

комплексные исследования изменений в организме. Методы: патоморфологические, иммунологические, генотоксические (микроядерный тест), статистические, корреляционный анализ по Пирсону. Введение веществ и наблюдения за животными проводились в течение 14 месяцев. Установлена принципиальная возможность выявления иммуносупрессивного эффекта канцерогена в ранний период опыта (через месяц), где наиболее чувствительным показателем оказалось Т-клеточное звено иммунитета. При введении БП доказана сочетанность и однонаправленность относительно канцерогенеза изменений показателей генотоксичности (увеличение частоты клеток с микроядрами) и иммунных реакций (снижение числа Т-лимфоцитов), достоверная корреляционная связь между ними ($r=(-0,80)$; $p<0,05$) в ранний период, совпадающие с конечным эффектом – развитием папиллом преджелудка в поздний период (через 11 месяцев). В отличие от БП токсикант, не проявляя генотоксичный и канцерогенный эффекты, вызвал транзиторную супрессию Т-клеточного звена и факторов неспецифической резистентности. Полученные результаты, по мнению авторов, являются основанием рассматривать комплекс показателей генотоксического эффекта и иммуносупрессии как ранние критерии для экспресс-тестирования химических генотоксических канцерогенов и их дифференцировки с токсическими веществами.

УДК 57.083.3:576.385.5:612.014.46

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЧЕРЕЗ 1 МІСЯЦЬ ВПЛИВУ РІЗНИХ ДОЗ ПОПЕРЕДНИКІВ ЕНДОГЕННОГО СИНТЕЗУ НІТРОЗАМІНІВ (НІТРИТ НАТРІЮ, ТЕТРАЦИКЛІН)

Спаська Ю.С., Винарська О.І., Григоренко Л.Є., Степанчук С.В., Решетник М.Ю.
ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ

Вступ. На сьогоднішній день низкою досліджень показано, що імунна система здатна не тільки активізувати протипухлинні механізми, але, за певних умов, і стимулювати пухлинну прогресію [1]. Існує також думка, що утворення злоякісних пухлин як у експериментальних тварин, так і у людей, сприяє зниженню функцій імунної системи організму [2]. Крім того, встановлено, що більшості канцерогенів притаманні імуносупресивні властивості. Проте, до теперішнього часу залишається невідомим, порушення яких саме ланок імунітету є критичним для виникнення злоякісних новоутворень [3].

Наведені в літературі дані свідчать, що проблема вивчення різних доз онкогеннонебезпечних факторів докільля на імунну систему, та визначення стану окремих ланок імунітету і неспецифічних факторів захисту організму на різних етапах канцерогенезу представляє значний інтерес для широкого кола спеціалістів, які розробляють концепцію профілактики раку [4,5,6]. При цьому особливо актуальними є дослідження, щодо

визначення закономірностей розвитку специфічних та неспецифічних імунологічних ефектів на дію ендогенно синтезованих нітрозамінів на тлі динамічного надходження різних доз токсичних сполук – попередників такого синтезу.

Метою даної роботи було встановлення імунологічних ефектів в процесі ендогенного синтезу нітрозамінів в залежності від дози надходження в організм їх попередників.

Об'єм та методи досліджень. Дослідження проводилися на статевозрілих безпородних білих щурах з початковою масою тіла 180-200 г.

Усього в експерименті використано 49 тварин, розподілених на 7 груп: 1 група – інтактний контроль; в дослідних групах щури з питною водою ізольовано отримували нітрит натрію у дозах 4 мг на тварину (мг/тв.) (2 група) та 20 мг/тв. (3 група), з їжею вживали ізольовано тетрациклін у дозі 4 мг/тв. (4 група), а також зазнавали комбіновано впливу нітриту натрію у дозах 4, 10 і

20 мг/тв. з тетрацикліном у дозі 4 мг/тв. (відповідно, 5, 6 і 7 групи).

Вивчення стану імунної системи дослідних тварин здійснювали через 1 місяць пероральної дії нітриту натрію та тетрацикліну. Для оцінки імунопошкоджуючої дії канцерогенних нітрозамінів та загальнотоксичних речовин – їх попередників була обрана оптимальна схема, що забезпечує характеристику різних складових імунної системи [7-10]. В дослідженнях використані наступні методи: визначення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та їх якісного складу методом мікроскопії мазків крові; визначення кількості Т- і В-лімфоцитів; реакція фагоцитозу; реакція дегрануляції базофілів периферичної крові (за Шеллі); реакція гальмування розпластування макрофагів; реакція преципітації циркулюючих імунних комплексів (ЦК) розчином полі етиленгліколю 6000.

