

DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS UNDER THE INFLUENCE OF SODIUM NITRITE WITH VARIOUS XENOBIOTICS

Vinarska Ye.I., Spasska Yu.S., Hryhorenko L.I., Moldavska N.B., Varkholiak M.O.

ДИНАМІКА ЗМІН ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗА ДІЇ НІТРИТУ НАТРІЮ З РІЗНИМИ КСЕНОБІОТИКАМИ

Н

ині однією з актуальних проблем профілактичної медицини є визначення комбінованого впливу чинників довкілля на організм людини. У сучасних дослідженнях досить широко висвітлено особливості, характер та механізм ізольованої дії хімічних токсикантів, але за комбінованого впливу біологічні ефекти можуть суттєво відрізнитися за рахунок утворення сильнотоксичних токсичних речовин.

Раннім проявом впливу чинників середовища на стан здоров'я населення є зміна імунологічної реактивності організму, на тлі якої можуть формуватися алергія, аутоімунні захворювання, підвищуватися сприйнятливості до інфекції, виникати онкологічні хвороби [1, 2].

Визначення особливостей імунотоксичних ефектів за комбінованої дії різних за хімічною

структурою ксенобіотиків має важливе прогностичне значення під час вирішення питань збереження здоров'я населення в умовах техногенного забруднення довкілля.

У зв'язку з цим, метою даної роботи було встановити особливості імунологічних ефектів за хронічної комбінованої дії нітриту натрію з ксенобіотиками залежно від дози, часу впливу та хімічної структури.

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

Було здійснено дві серії експериментів. У першій серії експериментальні тварини протягом 1, 3 та 6 місяців вживали з питною водою фенол на рівні ГДК у комбінаціях з нітритом і нітратом натрію у дозах, які відповідають величинам гігієніч-

**ВИНАРСЬКА О.І.,
СПАСЬКА Ю.С.,
ГРИГОРЕНКО Л.Е.,
МОЛДАВСЬКА Н.Б.,
ВАРХОЛЯК М.О.**

ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ
УДК

57.083.3:576.385.5:612.014.46

Ключові слова: імунна система, ксенобіотики, експериментальні тварини.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИТРИТА НАТРИЯ С РАЗНЫМИ КСЕНОБИОТИКАМИ

Винарская Е.И., Спасская Ю.С., Григоренко Л.Е., Молдавская Н.Б., Вархоляк М.О.

В работе представлены данные сравнительного анализа хронических экспериментов комбинированного действия нитрита натрия, нитрата натрия, фенола, хлороформа и тетрациклина на иммунную систему организма животных.

Целью работы было установить особенности иммунологических эффектов при комбинированном и хроническом действии нитрита натрия с ксенобиотиками в зависимости от дозы, времени воздействия и химической структуры.

Материалы и методы исследований.

В работе были использованы следующие тесты: количество лейкоцитов и их качественный состав; число природных киллеров, Т- и В-лимфоцитов; реакции фагоцитоза, дегрануляции базофилов (по Шелли), торможения распластывания макрофагов, преципитации циркулирующих иммунных комплексов.

Результаты. Установлены особенности иммунологических эффектов в зависимости от дозы, времени воздействия и химической структуры ксенобиотиков.

При хроническом комбинированном действии нитрита, нитрата натрия и фенола во все сроки экспозиции установлена гиперчувствительность немедленного типа. Изменения в Т- и В-звеньях иммунной системы и неспецифических факторов зависели от дозы и времени воздействия, носили транзиторный характер и в конце эксперимента исчезали.

Комбинированное действие нитрита, нитрата натрия и хлороформа приводит к дозо-временной модуляции иммунного ответа. К концу эксперимента на фоне ГНТ наблюдалась иммуносупрессия Т- и В-звена иммунитета и развитие III-типа реакций — иммунокомплексного.

