± 0,70) × 10⁹/л, у 1 групі – відповідно, (69,33 ± 1,58)% і (11,44 ± 1,31) × 10⁹/л), у тому числі Т-клітин ((0,94 ± 0,10) × 10⁹/л, у групі порівняння – (2,13 ± 0,25) × 10⁹/л).

Порівнюючи лейкоцитограми тварин, які отримували фенол ізольовано (2 група) або його комбінацію з бенз/а/піреном (3 і 4 групи) можна, відмітити наступні особли-

вості (див. табл. 1, 2). У тварин 3 групи (дія хімічних сполук у дозі 0,1 мг) були вірогідно нижчими, ніж у 2 групі, рівень лейкоцитів $((10,88 \pm 1,21) \times 10^9/\text{л}$ проти $17,50 \pm 1,39) \times 10^9/\text{л}$, лімфоцитів $((5,88 \pm 0,70) \times 10^9/\text{л}$ проти $(12,40 \pm 1,14) \times 10^9/\text{л}$), а також абсолютне число Т- та В-клітин (відповідно, у 3 групі – $(1,31 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л}$ і $(1,38 \pm 0,30) \times 10^9/\text{л}$, у 2 – $(12,40 \pm 1,14) \times 10^9/\text{л}$ і $(3,15 \pm 0,17) \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). За зменшення концентрації фенолу у комбінації досліджуваних хімічних сполук до 0,002 мг (4 група) у мишей також реєструвалися достовірне зниження кількості лейкоцитів $((10,13 \pm 1,21) \times 10^9/\text{л}$ порівняно з $(17,50 \pm 1,39) \times 10^9/\text{л}$ у 2 групі), відносного й абсолютного числа лімфоцитів (у 4 групі, відповідно, – $(58,67 \pm 3,46)\%$ і $(5,88 \pm 0,70) \times 10^9/\text{л}$, у 2 – $(70,83 \pm 1,51)\%$ і $(12,40 \pm 1,14) \times 10^9/\text{л}$), у тому числі Т- і В-лімфоцитів (у 4 групі, відповідно, $(0,94 \pm 0,10) \times 10^9/\text{л}$ та $(1,68 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л}$ проти $(2,13 \pm 0,25) \times 10^9/\text{л}$ і $(2,97 \pm 0,52) \times 10^9/\text{л}$ у групі порівняння). Разом з тим, у 4 групі було встановлено достовірне підвищення

відсотку нейтрофільних гранулоцитів $((36,33 \pm 4,72)\%$ проти $(24,67 \pm 1,20)\%$ – у 2 групі).

Тобто, порівнюючи виявлені імунотоксичні реакції організму за ізолюваного впливу бенз(а)пірену або фенолу з такими за їх комбінованої дії можна відмітити деякі особливості реагування (різний ступінь виразності порушень у клітинному та гуморальній ланках імунітету) та наростання зрушень в окремих ланках імунної системи залежно від комбінації доз хімічного канцерогену (бенз(а)пірену) та модифікатора (фенолу).

Підсумовуючи отримані результати дослідження імунотоксичної дії бенз(а)пірену та фенолу, які надходили до організму експериментальних тварин ізолювано або у комбінації в різних співвідношеннях доз протягом 11 місяців, можна говорити про розвиток більш значущих змін в окремих ланках імунної системи тварин, які зазнавали комбінованого впливу вивчених сполук.

