

# PECULIARITIES OF CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS AT THE COMBINED EXPOSURE OF PHENOL WITH DIFFERENT CARCINOGENIC COMPOUNDS

Grigorenko L.Ye.

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН В ІМУННІЙ СИСТЕМІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗА КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ФЕНОЛУ З РІЗНИМИ КАНЦЕРОГЕННИМИ СПОЛУКАМИ



**ГРИГОРЕНКО Л.Є.**  
ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України", м. Київ

УДК 613.1:616-056.3:577.083.3:614.7:612.014.46:615.277:612.017

У сучасних умовах людина постійно перебуває у складному хімічному світі, під впливом комплексу шкідливих факторів антропогенного походження, у тому числі з вираженими токсичними та канцерогенними властивостями, що може призводити до розвитку онкологічних захворювань [1, 2]. Загальне число хімічних речовин, з якими щоденно відбувається контакт у різних сферах життєдіяльності, становить понад 60 тисяч найменувань. Однак лише для незначної кількості з них (близько тисячі) проведено експериментальну оцінку канцерогенної активності, яка доведена для 837 сполук. При цьому лише близько двох десятків з них мають гігієнічні нормативи, обґрунтовані з урахуванням канцерогенної небезпеки.

Разом з тим у реальних умовах на фоні постійно зростаючого числа онкологічної захворюваності населення існує певна невідповідність між значною кількістю хімічних сполук,

які продемонстрували канцерогенні властивості в експериментах на ссавцях, та порівняно невеликою кількістю хімічних факторів навколишнього середовища з подібною дією, доведеною для людини. На думку деяких дослідників, це протиріччя підтверджує можливість прояву у натурних дослідженнях модифікуючої канцерогенез дії хімічних факторів малої інтенсивності з неспецифічним характером біологічної дії [3]. Адже тривалий вплив на людину цих факторів може спричиняти зниження порогу чутливості організму до канцерогенного впливу та посилення канцерогенезу.

У літературі вже існують базові переліки гігієнічно значущих хімічних канцерогенів та модифікаторів канцерогенезу [3]. Проте питання механізмів модифікуючої дії хімічних факторів малої інтенсивності потребують додаткового вивчення [3-5]. Так, залишається недостатнім рівень знань щодо своєрідності реакцій організму на комбінований вплив чинників довкілля з вираженими токсичними та канцерогенними властивостями на рівнях, що визначаються у сучасному оточуючому середовищі. Насамперед це стосується характеру реакцій імунної системи, яка відіграє важливу роль у механізмах протипухлинного захисту організму [6, 7].

**Метою** роботи було встановити характер імунологічних ефектів за комбінованої дії модифікатора канцерогенезу (фенолу) з різними канцерогенами (хлороформом і бенз(а)піреном) залежно від дози та терміну впливу.

**Матеріали та методи досліджень.** Було здійснено дві серії експериментів. У першій серії експериментальні тварини (щури) протягом 2 місяців

### ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФЕНОЛА С РАЗЛИЧНЫМИ КАНЦЕРОГЕННЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

**Григоренко Л.Е.**  
Целью работы было установить характер иммунологических эффектов при комбинированном воздействии модификатора канцерогенеза (фенола) с различными канцерогенами (хлороформом и бенз(а)пиреном) в зависимости от дозы и длительности влияния.

Выявлено, что характер проявления иммунотоксических эффектов зависит от комбинации доз химических канцерогенов и их модификатора (фенола). Показано, что фенол в дозах 0,000125 мг, 0,001125 мг и 0,002 мг способен усиливать влияние хлороформа (0,0075 мг и 0,0675 мг) и бенз(а)пирена (0,1 мг), что проявляется нарастанием спектра иммунологических изменений. Комбинированное действие изученных соединений в соответствующих концентрациях привело к развитию лейко- и лимфопении, активации системы неспецифических факторов защиты организма, угнетению Т- и В-звеньев иммунитета, развитию гиперчувствительности немедленного типа.

© Григоренко Л.Є. СТАТТЯ, 2011.