В реакціях використовувались як, власне, гаптени, так і тканинний антиген.

В якості останнього застосовували водно-сольовий екстракт тканини печінки щурів, методика приготування якого викладена в [11].

Обрахунок і аналіз отриманих даних проводилися з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень (з визначенням середньо-арифметичних величин показників, стандартної похибки, квадратичного відхилення), параметричних методів перевірки статистичних гіпотез (t-критерій Ст'юдента) [12].

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз результатів дослідження імунного статусу піддослідних щурів, які перорально отримували протягом 1-го місяця ізольовано тетрациклін та його комбінацію з нітритом натрію, свідчить про достовірні зміни гематологічних й імунологічних показників у тварин 3, 4, 5, 6 та 7 груп порівняно з контролем (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Гематологічні показники у щурів через 1 місяць ізольованої і комбінованої дії тетрацикліну та нітриту натрію.

Група тварин	Лейкоцити, 10^9 /л	Природні клітери, %	Паличко-ядерні нейтрофіли, %	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Еозинофіли, %	Лімфоцити		Нейтрофіли	
						%	10^9 /л	%	10^9 /л
1 група контроль	19,84 ±1,29	1,00 ±0,22	2,86 ±0,40	14,86 ±1,58	2,57 ±0,30	77,71 ±1,27	15,43 ±1,07	17,71 ±1,36	3,50 ±0,30
2 група	18,44 ±1,34	0,86 ±0,14	3,57 ±0,37	16,57 ±1,49	3,00 ±0,44	75,14 ±1,53	13,91 ±1,20	20,14 ±1,32	3,66 ±0,22
3 група	17,79 ±1,88	0,86 ±0,26	3,00 ±0,49	15,43 ±1,15	2,86 ±0,46	76,86 ±1,18	13,63 ±1,42	18,43 ±1,34	3,32 ±0,50
4 група	13,31 ±0,93*	1,00 ±0,22	3,00 ±0,49	17,00 ±1,53	2,71 ±0,29	75,29 ±1,48	10,04 ±0,79*	20,00 ±1,72	2,63 ±0,22
5 група	11,46 ±1,29*	0,71 ±0,18	3,14 ±0,26	15,43 ±0,90	2,29 ±0,42	77,43 ±0,90	8,86 ±1,01*	18,57 ±0,84	2,15 ±0,27*
6 група	13,86 ±1,21*	1,00 ±0,22	3,43 ±0,37	16,57 ±1,32	2,43 ±0,30	75,57 ±1,25	10,53 ±1,01*	20,00 ±1,23	2,71 ±0,21
7 група	13,19 ±0,93*	0,86 ±0,26	3,86 ±0,34	16,86 ±0,88	3,14 ±0,26	74,29 ±0,52*	9,79 ±0,68*	20,71 ±0,81	2,72 ±0,19

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

А саме, за ізольованого надходження нітриту натрію у дозі 4 мг/тв (2 група) і 20 мг/тв. (3 група) у тварин не реєструвалося

достовірних відхилень гематологічних і більшої частини імунологічних показників порівняно з такими у контролі (див. табл. 1, 2).

Таблиця 2. Імунологічні показники у щурів через 1 місяць ізольованої і комбінованої дії тетрацикліну та нітриту натрію.

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 контроль	21,29 \pm 1,27	3,28 \pm 0,26	34,00 \pm 1,36	5,26 \pm 0,46	91,43 \pm 1,65	3,19 \pm 0,26
2 група	20,57 \pm 0,57	2,86 \pm 0,25	31,86 \pm 3,20	4,50 \pm 0,70	91,14 \pm 0,96	3,34 \pm 0,22
3 група	20,14 \pm 0,51	2,74 \pm 0,29	29,43 \pm 1,39	3,99 \pm 0,46	93,29 \pm 0,97	3,11 \pm 0,48
4 група	18,00 \pm 0,93	1,78 \pm 0,10*	30,57 \pm 0,72	3,09 \pm 0,29*	93,29 \pm 0,99	2,45 \pm 0,21
5 група	17,00 \pm 0,44*	1,50 \pm 0,18*	29,29 \pm 0,81*	2,58 \pm 0,26*	93,86 \pm 0,91	2,02 \pm 0,25*
6 група	17,43 \pm 0,92*	1,84 \pm 0,21*	28,29 \pm 2,49	2,92 \pm 0,32*	91,29 \pm 0,84	2,48 \pm 0,19
7 група	17,00 \pm 0,44*	1,67 \pm 0,13*	24,00 \pm 0,58*	2,65 \pm 0,32*	88,00 \pm 1,59	2,38 \pm 0,14*