Висновки

1. Встановлено, що за пероральної комбінованої дії БП та фенолу у дозах 0,1 мг через 11 місяців визначається слабо позитивна ауто-сенсibiliзація. Відсутність вірогідних змін у Т- та В-ланках імунітету та неспецифічних факторах резистентності організму може свідчити про формування імунологічної толерантності (що притаманно фазі рівноваги при канцерогенезі).
2. Визначено, що при зменшенні в комбінації вивчених сполук дози фенолу до 0,002 мг спостерігається лімфопенія та імуносупресія за Т-клітинним типом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Окремі імунологічні ефекти за гострої комбінованої дії канцерогену та модифікатора канцерогенезу /О.І. Винарська, О.М. Осташ, Л.Є. Григоренко та ін. //Гігієна населених місць: збірка наукових праць. – К., – 2009. – №53. – С. 139-144.
2. Оцінка імунотоксичних ефектів через 3 місяці після ізолюваного та комбінованого впливу бенз(а)пірену та фенолу /О.І. Винарська, О.М. Осташ, Т.А. Чубук та ін. //Гігієна населених місць: збірка наукових праць. – К., – 2010. – №56. – С. 168-173.
3. Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals /WHO. – Geneva, 1996. – 390 p.
4. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: методичні рекомендації /Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України //Збірник нормативних документів з охорони здоров'я. – 2003. – №8 (31). – С. 149-168.
5. Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма: Методические рекомендации /НИИ общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Марзеева. – Киев, 1988. – 23 с.

6. Виноградов Г.И. Реакция дегрануляции базофилов как метод выявления аллергии и ауто-аллергии к простым химическим соединениям /Г.И. Виноградов, Е.И. Винарская, Г.М. Науменко // Лабораторное дело. – 1989. – №6. – С. 339-341.
7. Макрофагальный тест в диагностике аллергических состояний /А.Д. Адо, Е.М. Кипервасер, Т.А. Алексеева и др. //Клиника и лабораторная диагностика аллергических заболеваний: матер. науч. конф. – Ужгород, 1974. – С. 4-5.
8. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных /М.Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.

**СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ
ЧЕРЕЗ 11 МЕСЯЦЕВ ПЕРОРАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
БЕНЗ/А/ПИРЕНА И ФЕНОЛА**

Винарская Е.И., Остап О.М., Григоренко Л.Е., Лукьянчук С.В., Чубук Т.А., Спаская Ю.С.

Целью работы было установить изменения в отдельных звеньях иммунной системы через 11 месяцев комбинированного действия БП и фенола.

В работе представлена часть результатов экспериментальных исследований, посвященных изучению комбинированного действия различных доз бенз/а/пирена и фенола на иммунную систему организма.

Полученные данные свидетельствуют о том, что пероральное поступление БП и фенола в дозах 0,1 мг в течение 11 месяцев способствует развитию аутоенсибилизации. Показано, что уменьшение в комбинации дозы фенола до 0,002 мг приводит к лимфопении и иммуносупрессии по Т-клеточному типу.

**CONDITION OF THE IMMUNE SYSTEM OF EXPERIMENTAL ANIMALS AFTER ORAL
COMBINED IMPACT OF BENZO(A)PYRENE AND PHENOL DURING 11-MONTH**

Ye.I. Vinarskaya, O.M. Ostash, L.Ye. Grigorenko, S.V. Lukianchuk, T.A. Chubuk, U.S. Spasskaya

The aim of work was to set changes in the separate links of the immune system in 11 months of the combined action of benzo(a)pyrene and phenol.

The work presents some results of experimental research on the combined effect of various doses of benzo(a)pyrene and phenol at the body's immune system. The data obtained indicate that the peroral ingestion of benzo(a)pyrene and phenol in doses of 0,1 mg over 11 months promotes autosensibilization. It has been demonstrated that the reduction of phenol dose in the combination to 0,002 mg leads to lymphopenia and immunosuppression on T-cell type.

УДК 614.7:612.014.46:615.277:612.017

**ОЦІНКА СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ МИШЕЙ
ПІСЛЯ 6 МІСЯЦІВ ЕПІКУТАННОГО ВПЛИВУ БЕНЗ(А)ПІРЕНУ**

*Винарська О.І., Остап О.М., Лук'янчук С.В., Григоренко Л.Є., Чубук Т.А., Спаська Ю.С.
Державна установа "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва
НАМН України", м. Київ*

Первинна профілактика екозалежних форм злоякісних новоутворень серед населення передбачає, як відомо, своєчасне виявлення канцерогенних факторів довкілля, що

на сьогодні ускладнюється відсутністю надійних, швидких та економічних методів ідентифікації та гігієнічної оцінки канцерогенів.