Комбинированное действие нитрита натрия и тетрациклина (предшественников эндогеннообразующихся нитрозаминов) приводит к стойкой иммуносупрессии по Т- и В-клеточному типу, снижению количества природных киллеров, развитию гиперчувствительности немедленного и замедленного типов (I и IV-типы реакций). При увеличении дозы нитрита натрия в комбинации и времени воздействия к перечисленным иммунологическим эффектам присоединяется III-тип (иммунокомплексный).

Ключевые слова: иммунная система, ксенобиотики, экспериментальные животные.

© **Винарська О.І., Спаська Ю.С., Григоренко Л.Е., Молдавська Н.Б., Вархоляк М.О. СТАТТЯ, 2013.**

DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS UNDER THE INFLUENCE OF SODIUM NITRITE WITH VARIOUS XENOBIOTICS

Vinarska Ye.I., Spasska Yu.S., Hryhorenko L.I., Moldavska N.B., Varkholiak M.O.

In this article we present the data on the comparative analysis of the chronic experiments of sodium nitrite, sodium nitrate, phenol, chloroform and tetracycline combined effect on the immune system of the animals.

The objective of the work was to determine the peculiarities of immunological effects under combined, chronic effects of sodium nitrite with xenobiotics depending on dose, exposure time and chemical structure.

Materials and methods. *The following tests were used in the work: a number of leukocytes and their qualitative composition; a number of natural killers, T- and B-lymphocytes; reactions: phagocytosis, degranulation of basophiles (after Shelly), inhibition of macrophage spreading, precipitation of circulating immune complexes.*

Results. *Peculiarities of immunological effects have been determined depending on dose, exposure time and chemical structure of xenobiotics. Under chronic combined effect of nitrite, sodium nitrate and phenol in all periods of exposure*

a hypersensitivity of immediate type has been observed. Changes in the T- and B-chains of immune system and unspecific factors depended on dose and exposure, had a transitory character and disappeared at the end of the experiment.

Combined effect of nitrite, sodium nitrate and chloroform leads to a dose-temporal modulation of the immune response. By the end of the experiment on the background of hypersensitivity of immediate type (HIT), immunosuppression of T- and B-chains of the immunity and development of III type of the reactions (immunocomplex) was observed.

Combined effect of sodium nitrite and tetracycline (precursors of endogenically formed nitrosoamines) leads to a stable immunosuppression by T- and B-cell type, reduction of the number of natural killers, development of the hypersensitivity of immediate and delayed types (I and IV types of reactions). Under increase of sodium nitrite dose in combination and exposure time, III type joins to the enumerated immunological effects (immunocomplex).

Keywords: immune system, xenobiotics, experimental animals.

них нормативів, а також перевищують їх у 5 та 10 разів. Усіх тварин було поділено на групи по 7 голів у кожній: 1 група — інтактний контроль; 2 група — фенол на рівні 3 ГДК (0,000375 мг/кг), нітрит, нітрат натрію на рівні ГДК (відповідно 1,24 мг/кг і 16,9 мг/кг); 3 група — фенол на рівні 3 ГДК + нітрит, нітрат натрію на рівні 5 ГДК (відповідно 6,2 мг/кг і 84,5 мг/кг); 4 група — фенол на рівні 3 ГДК + нітрит, нітрат натрію на рівні 10 ГДК (відповідно 12,4 мг/кг і 169,0 мг/кг).

Друга частина експериментальних тварин з питною водою отримувала хлороформ на рівні 5 ГДК та його комбінацію з різними дозами нітриту та нітрату натрію (1, 5 і 10 ГДК). Тварин було розподілено таким чином: 5 група — нітрат натрію 1 ГДК (16,9 мг/кг) + нітрит натрію 1 ГДК (1,24 мг/кг) + хлороформ 5 ГДК (0,038 мг/кг); 6 група — нітрат + нітрит натрію 5 ГДК (84,5 мг/кг і 6,2 мг/кг) + хлороформ 5 ГДК (0,038 мг/кг); 7 група — нітрат + нітрит натрію 10 ГДК (169,0 мг/кг і 12,4 мг/кг) + хлороформ 5 ГДК (0,038 мг/кг).