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

Сироватки крові тварин 3 групи викликали дегрануляцію базофільних гранулоцитів у присутності тканинного антигену (табл. 3). Відсоток дегранульованих базофі-

лів становив ((10,86 \pm 0,74)%), що свідчить про розвиток ауто сенсibiliзації (реакція слабкопозитивна).

Таблиця 3. Ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів у щурів через 1 місяць ізольованої і комбінованої дії тетрацикліну та нітриту натрію.

Група дослідних тварин	% дегранульованих базофілів (тканинний антиген – печінка)*	% дегранульованих базофілів (гаптен – тетрациклін)*	% дегранульованих базофілів (гаптен – нітрит натрію)*
1 група	2,86 \pm 0,74	2,86 \pm 0,74	3,43 \pm 0,57
2 група	7,43 \pm 0,57	–	7,43 \pm 0,57
3 група	10,86 \pm 0,74	–	9,71 \pm 0,81
4 група	9,71 \pm 0,81	9,71 \pm 0,81	–
5 група	13,71 \pm 0,81	12,57 \pm 1,04	13,14 \pm 1,14
6 група	14,86 \pm 0,74	13,71 \pm 1,19	14,29 \pm 0,81
7 група	13,14 \pm 1,14	13,14 \pm 0,74	14,86 \pm 0,74

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

У щурів 4-ї групи, які отримували тетрациклін у дозі 4 мг/тв. спостерігалось зменшення кількості лейкоцитів ((13,31 \pm 0,93) $\times 10^9/\text{л}$, у контролі – (19,84 \pm 1,29) $\times 10^9/\text{л}$). Крім того, визначалось зниження абсолютного числа лімфоцитів ((10,04 \pm 0,79) $\times 10^9/\text{л}$ проти (15,43 \pm 1,07) $\times 10^9/\text{л}$ у контролі), а також Т- ((1,78 \pm 0,10) $\times 10^9/\text{л}$) і В-клітин ((3,09 \pm 0,29) $\times 10^9/\text{л}$) порівняно з ін-

тактними тваринами (відповідно, (3,28 \pm 0,26) $\times 10^9/\text{л}$ і (5,26 \pm 0,46) $\times 10^9/\text{л}$) (див. табл. 1,2).

При вивченні стану імунної системи щурів 5-ї групи, які одержували комбіновано нітрит натрію (4 мг/тв.) та тетрациклін (4 мг/тв.) спостерігалось зменшення кількості лейкоцитів периферичної крові ((11,46 \pm 1,29) $\times 10^9/\text{л}$ проти (9,84 \pm 1,29) $\times 10^9/\text{л}$ у

інтактних тварин), зниження абсолютного числа лімфоцитів $((8,86 \pm 1,01) \times 10^9/\text{л})$, у контролі – $(15,43 \pm 1,07) \times 10^9/\text{л})$, а також відносної абсолютної кількості Т- і В-лімфоцитів. Так, кількість Т-клітин у тварин 5 групи становило $(17,00 \pm 0,44)\%$ і $(1,50 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л})$, тоді як в інтактному контролі цей показник був $(21,29 \pm 1,27)\%$ і $(3,28 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л})$. Число В-лімфоцитів сягало $(29,29 \pm 0,81)\%$ і $(2,58 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л})$ проти $(34,00 \pm 1,36)\%$ $(5,26 \pm 0,46) \times 10^9/\text{л})$ у щурів 1 групи. Це може свідчити про пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету (див. табл. 1,2).

Крім того, у тварин 5 дослідної групи відбувалося зниження абсолютного числа нейтрофільних гранулоцитів $(2,15 \pm 0,27) \times 10^9/\text{л})$ у порівнянні з контролем $(3,50 \pm 0,30) \times 10^9/\text{л})$ та пригнічення їх функціональної активності – кількість фагоцитуючих клітин становила $(2,02 \pm 0,25) \times 10^9/\text{л})$, а у інтактних тварин цей показник відповідав значенню $(3,19 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л})$ (див. табл. 1 і 2).

