

- Steven M. Julio and Peggy A. Cotter/Infection and Immunity, August 2005, Vol. 73, No. 8, P. 4960-4971,
13. Patent 000167 WO Title of invention multivalent DTP-polio vaccines / Application No. PCT/ CA1997/ 000472, International Filing Date: 02.07.1997, Publication Date: 08.01.1998.
  14. Patent 034883 WO Acellular pertussis vaccines and methods of preparation thereof / Application No PCT/CA1996/000279, International Filing Date: 02.05.1996, Publication Date: 07/02/1996.
  15. Patent 6696065 United States Acellular pertussis vaccines and methods of preparation thereof /, Application No 08/672530 Inventors: Aventis Pasteur Limited (Toronto, CA), Filing Date 07/02/1996, Publication Date 02/24/2004.
  16. Пат.2194531 Российская Федерация, А61К39/295. / Поливалентные ассоциированные коклюшно-дифтерийно-столбнячно(АКДС)-полиомиелитные вакцины/заявитель и патентообладатель Коннот Лабораториз Лимитед. - № 99101850/14; заявл. 02.07.1997; опубл. 20.12.2002.
  17. Patent 7,479,283 United States/Acellular pertussis vaccine comprising a combination of the 69 kDa and the filamentous haemagglutinin antigens of Bordetella pertussis/Application No 08/450,336, Inventors: Novotny; Pavel (Beckenham, GB), Assignee: UCB Pharma Limited (Slough, Berkshire, GB), January 20, 2009.
  18. Patent 6,210,685 United States / Antigenic preparations and isolation of such preparations / Application No 09/334,690, Inventors: Novotny; Pavel (late of Bromley, GB), Crespo; Juan Antonio Montaraz (Naucaalpan, MX), Ivanyi; Juraj (London, GB), Assignee: Medeva Pharma Limited (Leatherhead, GB), April 3, 2001.
  19. Біологічна характеристика антигенів збудника дифтерії, виділених за допомогою фізико – хімічних методів / Єлісєєва І.В., Бабич Є.М., Ждамарова Л.А., Белозерський В.І., Горбач Т.В., Ковпак С.А., Бобирева І.В / Annals of Mechnicov Institute, 2008, N 3.
  20. Москаленко Е.П. Характеристика коклюшных и паракоклюшных растворимых антигенов, полученных различными методами / Е.П. Москаленко, Л.Н. Чернавская, Л.Е. Хмара, С.И. Ильина, А.А. Гогобердзе, Л.П. Кушнир. // Острые детские инфекции. Сб н. работ.- М: 1975.-Том XVI.-С. 157–160.

© Ісаснко О.Ю., Бабич С.М., Горбач Т.В., Волянський Ю.Л.,  
Мартинов А.В., Каптур Н.В., Антіпов В.С., 2009

УДК: 616-092.18-008.9:661.177

## ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІОЛІВ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

*О.В. Сіренко, В.І. Жуков<sup>1</sup>, Е.О. Кучеренко*

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

Встановлено, що складні органічні суміші на основі поліолів у субтоксичних дозах негативно впливають на проліферацію і диференціацію імунотетентних клітин, гальмують функціональну активність як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету, що негативно впливає на стан загальної резистентності організму. Визначене зниження загальної клітинності тимуса і селезінки, зниження функціональної активності спленцитів та пригнічення плазмоцитарної реакції в селезінці та лімфатичних вузлах тварин. Отримані результати свідчать про виснаження компенсаційних та адаптивних механізмів імунного гомеостазу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** клітинний, гуморальний імунітет, поліоли, гомеостаз, імунологічна реактивність

## ВЛИЯНИЕ СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ СЛОЖНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИОЛОВ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

*Е.В. Сиренко, В.И. Жуков<sup>1</sup>, Э.А. Кучеренко*

Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Украина

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Установлено, что сложные органические смеси на основе полиолов в субтоксических дозах негативно влияют на пролиферацию и дифференциацию иммунокомпетентных клеток, тормозят функциональную активность как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, что негативно влияет на состояние общей резистентности организма. Выявлено снижение общей клеточности тимуса и селезенки, снижение функциональной активности спленцитов и угнетение плазмоцитарной реакции в селезенке и лимфатических узлах животных. Полученные результаты свидетельствуют об истощении компенсаторных и адаптивных механизмов иммунного гомеостаза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клеточный, гуморальный иммунитет, полиолы, гомеостаз, иммунная реактивность

## THE IMMUNITY RESISTANCE OF WORM-BLOOD ANIMALS, MAKING THE SUB TOXIC DOSES OF ORGANIC MIXES

*E.V. Sirenko, V.I. Zhykov<sup>1</sup>, E.A. Kycherenko*

Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

The ability of sub toxic doses of organic mixes to damage proliferation and differentiation immune-cells, to disorders functional activity cell and humeral immunity was shown. This rezalts presented the negative status of hole resistans of organism/ It was revealed the occurring of hole-cell, the occurring of functional activity splenar – cells, timus and the decrease of plasma – cells reaction in the splenar and lymphatic nodules, demeging the adaptivity of organism.