У другій серії експерименту тварини отримували перорально нітрит натрію (з питною водою) у дозах 4, 10 та 20 мг на тварину (мг/тв.), а також тетрациклін (попередньо розчинений у каші з вівсяної крупи) у дозі 4 мг/тв. Номери груп роз-

поділилися таким чином: 8 група — інтактний контроль; 9 група — 4 мг NaNO₂ + тетрациклін 4 мг (3 ГДК); 10 група — 10 мг (8 ГДК) NaNO₂ + тетрациклін 4 мг; 11 група — 20 мг NaNO₂ (16 ГДК) + тетрациклін 4 мг.

Для оцінки імуноотоксичної дії досліджуваних сполук було обрано оптимальну схему, що забезпечує характеристику різних складових імунної системи [3]. У дослідженнях використано такі методи: визначення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та їхнього якісного складу, кількості природних кілерів, Т- і В-лімфоцитів; реакцію фагоцитозу; реакцію дегрануляції базофілів (за Шеллі); реакцію гальмування розпластування макрофагів; реакцію преципітації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) розчином поліетиленгліколю 6000. У реакціях використовувалися гаптени та тканинний антиген. Обрахунок і аналіз отриманих даних проводили з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень [4].

Результати досліджень. Результати гематоімунологічного обстеження тварин за 6 місяців впливу нітриту, нітрату натрію та фенолу свідчать про відсутність достовірних відхилень відносного вмісту паличко- та сегментоядерних ней-

трофілів, еозинофілів та моноцитів від контрольних величин. Фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів також не відрізнялася від таких у контролі. Лише у 3 групі визначалося вірогідне підвищення природних кілерів (5,33±0,67)% проти (3,57±0,3)% у контролі.

Щодо показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи необхідно відзначити, що у жодній з дослідних груп, порівняно з інтактними тваринами, не визначалося суттєвих змін у кількісному вмісті Т- та В-лімфоцитів.

Дослідження сенсibilізуючої дії вказаних сполук показало їхню здатність викликати розвиток гіперчутливості за негайним типом (ГНТ) за комбінованого надходження до організму. Під час вивчення впливу сироваток крові експериментальних тварин на базофільні гранулоцити у присутності гаптенів (фенолу, нітриту і нітрату натрію) зміни форми клітин-мішеней спостерігалися в усіх дослідних щурів. Реакцію можна оцінити як слабкопозитивну. У разі використання у реакції тканинного антигену також відзначався розвиток слабкопозитивної ГНТ в усіх дослідних групах. Відсоток дегранульованих базофілів у 2 групі становив (13,14±1,14)%, у 3 групі — (16,67±2,17)%, у 4 групі — (12,0±1,75)%.

Постановка реакції гальмування розпластування макрофагів не виявила у тварин розвитку гіперчутливості сповільненого типу — індекс гальмування був $>0,8$. У жодній з груп не відзначалося вірогідного накопичення циркулюючих імунних комплексів щодо інтактного контролю.

Таким чином, наприкінці 6-го місяця експозиції комбінованої дії нітриту і нітратом натрію з фенолом у шурів дослідних груп спостерігалася нормалізація гематологічних та імунологічних показників, які були зареєстровані у ранні строки [1, 2], але продовжували визначатися сенсibilізація та аутосенсibilізація (табл. 1).

Результати хронічної дії нітриту, нітрату натрію та хлороформу свідчать про розвиток стійких зрушень деяких гематологічних, імунологічних показників та неспецифічних факторів резистентності організму тварин.

Так, у 5 групі лейкопенія, яка спостерігалася у тварин у ранні строки експозиції, зберігалася і за хронічної дії ксенобіотиків ($10,36 \pm 0,82$) $\times 10^9$ /л, у контролі — ($18,01 \pm 0,28$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05$). Як і у попередні терміни, визначалася лімфоцитопенія ($7,06 \pm 0,55$) $\times 10^9$ /л, у 1 групі — ($11,34 \pm 0,16$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05$).