У тварин цієї групи також була зафіксована слабкопозитивна сенсibilізація та аутосенсibilізація (див. табл. 3). Сироватки крові щурів 5 групи викликали дегрануляцію базофільних гранулоцитів, як у присутності тканинного антигену $(13,71 \pm 0,81)\%$, так і гаптенів тетрацикліну і нітриту натрію (відповідно, $(12,57 \pm 1,04)\%$ та $(13,14 \pm 1,14)\%$ дегранульованих базофільних гранулоцитів).

Комбінована дія нітриту натрію у дозі 10 мг/тв. та тетрациклін 4 мг/тв. викликала у піддослідних щурів розвиток лейкопенії $((13,86 \pm 1,21) \times 10^9/\text{л})$, у контролі – $(19,84 \pm 1,29) \times 10^9/\text{л})$ та достовірне зменшення абсолютного числа лімфоцитів $((10,53 \pm 1,01) \times 10^9/\text{л})$, у інтактних тварин $(15,43 \pm 1,07) \times 10^9/\text{л})$. Крім того, у порівнянні з контрольними величинами $((21,29 \pm 1,27)\%$ і $(3,28 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л})$ у щурів цієї групи реєструвалося зниження відносного $(17,43 \pm 0,92)\%$ й абсолютного $((1,84 \pm 0,21) \times 10^9/\text{л})$ числа Т-клітин, що може свідчити про супресію клітинної ланки імунної системи. Слід також відмітити пригнічення і гуморальної ланки імунітету, на що вказує зменшення абсолютної кількості В-лімфоцитів $((2,92 \pm 0,32) \times 10^9/\text{л})$ проти $(5,26 \pm 0,46) \times 10^9/\text{л})$ у 1 групі) (див. табл. 1,2).

Результати постановки реакції Шеллі показали виникнення у щурів цієї групи слабкопозитивної аутосенсibilізації $((14,86 \pm 0,74)\%$ дегранульованих базофілів), та сенсibilізації до тетрацикліну і нітриту натрію (відповідно, відсоток дегранульованих клітин становив $(13,71 \pm 1,19)\%$ і $(14,29 \pm 0,81)\%$) (див. табл. 3).

Характеризуючи показники імунного статусу тварин 7-ї групи, які перорально отримували комбінацію нітриту натрію у дозі 20 мг/тв. і тетрацикліну у дозі 4 мг/тв. слід відзначити низку зрушень. Так, у щурів реєструвався розвиток лейкопенії $((13,19 \pm 0,93) \times 10^9/\text{л})$, у контролі – $(19,84 \pm 1,29) \times 10^9/\text{л})$. Крім того, було встановлено зменшення відносного $((74,29 \pm 0,52)\%$ й абсолютного $((9,79 \pm 0,68) \times 10^9/\text{л})$ числа лімфоцитів у периферичній крові тварин порівняно з контролем (відповідно, $(77,71 \pm 1,27)\%$ та $(15,43 \pm 1,07) \times 10^9/\text{л})$ (див. табл. 1). Також відбувалося пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунної системи, що проявлялося зменшенням відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів $((17,00 \pm 0,44)\%$ і $(1,67 \pm 0,13) \times 10^9/\text{л})$, у контролі – $(21,29 \pm 1,27)\%$ і $(3,28 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л})$, відповідно) та зниженням числа В-клітин $((24,00 \pm 0,58)\%$ і $(2,65 \pm 0,32) \times 10^9/\text{л})$ проти $(34,00 \pm 1,36)\%$ і $(5,26 \pm 0,46) \times 10^9/\text{л})$ у інтактних тварин) (див. табл. 2).

Зниження абсолютної кількості фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів у тварин 7 групи у порівнянні з контролем (відповідно, $(2,38 \pm 0,14) \times 10^9/\text{л})$ та $(3,19 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л})$ може свідчити про пригнічення неспецифічних факторів захисту організму (див. табл. 2).