3 ENVIRONMENT & HEALTH № 3 2011

вживали з питною водою ізолювано або у комбінаціях фенол і хлороформ у дозах, які відповідають величинам гігієнічних нормативів, а також перевищують їх у 9 разів. Всі тварини були розподілені на 7 груп по 7 голів у кожній: 1 група — контроль, інтактні тварини; у дослідних групах тварини отримували питну воду з вмістом ксенобіотиків; 2 група — фенол у концентрації 0,000125 мг (на рівні ГДК); 3 група — хлороформ у концентрації 0,0075 мг (на рівні ГДК); 4 група — фенол у концентрації 0,001125 мг на (рівні 9 ГДК); 5 група — хлороформ у концентрації 0,0675 мг (на рівні 9 ГДК); 6 група — фенол та хлороформ на рівні ГДК кожної речовини; 7 група — фенол та хлороформ на рівні 9 ГДК кожної речовини.

Вивчення ізолюваної та комбінованої дії бенз(а)пірену і фенолу протягом 3 місяців здійснювалося на 30 мишах, які розподілялися на 5 груп: інтактний контроль; тварини, що отримували ізолювано бенз(а)пірен (БП) та фенол по 0,1 мг, а також дві групи мишей, які отримували БП у дозі 0,1 мг одночасно з дозами фенолу 0,1 мг та 0,002 мг [12].

При вивченні імунотоксичних ефектів за дії досліджуваних сполук враховували такі показники та реакції [8]: вміст лейкоцитів у периферичній крові та їхній якісний склад; кількість Т- і В-лімфоцитів; кількість фагоцитуючих нейтрофілів гранулоцитів [8]; реакції дегрануляції базофілів (за Шеллі) [9] і гальмування розпластування макрофагів [10]. Обраховували і аналізували отримані дані з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень, параметричних методів перевірки статистичних гіпотез (t-критерій Ст'юдента) [11].

**Результати дослідження.** Вивчення стану імунної системи щурів, які протягом 2 місяців ізолювано отримували фенол або хлороформ на рівні гі-

гієнічних нормативів (відповідно 2 і 3 групи) не виявило змін в імунному статусі тварин та клітинному складі формених елементів білої крові (табл. 1).

Ступінь дегрануляції базофілів гранулоцитів перебував у межах від (6,29 ± 0,81)% до (9,14 ± 1,68)%, що свідчить про відсутність розвитку ауто-сенсibiliзації та сенсibiliзації на кінець другого місяця експерименту (табл. 2).

Хімічне навантаження, якому піддавалися щури 4 групи (дія фенолу на рівні 9 ГДК), не вплинуло на показники лейкоцитогам: загальний рівень лейкоцитів, абсолютне та відносне число лімфоцитів, відсоток сегментоядерних, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів у крові дослідних тварин достовірно не відрізнялися від показників у контролі (табл. 1). Разом з тим наприкінці 2-го місяця у тварин цієї групи було виявлено зміни у системі неспецифічних факторів захисту організму дослідних тварин, на що вказує підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів гранулоцитів: (95,83 ± 0,17)% проти (92,71 ± 0,87)% у контролі. При цьому підвищення загальної кількості нейтрофілів не спостерігалося.

Таблиця 1

### Гематологічні та імунологічні показники у щурів за 2 місяці ізолюваної та комбінованої дії хлороформу та фенолу

Показник	Групи експериментальних тварин						
	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група	6 група	7 група
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	17,27±1,16	17,34±0,66	19,81±1,24	15,43±1,62	16,67±0,54	16,69±1,69	*13,23±0,57
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,29±0,36	4,14±0,63	3,57±0,57	4,57±0,20	4,29±0,18	3,86±0,26	3,43±0,48
Сегментоядерні нейтрофіли, %	18,57±1,17	22,00±1,20	21,86±1,24	21,57±1,29	21,71±1,23	*24,00±1,43	22,29±1,43
Еозинофіли, %	2,86±0,46	3,14±0,34	3,43±0,48	3,26±0,59	3,29±0,52	3,00±0,58	3,14±0,59
Лімфоцити, %	73,29±1,38	69,71±1,27	70,14±1,44	69,00±1,27	69,71±1,15	*68,14±1,50	70,14±2,15
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	12,67±0,92	12,07±0,41	13,93±1,00	*10,58±1,02	11,62±0,43	11,38±0,82	*9,31±0,60
Нейтрофіли, %	22,86±1,32	26,14±1,42	25,43±1,34	26,14±1,10	26,00±1,21	*27,86±1,35	25,71±1,74
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$	3,95±0,33	4,57±0,38	5,02±0,35	4,10±0,56	4,34±0,28	4,65±0,43	3,36±0,17
Т-лімфоцити, %	20,14±1,49	18,57±1,56	17,86±1,62	15,67±1,17	17,29±1,92	18,14±1,60	18,29±1,08
Т-лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	2,55±0,24	2,24±0,21	2,53±0,34	*1,74±0,17	2,00±0,22	2,03±0,19	*1,72±0,18
В-лімфоцити, %	32,14±1,40	34,71±1,21	31,43±2,54	*26,00±1,27	*20,71±2,90	*22,86±2,75	*24,00±1,35
В-лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,05±0,31	4,19±0,20	4,35±0,44	*2,76±0,32	*2,40±0,31	*2,57±0,34	*2,26±0,23
Кількість фагоцитуючих нейтрофілів, %	92,71±0,87	94,86±0,77	94,1±41,1	*95,83±0,17	*96,43±0,30	*95,57±0,81	*96,00±0,72
Кількість фагоцитуючих нейтрофілів, $\times 10^9$	3,66±0,31	4,33±0,37	4,73±0,37	4,19±0,56	4,18±0,26	4,46±0,43	3,23±0,17