Підвищення відсоткового вмісту нейтрофілів у 3-місячній термін трансформувалося у вірогідне зменшення відносного числа цих клітин наприкінці 6-місячного терміну комбінованого впливу ($20,57 \pm 0,95$)%, у контрольній групі — ($29,29 \pm 0,87$)%. Більше ніж удвічі було знижене й абсолютне число нейтрофілів ($2,10 \pm 0,2$) $\times 10^9$ /л, у контролі — ($4,75 \pm 0,22$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05$), хоча у попередній термін експозиції це явище не спостерігалось. Паралельно зі зменшенням усієї популяції нейтрофілів відбувся й перерозподіл субпопуляцій цих клітин крові. Відзначалося вірогідне зменшення відсотка саме сегментоядерних нейтрофілів ($16,14 \pm 0,94$)%, у 1 групі — ($23,0 \pm 1,02$)%, $p < 0,05$), який у попередній термін достовірно перевищував середній рівень в інтактних тварин (табл. 2).

На цьому фоні була знижена й абсолютна кількість фагоцитуючих клітин ($1,70 \pm 0,17$) $\times 10^9$ /л проти ($4,50 \pm 0,24$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05$), що спостерігалось також і за 1 місяць дії ксенобіотиків.

Щодо кількісних показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи, то наприкінці 6 місяців експерименту у 5 групі тварин відзначалося достовірно нижче абсолютне число Т-лімфоцитів ($1,17 \pm 0,18$) $\times 10^9$ /л, у 1 групі — ($2,40 \pm 0,11$) $\times 10^9$ /л,

$p < 0,05$) та відносна і абсолютна кількість В-клітин (відповідно ($18,67 \pm 2,72$)%, у 1 групі — ($27,86 \pm 1,67$)% та ($1,38 \pm 0,30$) $\times 10^9$ /л, у контролі — ($3,15 \pm 0,17$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05$).

У 6 групі тварин зміни мали таку саму спрямованість, як і у 5 групі. Зокрема, загальна кількість лейкоцитів була вірогідно зниженою ($13,19 \pm 1,76$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05$). Абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів ($2,94 \pm 0,36$) $\times 10^9$ /л та вміст фагоцитуючих клітин ($2,71 \pm 0,35$) $\times 10^9$ /л також були достовірно меншими, ніж в інтактних тварин.

Клітинна ланка імунної системи, яка не зазнавала суттєвих змін у попередні терміни, після 6 місяців експозиції була пригніченою, про що свідчить вірогідне зменшення відносної ($13,86 \pm 2,04$)%, $p < 0,05$) та абсолютної кількості Т-лімфоцитів ($1,06 \pm 0,16$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05$). Такі самі зрушення відбувалися і у гуморальній ланці. Тільки у 6-місячний термін відзначалося чітке зниження і відсоткового, і абсолютного вмісту В-лімфоцитів (відповідно ($16,14 \pm 1,92$)% та ($1,33 \pm 0,27$) $\times 10^9$ /л, у контролі — ($27,86 \pm 1,67$)% та ($3,15 \pm 0,17$) $\times 10^9$ /л, $p < 0,05$).

Результати тестування тварин 7 групи свідчили про подібність змін гематологічних, імунологічних показників та неспецифічних факторів захисту організму таким у тварин 6 групи.

Простежуючи динаміку продукції антитіл реактивного типу протягом усього експерименту, було встановлено хвилюподібний характер розвитку гіперчутливості негайного типу до хлороформу у різні терміни експозиції: слабкопозитивну в усіх дослідних групах наприкінці 1-го місяця, її послаблення (у 5 групі) у 3-місячний термін і повторний розвиток в усіх групах наприкінці хронічного експерименту. Щодо гаптенів — нітриту та нітрату натрію, спостерігалася інша картина. У перші два терміни слабкопозитивну сенсibilізацію було відзначено в усіх піддослідних тварин, а з подовженням терміну експозиції до 6 місяців сенсibilізуючий ефект зберігався у 6 та 7 групах, а у 5 групі зникав, що може бути наслідком розвитку низькодозової толерантності.