**KEY WORDS:** cell-, humeral immunity, polioles, homeostasis, immunological resistance

Нестримне зростання у сучасний період темпів промисловості призводить до негативного впливу на біосферу великої кількості агресивних хімічних речовин, деякі з котрих є новими, недостатньо вивченими у токсикологічному відношенні. Проблема зниження резистентності організму внаслідок порушення гомеостазу в умовах антропогенного навантаження викликає увагу багатьох науковців [1, 2, 3]. Відомо, що адекватна у кількісному та якісному відношенні здатність до адаптації в умовах постійних змін як навколишнього, так і внутрішнього середовищ організму забезпечує його оптимальне пристосування. У той же час, увагу багатьох авторів привертає вплив незначних (субтоксичних) доз ксенобіотиків, внаслідок якого можуть виникати стійкі порушення гомеостазу, виснаження захисно-пристосованих механізмів, в першу чергу, імунної системи [3].

Аналіз наукової літератури свідчить, що порогові дії агресивних хімічних сполук на імунну систему значно нижче встановлених, у той же час, ця система першою реагує на контакт з ксенобіотиком [4, 5]. Усе вищезазначене обумовлює актуальність дослідження реакції клітинної та гуморальної ланок імунітету на вплив вперше синтезованих, з невідомими токсикологічними властивостями речовин та механізмів формування недостатності імунної системи в умовах їх тривалої дії.

Мета роботи: визначення впливу субтоксичних доз нових складних органічних сумішей на основі поліолів на імунну систему теплокровних тварин у підгострому експерименті.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була динаміка змін стану імунної резистентності щурів популяції Вістар обох статей (5 груп по 6 тварин) та мишей (3 групи по 10 тварин) гібридних ліній (СВА • С57BL) • F1, BALB/С, СВА/Лас, які отримували 1/100 DL<sub>50</sub> охолоджувальної рідини (ОР-40), охолоджувальної рідини

(ОР-65) та гальмівної рідини «Роса» (ГР), що склало 0,184 г/кг; 0,191 г/кг та 0,161 г/кг маси тіла тварин співвідносно. Розчини речовин щоденно протягом 45 діб вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду, контролем була група інтактних тварин, що отримували водопровідну воду. Наприкінці експерименту вивчали стан клітинної та гуморальної ланок імунітету, досліджували кров, зрізи тканин селезінки, печінки, тимусу та лімфатичних вузлів. Декапітацію проводили під легким ефірним наркозом, враховували етичні вимоги щодо тварин, які використовували в експерименті [6]. Дослідження проведені з використанням загальноприйнятих методів [7, 8, 9].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою Statistica 4.5, результати визначали у виді середніх арифметичних та їх стандартних помилок, вірогідність різниці між величинами, що порівнювали, визначали з використанням t-критерію Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлена здатність досліджуваних речовин впливати на клітинні фактори резистентності щурів: зареєстроване підвищення показників фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів на 10-ту добу експерименту та їх зниження на 45-ту добу. Такий результат може свідчити про двохфазну реакцію імунної системи – напруження захисно-пристосованих механізмів у відповідь на навантаження ксенобіотиками та виснаження внаслідок їх тривалої дії [4, 5]. Гістологічне дослідження тканин лімфатичних вузлів та селезінки виявило гальмування плазмоцитарної реакції, що виражалось у підвищенні відсотку зрілих плазмоцитів, зниженні кількості проплазмоцитів та суттєвому зменшенні числа плазмобластів. Такі дані свідчать про порушення структурної диференціації цього пулу клітин, що опосередковано впливає на функціональну повноцінність імунітету.