Примітка:

\* — вказано достовірну різницю показників порівняно з 1 (контрольною) групою ( $p < 0,05$ ).

Крім того, у щурів 4 групи (ізолювана дія фенолу у концентрації 0,001125 мг) було виявлено достовірне зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів ( $1,74 \pm 0,17$ ) $\times 10^9$ /л порівняно з ( $2,55 \pm 0,24$ ) $\times 10^9$ /л у контролі), а також відносного й абсолютного вмісту В-клітин (відповідно у 4 групі ( $26,00 \pm 1,27$ )% та ( $2,76 \pm 0,32$ ) $\times 10^9$ /л, у 1 групі — ( $32,14 \pm 1,40$ )% та ( $4,05 \pm 0,31$ ) $\times 10^9$ /л).

Дослідження стану імунної системи тварин 5 групи, які отримували навантаження хлороформом у концентрації 0,0075 мг, дало змогу встановити відсутність достовірних змін у гематологічних показниках дослідних щурів порівняно з такими в інтактних тварин (табл. 1). Однак збільшення відносної кількості фагоцитуючих клітин у крові тварин 5 групи, ( $96,43 \pm 0,30$ )% проти ( $92,71 \pm 0,87$ )% у контролі, вказувало на підвищення їхньої функціональної активності, що може свідчити про активацію системи неспецифічних факторів захисту організму за перорального надходження хлороформу на рівні 9 ГДК протягом двох місяців.

Також було встановлено достовірне зменшення кількості В-клітин, що може вказувати на пригнічення гуморальної ланки імунної системи (табл. 1). Так, у 5 групі відсоток В-лімфоцитів становив ( $20,71 \pm 2,90$ )%, а їхня абсолютна кількість була ( $2,40 \pm 0,31$ ) $\times 10^9$ /л (в інтактних тварин ці показники становили відповідно ( $32,14 \pm 1,40$ )% і ( $4,05 \pm 0,31$ ) $\times 10^9$ /л).

Результати постановки реакції Шеллі свідчили, що сироватки крові експериментальних тварин 4 та 5 груп у присутності тканинного антигену посилювали дегрануляцію клітин-мішеней (табл. 2). Відсоток дегранульованих базофільних гранулоцитів у тварин 4 групи становив ( $12,57 \pm 1,36$ )%, 5 групи — ( $10,29 \pm 1,48$ )%. Тобто реакцію можна оцінити як слабкопозитивну. Крім того, дія фенолу на рівні 9 ГДК призводила до виникнення слабо вираженої сенсибілізації за негайним типом, ( $10,29 \pm 1,81$ )% дегранульованих базофілів.

Дослідження комбінованої дії фенолу і хлороформу на



## ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

окремі ланки імунітету дозволило встановити цілий спектр зрушень в імунній системі дослідних тварин (табл. 1). Так, у щурів, які отримували навантаження двохкомпонентною сумішшю досліджуваних сполук на рівні гігієнічних нормативів, спостерігалось вірогідне збільшення числа нейтрофільних гранулоцитів, ( $27,86 \pm 1,35$ )% порівняно з ( $22,86 \pm 1,32$ )% у контролі, у тому числі СЯН (6 група — ( $24,00 \pm 1,43$ )%, інтактні тварини — ( $18,57 \pm 1,17$ )%, що супроводжувалося підвищенням їхньої функціональної активності (відповідно ( $95,57 \pm 0,81$ )% та ( $92,71 \pm 0,87$ )% фагоцитуючих клітин).