Аутосенсibilізуючий ефект, що визначався після 1 місяця

Зміни імунологічних та гематологічних показників за 1, 3 та 6 місяців комбінованого впливу нітриту, нітрату натрію та фенолу

Показник	Одиниця виміру	За 1 місяць			За 3 місяці			За 6 місяців		
		Група								
		2	3	4	2	3	4	2	3	4
Природні кілери	%									↑
Нейтрофіли	%									↑
	10^9 /л									
Т-лімфоцити	%			↓						
	10^9 /л			↓						
В-лімфоцити	%		↓	↓						
	10^9 /л		↓	↓	↑		↑			
Кількість фагоцитуючих клітин	%			↓						
	10^9 /л						↓			
ГНТ	тканинний антиген	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	гаптен - фенол	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	гаптен - нітрит, нітрат натрію	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

Примітка до таблиць 1-3:

↑ — достовірно збільшення, ↓ — достовірно зменшення.

впливу ксенобіотиків як слабкопозитивний, після 3-х місяців посилювався у групах 5 ($20,57 \pm 2,38$)% та 6 ($23,43 \pm 1,23$)%. У 7 групі, навпаки, виразність реакції зменшувалася з позитивної ($26,29 \pm 3,48$)% до слабкопозитивної ($16,0 \pm 1,23$)%. Експозиція протягом 6 місяців призводила до послаблення цього ефекту у групах 6 ($15,43 \pm 1,62$)% та 7 ($10,29 \pm 1,19$)% до слабкопозитивної та зникнення у тварин 5 групи.

Протягом усього експерименту не було відзначено розвитку гіперчутливості сповільненого типу, індекс розпластування макрофагів був вищим за 0,8. Щодо циркулюючих імунних комплексів, то їхній рівень у сироватці крові достовірно підвищився лише наприкінці 6-го місяця досліджень.

Таким чином, хронічна дія нітриту, нітрату натрію та хлороформу характеризується імуносупресією клітинної та гуморальної ланок імунітету, пригніченням неспецифічних факторів захисту організму, розвитком сенсibiliзації та аутосенсibiliзації і накопиченням циркулюючих імунних комплексів. Імунотоксичні ефекти та їхня виразність залежали від дози та терміну експозиції досліджуваних сполук.

Проведені дослідження пероральної хронічної дії нітриту натрію та тетрацикліну на імунну систему дали можливість встановити стійкі зміни в усіх ланках імунної системи та неспецифічній резистентності організму (табл. 3).

Дія нітриту натрію та тетрацикліну протягом 6 місяців продовжувала впливати, як і у попередні терміни [1, 2] на вміст лейкоцитів та їхній клітинний склад. Так, в усіх дослідних тварин відзначалися лейкопенія та лімфопенія. Водночас відбувалося збільшення відносної кількості нейтрофілів гранулоцитів та нормалізація їхньої функціональної активності. Число фагоцитуючих клітин, яке було знижене за 3 місяці впливу ксенобіотиків, наприкінці 6 місяця достовірно не відрізнялося від контрольних величин.

Було встановлено зменшення числа природних кілерів в усіх піддослідних тварин, на відміну від попереднього терміну, де це явище відзначалося лише у 9 та 11 групах. Як відомо,

кілери здійснюють цитотоксичність, не потребуючи участі антитіл та системи комплементу, і найбільшу активність проявляють щодо пухлинних клітин.

Необхідно відзначити стійку імуносупресію за Т- та В-клітинним типом. Зменшення кількості імунокомпетентних лімфоцитів спостерігалось протягом усього терміну експериментальних досліджень. На цьому фоні відзначався розвиток гіперчутливості негайного типу, про що свідчить підвищення відсотка дегранульованих базофільних гранулоцитів у присутності гаптенів (нітриту натрію, тетрацикліну) і тканинного антигену.