Цитологічне дослідження ретикуло-плазмоцитарного пулу стромы селезінки, печін-

ки, лімфатичних вузлів, кісткового мозку та тимусу мишей лінії BALB/c визначило наступний клітинний склад: стабільні, базофільні, перехідні ретикулярні клітини, макрофаги, плазмобласти, проплазмоцити, плазмоцити. Слід відзначити, що кістковий мозок був найбільш насиченим плазмоцитами, порівняно з іншими тканинами. У той же час, у регіонарних лімфовузлах та селезінці переважали ретикулярні макрофаги, які відіграють провідну роль у фагоцитозі. Слід відмітити, що досліджувані органічні речовини по-різному впливали на ретикулярний та плазматичний пули тканин органів – визначено підвищення відсотку юних та базофільних форм ретикулоцитів, на цьому фоні число спокійних ретикулярних та плазматичних клітин зареєстроване на рівні контрольних груп. У кістковому мозку, лімфатичних вузлах, тимусі переважала кількість плазмобластів, що дозволяє припустити надмірну стимуляцію білого ростка кровоутворення ксенобіотиками [2]. Найнижчий відсоток спокійних ретикулоцитів зареєстровано у тимусі (8,0%), що може опосередковано свідчити про пригнічення клітинної ланки імунітету. У той же час, вміст цих клітин у печінці, кістковому мозку та лімфатичних вузлах був трохи вищим (12,3%; 11,7%; 11,6%).

Відсоток незрілих базофільних ретикулярних клітин вірогідно не відрізнявся у вищезазначених органах, але у печінці та тимусі був здекілька нижчим, що може пояснюватися провідною роллю печінки у детоксикації ксенобіотиків та навантаженням на клітинний імунітет у першу чергу [10]. Найвищий відсоток перехідних ретикулярних клітин відмічено у кістковому мозку (11,6%), а найнижчий – у тимусі (4,1%), що віддзеркалює виснаження компенсаційних механізмів клітинної ланки імунної системи. Зниження кількості ретикулярних макрофагів також зареєстроване у тимусі та кістковому мозку експериментальних тварин. У той же час вміст макрофагів у печінці, лімфовузлах та селезінці був значно вищим та складав 15,4-25,3% від загальноклітинного складу. Найменший відсоток бластів зареєстровано у кістковому мозку тварин, а найбільший – у печінці, що може непрямо підтверджувати підвищену проліферативну активність у відповідь на стимуляцію цього органу органічними сумішами.

В усіх випадках досліджувані речовини у субтоксичних дозах гальмували як здатність до проліферації і диференціації, так і функціональну активність імунокомпетентних клітин білих мишей (таблиця).

Таблиця

**Вплив 1/100 DL<sub>50</sub> складних органічних сумішей на показники імунітету мишей гібридної лінії (CBA •C57BL) •F1, (M±m)**

Показники	Досліджувані речовини			
	ОР-40	ОР-65	ГР	контроль
Число антитілопродукуючих клітин у селезінці	(1,72±0,19*)×10 <sup>4</sup>	(1,63±0,17*)×10 <sup>4</sup>	(1,68±0,22*)×10 <sup>4</sup>	(3,2±0,16)×10 <sup>4</sup>
Інгібіція антитілоутворення, (%)	45,3	53,1	43,8	—
РОК, (%).	25,4±1,9*	25,9±2,2*	27,5±2,2*	54,61±1,92
Індекс стимуляції клітин лімфатичних вузлів в реакції БТЛ с ФГА.	7,9±0,2*	8,2±0,4*	8,4±0,5*	17,9±1,2
Пригнічення реакції БТЛ на ФГА, (%).	53,3	58,1	60,2	—
ППН, (%).	0,65±0,04*	0,69±0,05*	0,71±0,04*	0,02±0,0013
Індекс стимуляції реакції БТЛ на ЛПС лімфоцитів селезінки мишей.	6,2±0,3*	6,0±0,3*	6,4±0,4*	11,4±1,3
Пригнічення реакції БТЛ на ЛПС лімфоцитів селезінки мишей, (%).	51,3	49,6	49,8	—
Вміст експресуючих E-рецептори лімфоцитів, (%).	11,8±0,6*	10,2±0,8*	11,4±0,6*	18,7±1,3
Вміст експресуючих Fc-рецептори лімфоцитів, (%).	7,9±0,6*	8,0±0,5*	7,2±0,4*	13,6±0,8
Вміст експресуючих C <sub>3</sub> -рецептори лімфоцитів, (%).	41, 6±2,12*	44,3±2,03	41,9±2,15*	55,2±2,2
Кількість спленоцитів інтактних, формуючих розетки с еритроцитами барана, (10 <sup>6</sup> кл).	237,4±8,8*	250,3±13,1*	218,5±10,7*	358,6±15,2
Кількість спленоцитів, імунованих еритроцитами барана, формуючих розетки з еритроцитами барана, (10 <sup>3</sup> кл).	(9,4±0,3*)×10 <sup>3</sup>	(8,9±0,4*)×10 <sup>3</sup>	(9,5±0,5*)×10 <sup>3</sup>	(16,8±1,4)×10 <sup>3</sup>

Примітка:

\*- різниця показників вірогідна, p&lt;0,05.