Результати постановки реакції Шеллі показали, що сироватки крові щурів 7-ї групи підсилювали дегрануляцію базофілів у присутності тканинного антигену (ступінь дегрануляції становив $(13,14 \pm 1,14)\%$) та гаптенів тетрацикліну і нітриту натрію (відсоток дегрануляції становив, відповідно, $(13,14 \pm 0,74)\%$ і $(14,86 \pm 0,74)\%$), що вказує на розвиток слабко позитивної ауто- та сенсibilізації організму (див. табл. 3).

Визначення гіперчутливості сповільненого типу після 1-го місяця ізольованого перорального впливу ксенобіотиків дозволило виявити, що сироватки крові тварин 2, 3

та 4 дослідних груп у присутності антигену *in vitro* не викликали зменшення функціональної активності макрофагів – їх здатності до розпластування – порівняно з контролем. Індекс гальмування розпластування клітин-мішеней був вищим за 0,8, що свідчить про відсутність розвитку гіперчутливості сповільненого типу. Проте індекс гальмування

розпластування А-клітин у групах, які одержували комбіновано нітрит натрію у дозах 4 мг/тв., 10 і 20 мг/тв. та тетрациклін у дозі 4 мг/тв. був менший за 0,8 і становив у 5 і 6 групах – по 0,79, а в 7 – 0,78, що вказує на розвиток гіперчутливості сповільненого типу (табл. 4).

Таблиця 4. Реакція гальмування розпластування макрофагів у щурів через 1 місяць ізольованої і комбінованої дії тетрацикліну та нітриту натрію.

Група дослідних тварин	Індекс гальмування розпластування макрофагів
1 група	–
2 група	0,96
3 група	0,81
4 група	0,81
5 група	0,79
6 група	0,79
7 група	0,78

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

Дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів у реакції преципітації розчином поліетиленгліколю 6000 показало накопичення їх у сироватці крові лише у

7 групі (комбінована дія тетрацикліну (4 мг/тв.) та нітриту натрію (20 мг/тв.)) за концентрації ПЕГ 4% (108,29±16,10 проти 53,14±5,82 у контролі) (табл. 5).

Таблиця 5. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові щурів через 1 місяць ізольованої і комбінованої дії тетрацикліну та нітриту натрію.

Група дослідних тварин	Концентрація ЦІК, од. екстинкції (ПЕГ 3%)	Концентрація ЦІК, од. екстинкції (ПЕГ 4%)
1 група	53,14±5,82	80,86±7,85
2 група	67,14±8,62	88,14±15,36
3 група	90,14±17,73	93,29±21,82
4 група	52,14±4,25	77,86±13,18
5 група	79,14±21,42	90,86±21,91
6 група	80,57±17,90	97,43±18,05
7 група	108,29±16,10*	105,71±20,18

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

Порівнюючи гематологічні та імунологічні показники тварин 2 групи (ізольована дія нітриту натрію у дозі 4 мг/тв.) з такими у

5 групі (комбінація тетрацикліну та нітриту натрію у дозах по 4 мг/тв. кожної речовини) можна дійти висновку, що комбінований

вплив ксенобіотиків спричиняв більш суттєві зміни в імунному статусі дослідних щурів. Так, у 5-й групі на фоні розвитку лейкопенії (кількість лейкоцитів становила $(11,46 \pm 1,29) \times 10^9/\text{л}$ порівняно з $(18,44 \pm 1,34) \times 10^9/\text{л}$ у 2 групі), реєструвалося зниження абсолютного числа лімфоцитів $(8,86 \pm 1,01) \times 10^9/\text{л}$ та нейтрофілів $(2,15 \pm 0,27) \times 10^9/\text{л}$. За ізольованої дії нітриту натрію значення цих показників становили, відповідно, $(13,91 \pm 1,20) \times 10^9/\text{л}$ та $(3,66 \pm 0,22) \times 10^9/\text{л}$. Необхідно також відмітити, що фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів також була меншою у щурів, які перорально отримували двокомпонентну суміш хімічних речовин: абсолютне число фагоцитів у тварин 5 групи сягало $(2,02 \pm 0,25) \times 10^9/\text{л}$, в той час як у щурів 2 групи цей показник відповідав $(3,34 \pm 0,22) \times 10^9/\text{л}$ (див. табл. 1,2).