Гіперчутливість сповільненого типу, яка реєструвалася в усіх піддослідних тварин за 1 місяць експозиції ксенобіотиків, після 3 місяців зникала у щурів 9 і 10 груп, а після 6 місяців впливу досліджуваних речовин виникала знову в усіх групах. Найвиразніший ефект, за результатами постановки реакцій гальмування розпластування макрофагів, спостерігався у тварин, які отримували нітрит натрію у дозах 10 мг/тв. та 20 мг/тв. у комплексі з те-

трацикліном. Здатність до розпластування (як перша фаза руху макрофагів) дозволяє судити про можливість виконання їхніх функцій. З цієї точки зору одержані дані можна трактувати як викликане усіма досліджуваними комбінаціями речовин пригнічення клітинно-опосередкованих реакцій імунітету.

Незважаючи на нормалізацію фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, які відіграють важливу роль в елімінації комплексів антиген-антитіло, наприкінці 6-го місяця відбувалося накопичення циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові усіх піддослідних тварин на відміну від попередніх термінів, в які підвищен-

Таблиця 2
Зміни імунологічних та гематологічних показників за 1, 3 та 6 місяців комбінованого впливу нітриту, нітрату натрію та хлороформу

Показник	Одиниця виміру	За 1 місяць За 3 місяці За 6 місяців								
		Група								
		5	6	7	5	6	7	5	6	7
Лейкоцити	$10^9/\text{л}$	↓	↓		↓			↓	↓	↓
Лімфоцити	%		↑					↑		↑
	$10^9/\text{л}$	↓						↓		
Нейтрофіли	%		↓		↑	↑	↑	↓		↓
	$10^9/\text{л}$		↓					↓	↓	↓
Т-лімфоцити	%	↑							↓	↓
	$10^9/\text{л}$							↓	↓	↓
В-лімфоцити	%				↑		↑	↓	↓	↓
	$10^9/\text{л}$	↓						↓	↓	↓
Кількість фагоцитуючих клітин	%						↓			
	$10^9/\text{л}$	↓	↓	↓				↓	↓	↓
ЦІК	3%							↑		↑
	4%							↑	↑	↑
ГНТ	тканинний антиген	↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑
	гаптен - хлороформ	↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑
	гаптен - нітрит, нітрат натрію	↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑

ня ЦІК відбувалося лише у щурів за впливу найбільшої дози (20 мг/тв.) нітриту натрію з тетрацикліном.

Як відомо, III-тип імунологічних реакцій (за P. Gell та R. Coombs) — імунокомплексний — відбувається, коли в умовах надлишку антигену продукуються преципітуючі антитіла (зазвичай класу G), які утворюють з антигеном комплекси антиген-антитіло. У разі накопичення імуноних комплексів у тканинах вони самі стають причиною функціональних і морфологічних порушень. Крім того, імуноні комплекси можуть стимулювати Т-супресори і пригнічувати Т-хелпери.

Таким чином, порівняльний аналіз результатів експериментальних досліджень дав змогу встановити особливості імунологічних ефектів залежно від дози, терміну впливу та хімічної структури діючих речовин, які входили у комбінацію з нітридом натрію. Найширший спектр змін спостерігався за дії нітриту натрію з тетрацикліном.

Реагування імуноної системи на вплив ксенобіотиків відбу-

валося за змішаним типом (за класифікацією P. Gell та R. Coombs). Явище, яке спостерігалось у наших дослідженнях за дії нітриту, нітрату натрію та фенолу, можна віднести до першого типу (I-тип) алергічних реакцій, яке визначається на усіх етапах експозиції. I-тип — негайна гіперчутливість, анафілактична, Ig-E — опосередкована, що реалізується реакцією антиген-антитіло на поверхні лаброцитів з подальшим вивільненням медіаторів негайної алергії. Встановлена за 1 місяць комбінованої дії хімічних сполук імуносупресія мала транзиторний характер та наприкінці експерименту не виявлялася.

За впливу нітриту, нітрату натрію та хлороформу встановлено хвильоподібне пригнічення неспецифічних факторів резистентності, яке спостерігається лише за 1 та 6 місяців експозиції. На тлі розвитку гіперчутливості негайного типу, яка відзначалася протягом усього експерименту, наприкінці експозиції виникала ще й імуносупресія за Т- та В-клі-

тинним типом, III-тип реакції — імунокомплексний (ІК). Одним з факторів, який сприяє накопиченню імуноних комплексів, може бути пригнічення функціональної активності фагоцитів, які забезпечують необхідний кліренс ІК в елімінаційних органах.