Встановлене зменшення кількості експресуючих E-, C3- та Fc-рецептори лімфоцитів тісно пов'язане зі зниженням функціональної активності імунокомпетентних клітин [5]. Гальмування активності гуморального ланцюга імунітету підтверджувалося вірогідним зменшенням числа розеткоутворюючих та антигензв'язуючих клітин (порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ). Суттєве зменшення кількості лімфоцитів, здатних утворювати розетку з 6-8 еритроцитами барана може бути наслідком зменшення пулу антигензв'язуючих кліток або переважанню їх рецепторів ксенобіотиками, що грають роль гаптена. Визначені попередніми дослідженнями кількісні порушення відсоткового співвідношення імунокомпетентних клітин у тканинах шурів та мишей підтверджувалися вірогідним зниженням в усіх випадках індексів стимуляції бласттрансформації лімфоцитів (БТЛ) як з фітогемаглютиніном (ФГА), так і з ліпополісахарідами (ЛПС) на тлі підвищеного відсотку клітин з пригніченням здатності до утворення бластів. У той же час, показник пошкодження нейтрофілів (ППН) був суттєво підвищеним, що віддзеркалює здатність субтоксичних доз органічних речовин негативно впливати на захисні функції організму, у тому числі, на фагоцитарну функцію нейтрофільних гранулоцитів.

Таким чином, отриманий фактичний матеріал дозволяє визначити здатність субтоксичних доз органічних сумішей на основі поліолів негативно впливати як на клітинну, так і на гуморальну ланки імунітету, пору-

шувати проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин, пригнічувати функціональну активність імунної системи, що свідчить про виснаження компенсаторних механізмів гомеостазу [1]. Враховуючи, що імунна система є першим бар'єром на шляху ксенобіотиків, результати дослідження дозволяють припустити зниження адаптаційних можливостей організму тварин при тривалій дії порогових доз органічних сумішей.

## ВИСНОВКИ

Складні органічні суміші у 1/100  $DL_{50}$  пригнічують проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин експериментальних тварин, порушують співвідношення пулів різного ступеня зрілості за рахунок зниження відсотку бластів, що негативно впливає на цитотоксичну функцію клітинної ланки імунітету.

Вплив субтоксичних доз складних органічних сумішей призводить до зниження функціональної активності плазмочитарного пулу антитілопродукуючих клітин, порушення диференціації плазмобластів, зменшення здатності В-лімфоцитів до розеткоутворення та бласттрансформації, внаслідок чого може виникнути функціональна недостатність гуморальної ланки імунітету.

Враховуючи тісний зв'язок регуляторних систем організму, перспективою подальшого пошуку у даному напрямку є дослідження ролі центральної нервової системи у механізмах адаптації організму до навантаження ксенобіотиками.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Солошенко Е.М., Бойчук Ю.Д., Ключкова І.О., Потапова Л.М. Імунна система та адаптаційні механізми в захисті організму людини від агресивних екологічних факторів навколишнього середовища // Сучасні проблеми медичної науки та освіти, Х.: "Фоліо", 2005. - №3. - С.60-63.
2. Ярилін А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. - 2007. - №2. - С. 19-24.
3. Рахманин Ю.А., Литвинов Н.Н. Научные основы диагностики донозологических нарушений гомеостаза при хронических химических нагрузках // Гигиена и санитария. - М.: Медицина. - №6. - 2004. - С. 48 - 50.
4. Цыганенко А.Я. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у животных при подострой интоксикации синтетическими поверхностно- активными веществами // Медицина сегодня и завтра. - 2005. - №2. - С.9-15.
5. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. и соавт. Физиология иммунной системы и экология // Иммунология. - 2008. - №3. - С. 23-27.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. - 2003. - Т.8. - №1. - С. 142-145.
7. «Методические указания оценки иммунотоксического действия химических средств», М.:МЗ России, №2284-98. - 1998 г. - 47 с.
8. «Методические указания по изучению аллергенного действия при обосновании предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов», М.:МЗ СССР, №2185-80. - 1980. - 32 с.
9. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: Методичні рекомендації / Ін-т екології та токсикології імені Л.І.Медведя МОЗ України // Зб. нормативних документів з охорони здоров'я, 2003, №8(31). - С. 149-168.
10. Hodgkin P.D., Rush J., Gett A.V., Bartell G., Hasbold J. The logic of intercellular communication in the immune system // Immunol. and Cell Biol. - 1998. - V.76. - №5. - P. 448-453.