Одночасне надходження разом з питною водою обох хімічних речовин у дозах, що відповідають їхнім гранично допустимим концентраціям, вплинуло на загальну кількість лімфоцитів: їхнє відносне число знизилось і становило ( $68,14 \pm 1,50$ )%, у той час як у 1 групі цей показник відповідав значенню ( $73,29 \pm 1,38$ )%. У тварин цієї групи також спостерігалися зміни у гуморальній

ланці імунітету. Зокрема, було виявлено зменшення абсолютного числа ( $2,57 \pm 0,34$ ) $\times 10^9$ /л і відносної кількості В-лімфоцитів ( $22,86 \pm 2,75$ )% порівняно з контролем (відповідно ( $4,05 \pm 0,31$ ) $\times 10^9$ /л і ( $32,14 \pm 1,40$ )%).

Привертає увагу і той факт, що наприкінці 2-го місяця сироватки крові щурів 6 групи посилювали дегрануляцію базофілів у присутності тканинного антигену ( $10,29 \pm 1,48$ )%, що свідчить про розвиток ауто-сенсибілізації організму.

Дослідження 2-хкомпонентної суміші хімічних сполук на рівні 9 ГДК надало можливість виявити у щурів 7 групи достовірне зниження загального рівня лейкоцитів ( $13,23 \pm 0,57$ ) $\times 10^9$ /л порівняно з ( $17,27 \pm 1,16$ ) $\times 10^9$ /л у контролі). Разом з тим аналіз лейкоцитограм не виявив достовірних відмінностей щодо числа еозинофілів, моноцитів, паличко- та сегментоядерних нейтрофілів порівняно з інтактними тваринами (табл. 1), але показав вірогідне зменшення абсолютної кількості лімфоцитів з ( $12,67 \pm 0,92$ ) $\times 10^9$ /л у контролі до ( $9,31 \pm 0,60$ ) $\times 10^9$ /л у 7 групі.

Таблиця 2  
Ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів за 2 місяці ізолюваної та комбінованої дії хлороформу і фенолу

Група	% дегранульованих базофілів (тканинний антиген)*	% дегранульованих базофілів (гаптен - фенол)*	% дегранульованих базофілів (гаптен - хлороформ)*
1 (контроль)	$5,71 \pm 1,48$	$5,71 \pm 1,19$	$4,00 \pm 1,23$
2	$8,00 \pm 2,14$	$6,29 \pm 0,81$	-
3	$9,14 \pm 1,68$	-	$8,00 \pm 0,87$
4	$12,57 \pm 1,36$	$10,29 \pm 0,81$	-
5	$10,29 \pm 1,48$	-	$9,71 \pm 1,71$
6	$10,86 \pm 0,74$	$8,57 \pm 1,04$	$8,00 \pm 1,75$
7	$8,57 \pm 1,36$	$9,71 \pm 1,48$	$10,29 \pm 1,19$

Примітка: \* — Від 10% до 20% — реакція слабкопозитивна; від 20% до 30% — реакція позитивна; 30% — реакція різко позитивна



**PECULIARITIES OF CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS AT THE COMBINED EXPOSURE OF PHENOL WITH DIFFERENT CARCINOGENIC COMPOUNDS**

**Grigorenko L. Ye.**

*The aim of the work was to determine a character of the immunological effects at the combined exposure of the modifier of carcinogenesis (phenol) with different carcinogens (chloroform and benzopyrene) depending on dose and impact duration. It has been revealed that a character of the manifestation of the immunotoxic effects depends upon a combination of the doses of*

*chemical carcinogens and their modifier (phenol). It is demonstrated that phenol in doses of 0,000125 mg, 0,001125 mg, and 0,002 mg can strengthen chlorophorm (0,0075 mg and 0,0675 mg) and benzopyrene (0,1 mg) impact. It is manifested by the growth of the spectrum of the immunological changes. The combined action of the compounds in the corresponding concentration leads to the development of leuko- and lymphopenia, activation of nonspecific defense factors of the organism, inhibition of T- and B-links of immunity, development of the immediate hypersensitivity.*