За дії нітриту натрію та тетрацикліну було встановлено стійку імуносупресію клітинної та гуморальної ланок імуноітету; гіперчутливість негайного типу (I-тип реакції), гіперчутливість сповільненого типу (IV-тип реакції), що мала хвильоподібний характер, виразність якої підсилювалася наприкінці терміну експозиції, а також накопичення циркулюючих імуноних комплексів (III-тип реакції) та зменшення кількості природних кілерів, які відіграють важливу роль у протипухлинному захисті. Стабільні зміни в усіх ланках імуноної системи протягом усього експерименту, на нашу думку, зумовлені здатністю цих речовин перетворюватися в організмі на ендogenousні нітрозаміни.

Висновки

1. На основі порівняльного аналізу результатів хронічних експериментів встановлено особливості імунологічних ефектів залежно від дози, часу та хімічної структури діючих ксенобіотиків.

2. Встановлено, що за комбінованої дії нітриту, нітрату натрію та фенолу спостерігається розвиток гіперчутливості сповільненого типу (I-тип реакцій за P. Gell та R. Coombs). Зміни в окремих ланках імуноної системи мали транзиторний характер та відновлювалися наприкінці експерименту.

3. Комбінований вплив нітриту, нітрату натрію та хлороформу призводить до дозо-часової модуляції імуноної відповіді. У разі подовження терміну дії до 6 місяців, крім пригнічення неспецифічних факторів резистентності та гіперчутливості негайного типу (I-тип), розвиваються ще й III-тип — імунокомплексний — та імуносупресія Т- та В-ланок імуноітету.

4. Імунологічна картина, яка відзначалася за дії нітриту натрію та тетрацикліну (попередників ендogenousних нітрозамінів), характеризується індукцією вторинного імунодефіциту. Протягом усього терміну експозиції було встановлено

Таблиця 3

Зміни імунологічних та гематологічних показників за 1, 3 та 6 місяців комбінованого впливу нітриту натрію та тетрацикліну

Показник	Одиниця виміру	За 1 місяць									За 3 місяці									За 6 місяців								
		Група									Група									Група								
		9	10	11	9	10	11	9	10	11	9	10	11	9	10	11	9	10	11									
Лейкоцити	10 ⁹ /л	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓										
Природні кілери	%				↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓													
Лімфоцити	%			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓										
	10 ⁹ /л	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓										
Нейтрофіли	%				↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			↑										
	10 ⁹ /л	↓			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓													
Т-лімфоцити	%	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓										
	10 ⁹ /л	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓										
В-лімфоцити	%	↓		↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓										
	10 ⁹ /л	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓										
Кількість фагоцитуючих клітин	%						↓	↓																				
	10 ⁹ /л	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓													
ГСТ	ІГ	+	+	+				+	+	+	+	+	+	+														
ЦІК	3%			↑				↑					↑	↑														
	4%						↑							↑														
ГНТ	тканинний антиген	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑											
	гаптен - тетрациклін	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑											
	гаптен - нітрит натрію	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑											

імуносупресивний ефект клітинної та гуморальної ланок імунітету, розвиток гіперчутливості негайного типу (I-типу), сповільненого типу (IV-тип), імунокомплексного (III-тип) та зменшення кількості природних кілерів. Характер та виразність імунологічних змін залежали від дози та терміну дії хімічних сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Винарська О.І. Імуноотоксичні фактори і здоров'я / О.І. Винарська // Досвід та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики. — К., 2011. — С. 60-67.

2. Черниченко І.О. Канцерогенні фактори навколишнього середовища та їхня 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.

3. Методи імуноаналізу в інфекційній і клінічній імунології. Навч. посібник / Ю.Л. Валянський, В.І. Чернявський, С.Е. Бірюкова та ін. — Харків: Стиліздат, 2011. — 112 с.

4. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. — К., 2006.

REFERENCES

1. Vynarska O.I. In : Dosvid ta perspektyvy naukovoho suprovodu problem hihienichnoi nauky ta praktyky [Experience and Perspectives of the Scientific Support of the Problems in the Hygienic Science and Practice]. Kyiv ; 2011 : 60-67. (in Ukrainian)

2. Chernychenko I.O. In : Dosvid ta perspektyvy naukovoho suprovodu problem hihienichnoi nauky ta praktyky [Experience and Perspectives of the Scientific Support of the Problems in the Hygienic Science and Practice]. Kyiv ; 2011 : 50-59. (in Ukrainian)

3. Valianskyi Yu.L., Cherniavskiy V.I., Biriukova S.E. et al. Methody imunoanalizu v infektsiinii i klinichnii imunolohii [Methods of Immunoanalysis in Infectious and Clinical Immunology] : Navchalnyi posibnyk. Kharkiv : Stylizdat ; 2011 : 112 p. (in Ukrainian)

4. Antomonov M.Yu. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh [Mathematical Processes and Analysis of Medico-Biological Data]. Kiev ; 2006 : 558 p. (in Russian).

Надійшла до редакції 16.06.2013

INFLUENCE HIBISCI EXTRACTUM SICCUM ON FORMATION BIOFILMS MIKROORGANISMS – PATHOGEN CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS

Pokas E.V., Synetar E.A., Loskutova M.N.

ВПЛИВ HIBISCI EXTRACTUM SICCUM НА ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВКИ МІКРООРГАНІЗМАМИ – ЗБУДНИКАМИ КАТЕТЕР-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ



ПОКАС О.В., СИНЕТАР Е.О., ЛОСКУТОВА М.М.

ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України", м. Київ

УДК 615.281.9+579.262:616-089.819+616.6-008.22

Іні встановлено, що однією з ланок патогенезу катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів є формування госпітальними штамами біоплівки на поверхні катетерів [1]. За даними зарубіжних та вітчизняних дослідників, нозокоміальна бактеріурія та кандидурія, які пов'язані з інструментальними маніпуляціями, розвивається більш ніж у 25% пацієнтів протягом вже перших 5 діб катетеризації, а у 4% з них розвивається бактеріємія. Саме тому катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів (КАІСВШ) посідають друге місце серед причин розвитку сепсису [2]. Утворені бактеріальні біоплівки на імплантованому обладнанні продукують екзополімер, який захищає мікро-

ВЛИЯНИЕ HIBISCI EXTRACTUM SICCUM НА ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНКИ МИКРООРГАНИЗМАМИ – ВОЗБУДИТЕЛЯМИ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Покас Е.В., Синетар Э.А., Лоскутова М.Н.

Цель работы: изучение влияния действующего вещества гибискуса экстракта сухого на способность к формированию биопленок микроорганизмами рода *Enterococcus* и дрожжевыми грибами вида *S. albicans*, выделенных при катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей.

Материалы и методы: способность к формированию биопленки определяли на плоскостных планшетах для иммуноферментного анализа. Количество сформированных биопленок оценивали по интенсивности окрашивания спиртового раствора на фотометре при длине волны 630 нм.

Результаты и обсуждение. Установлено, что действующее вещество в субингибирующей концентрации 200 мг/мл оказалось более эффективным при одномоментной инкубации бактерий рода *Enterococcus* в течение 48 часов, чем при влиянии действующего вещества на сформировавшуюся биопленку в течение 24 часов. Действующее вещество в комбинации с левофлоксацином приводило к большему разрушению уже сформировавшейся биопленки бактерий рода *Enterococcus*. Для дрожжеподобных грибов вида *S. albicans* исследованное вещество оказалось менее эффективным.

Ключевые слова: катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей, условно патогенные микроорганизмы, биопленки, гибискус экстракт сухой.

© Покас О.В., Синетар Е.О., Лоскутова М.М. СТАТТЯ, 2013.