Крім того, за комбінованої дії досліджуваних сполук (5 група) на протязі 1-го місяця спостерігалася нижча відносна й абсолютна кількість Т-клітин (відповідно, $(17,00 \pm 0,44)\%$ та $(1,50 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л}$), ніж за ізольованого впливу нітриту натрію у дозі 4 мг/тв. $((20,57 \pm 0,57)\%$ і $(2,86 \pm 0,25) \times 10^9/\text{л}$). У 5-й групі було вірогідно меншим й абсолютне число В-лімфоцитів $((2,58 \pm 0,26) \times 10^9/\text{л}$ проти $(4,50 \pm 0,70) \times 10^9/\text{л}$ у 2 групі) (див. табл. 2).

Співставлення результатів імунологічного обстеження тварин 3 групи з такими у 7-й групі, дозволило виявити більш широкий спектр зрушень імунологічних та гематологічних показників за комбінованого впливу нітриту натрію у дозі 20 мг/тв. та тетрацикліну (4 мг/тв.) порівняно з ізольованою дією нітриту натрію у дозі 20 мг/тв. Так у щурів 7-ї групи спостерігалася менше абсолютне число лімфоцитів $((9,79 \pm 0,68) \times 10^9/\text{л})$ відносно значень у 3 групі $((13,63 \pm 1,42) \times 10^9/\text{л})$. Кількість Т-клітин у тварин 7 групи також зменшувалася і становила $(17,00 \pm 0,44)\%$ та $(1,67 \pm 0,13) \times 10^9/\text{л}$, в той час, як у 3 групі ці

показники були, відповідно, $(20,14 \pm 0,51)\%$ та $(2,74 \pm 0,29) \times 10^9/\text{л}$ (див. табл. 2). Відносний і абсолютний вміст В-лімфоцитів знижувався з $(29,43 \pm 1,39)\%$ та $(3,99 \pm 0,46) \times 10^9/\text{л}$ у піддослідних щурів 3 групи до $(24,00 \pm 0,58)\%$ та $(2,65 \pm 0,32) \times 10^9/\text{л}$ у 7 групі, відповідно (див. табл. 2). Крім того, визначено менший відсоток фагоцитуючих гранулоцитів: $(88,00 \pm 1,59)\%$ за дії комбінації сполук проти $(93,29 \pm 0,97)\%$ за ізольованого впливу нітриту натрію у дозі 20 мг/тв. (див. табл. 1,2).

Порівняння гематологічних та імунологічних показників піддослідних щурів через 1 місяць впливу тетрацикліну у дозі 4 мг/тв. з відповідними показниками тварин, які зазнавали поєднаного його впливу з різними дозами нітриту натрію дало змогу встановити вірогідні відмінності лише з 7 групою, тварини якої отримували найбільший вміст у воді досліджуваної нітросполуки – 20 мг/тв. А саме, спостерігалася менше відносне число В-лімфоцитів $((24,00 \pm 0,58)\%$ у порівнянні з $(30,57 \pm 0,72)\%$ у 4-й групі) та зменшення кількості фагоцитуючих клітин (відповідно, $(88,00 \pm 1,59)\%$ і $(93,29 \pm 0,99)\%$) (див. табл. 2).

Таким чином, підсумовуючи наведені дані, можна зробити висновок, що через 1 місяць експерименту більший спектр зрушень імунологічних та гематологічних показників спостерігався за комбінованої дії тетрацикліну у дозі 4 мг/тв. з нітритом натрію в концентраціях, що відповідали 4, 10 та 20 мг/тв. А саме, було зафіксовано розвиток сенсibiliзації й аутосенсibiliзації, лімфопенії, супресію клітинної та гуморальної ланок імунітету та зрушення у системі неспецифічних факторів захисту організму, реєструвався розвиток гіперчутливості сповільненого типу. Дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів у реакції преципітації розчином поліетиленгліколю 6000 показало накопичення їх у сироватці крові лише у групі, яка одержувала у комбінації найвищу дозу нітриту натрію 20 мг/тв.

Висновки

1. Імунологічна картина, що розвивається через 1 місяць комбінованого введення різних доз нітриту натрію та тетрацикліну характеризується розвитком імуносупресії за Т- і В-клітинним типом, пригніченням неспецифічних факторів резистентності, розвитком сенсibiliзації, аутосенсibiliзації та гіперчутливості сповільненого типу.

2. Підвищення в комбінації дози нітриту натрію до 20 мг призводить до розширення спектру імунологічних ефектів, а саме, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Поповская Т.Н. Современные представления о роли иммунных реакций в развитии злокачественной опухоли /Т.Н. Поповская //Международный медицинский журнал. –2008. – №3. –С.124-127.
2. Худoley В.В. Химический канцерогенез /В.В. Худoley //Общая токсикология. –М.: Медицина, –2002. –С. 407-432.
3. Особливості ранніх імунологічних змін в організмі мишей F₁(C₅₇ BLx CBA) після нашкірних аплікацій бенз/а/пірену і їх критеріальна значущість при дослідженні канцерогенної активності хімічних сполук /О.М. Осташ, Н.В. Баленко, Черниченко та ін. //Гігієна населених місць: зб. наук. праць. –2009. –Вип.54. –С. 131-136.
4. Гранов А.М. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты /А.М. Гранов, О.Е. Молчанов //Вопросы онкологии. –2008. –Т.54, №4. –С. 401-409.
5. Malmberg K.J. Effective immunotherapy against cancer: A question of overcoming immune suppression and immune escape? /K.J. Malmberg //Cancer Immunol. Immunother. –2004. – Vol.53. –P. 879-892.
6. Черниченко І.О. Канцерогенні фактори навколишнього середовища та їх роль у формуванні онкологічної патології у населення /І.О. Черниченко //Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики. –К., –2011. –С. 50-59.
7. Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма: методические рекомендации /НИИ общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Марзева. –К., –1988. –23 с.
8. Методи імуноаналізу в інфекційній і клінічній імунології. Навчальний посібник. Валянський Ю.Л., Чернявський В.І., Бірюкова С.Е. та ін. –Харків.: Стиль издат, –2011. – 112 с.
9. Виноградов Г.И. Реакция дегрануляции базофилов как метод выявления аллергии и аутоаллергии к простым химическим соединениям /Г.И. Виноградов, Е.И. Винарская, Г.М. Науменко //Лабораторное дело. –1989. –№6. –С. 339-341.
10. 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.
11. Винарская Е.И. Научные основы гигиенической оценки воздействия химических и биологических факторов среды при их совместном поступлении в организм на основе иммунологического критерия вредности: дис. д.м.н.: 14.02.01 /Е.И. Винарская. –Киев, –2000. –390 с.
12. Лакин Г.Ф. Биометрия /Г.Ф. Лакин. –Москва: Высшая школа, –1980. –С. 96-110, 142-220.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕРЕЗ 1 МЕСЯЦ ДЕЙСТВИЯ РАЗНЫХ ДОЗ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ЭНДОГЕННОГО СИНТЕЗА НИТРОЗАМИНОВ (НИТРИТОВ НАТРИЯ, ТЕТРАЦИКЛИНА)

Спасская Ю.С., Винарская Е.И., Григоренко Л.Е., Степанчук С.В., Решетник М.Ю.

В статье приведены результаты изучения состояния иммунной системы крыс через 1 месяц влияния разных доз предшественников эндогенных нитрозаминов (нитрит натрия в дозах 4, 10 и 20 мг на животное, тетрациклин в дозе 4 мг на животное).

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о развитии иммуносупрессии за Т- и В-клеточным типом, угнетении неспецифических факторов резистенции,

развитии аутоенсибилизации, сенсибилизации и гиперчувствительности замедленного типа. Увеличение в комбинации дозы нитрита натрия до 20 мг приводит к расширению спектра иммунологических эффектов за счет повышения уровня ЦИК.

**STATE OF IMMUNE SYSTEM IN A MONTH OF THE EXPOSURE
OF DIFFERENT DOSES OF PRECURSORS OF NITROSOAMINES (SODIUM NITRITE,
TETRACYCLINE) ENDOGENE SYNTHESIS**

Yu.S. Spasskaia, Ye.I. Vinarskaia, L.Ye. Grigorenko, S.V. Stepanchuk, M.Yu. Reshetnik

The research results of the state of immune system in a month of the exposure of different doses of endogene nitrosoamines precursors (sodium nitrite in doses of 4, 10, and 20 mg per animal, tetracycline in a dose of 4 mg per animal) are demonstrated in the article.

The results of the experimental research testify about the development of immunosuppression by T-and B-cell types, inhibition of unspecific factors of resistance, development of auto sensitization, sensitization and hypersensibility of a delayed type. Increase in the combination of sodium nitrite dose to 20 mg leads to the expansion of the spectrum of the immunological effects owing to the increase of the level of CICs.

Куратор розділу – д. мед. наук, проф. Черниченко І.О.