Крім того, у тварин, що отримували з питною водою фенол та хлороформу у дозах, які відповідають 9 ГДК, реєструвалися зрушення у системі неспецифічних факторів захисту організму, клітинній та гуморальній ланках імунітету, а саме: у дослідних щурів спостерігалася активація фагоцитарної функції нейтрофільних гранулоцитів. Їхня відносна кількість становила  $(96,00 \pm 0,72)\%$ , у контролі —  $(92,71 \pm 0,87)\%$ . Рівень Т-клітин знижувався і становив  $(1,72 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л}$ , тоді як у 1 групі —  $(2,55 \pm 0,24) \times 10^9/\text{л}$  (табл. 1). Відносно і абсолютне числа В-лімфоцитів також були вірогідно нижчими у тварин 7 групи (відповідно  $(24,00 \pm 1,35)\%$  та  $(2,26 \pm 0,23) \times 10^9/\text{л}$ ) порівняно з показниками у контролі (відповідно  $(32,14 \pm 1,40)\%$  і  $(4,05 \pm 0,31) \times 10^9/\text{л}$ ).

Дані, отримані при вивченні реакції ГНТ свідчать, що сироватки крові тварин 7 групи викликали підсилення дегрануляції базофільних гранулоцитів  $(10,29 \pm 1,19)\%$  у присутності гаптenu (хлороформу), що свідчить про розвиток слабкопозитивної сенсibilізації організму.

Таким чином, порівняльний аналіз показників лейкоцитогам та імунограм щурів виявив відмінності характеру імунологічних ефектів у тварин, які зазнавали ізолюваного та комбінованого впливу досліджуваних ксенобіотиків протягом 2-х місяців. Так, за ізолюваної дії хімічних речовин у дозах на рівнях ГДК в імунному статусі дослідних щурів не відбувалося змін, тоді як за комбінованого впливу фенолу та хлороформу у відповідних дозах визначався розвиток сенсibilізації, лімфопенія, акти-

вація системи неспецифічних факторів захисту організму, імуносупресія за В-клітинним типом.

Зрушення, які відбувалися в організмі тварин за 2 місяці вживання питної води з вмістом фенолу або хлороформу на рівні 9 ГДК, характеризувалися підвищенням функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів і зменшенням вмісту В-лімфоцитів, розвитком слабкопозитивної аутосенсibilізації, а за дії фенолу — ще й зниженням числа Т-клітин та розвитком сенсibilізації. Комбінована дія вивчених сполук у відповідних концентраціях призводила до розвитку лейко- та лімфопенії, активації системи неспецифічних факторів захисту організму, пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету, розвитку гіперчутливості за негайним типом. Тобто отримані дані щодо зміни характеру та наростання зрушень в окремих ланках імунної системи за комбінованої дії ксенобіотиків можуть свідчити про здатність фенолу у вивчених концентраціях посилювати вплив канцерогену хлороформу.

Результати вивчення характеру імунологічних реакцій організму тварин на комбіновану дію фенолу з хлороформом певною мірою узгоджуються з даними, отриманими при дослідженні перорального впливу протягом 3-х місяців канцерогену бенз(а)пірену у дозі 0,1 мг і фенолу у дозах 0,1 мг та 0,002 мг на імунну систему мишей [12]. Так, було виявлено залежність прояву імунологічних ефектів від діючої речовини. За перорального надходження бенз(а)пірену у дозі 0,1 мг протягом 3-х

місяців спостерігалася пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунної системи дослідних тварин. Зокрема, у дослідній групі кількість Т-лімфоцитів становила  $(18,67 \pm 0,76)\%$  та  $(1,81 \pm 0,17) \times 10^9/\text{л}$ , у контролі відповідно  $(21,83 \pm 0,91)\%$  та  $(2,83 \pm 0,33) \times 10^9/\text{л}$ , а В-клітин —  $(26,50 \pm 1,34)\%$  та  $(2,58 \pm 0,27) \times 10^9/\text{л}$  (в інтактних тварин —  $(31,67 \pm 0,76)\%$  і  $(3,09 \pm 0,45) \times 10^9/\text{л}$ ). За ізолюваної дії фенолу у дозі 0,1 мг в експериментальних тварин визначався розвиток алергічної реакції IV типу (гіперчутливість сповільненого типу). У них індекс гальмування розпластування клітин був меншим за 0,8 і становив 0,77.

Також було встановлено відмінності реагування імунної системи дослідних тварин залежно від дози фенолу у суміші з бенз(а)піреном, а саме: у тварин, які зазнавали комбінованого впливу бенз(а)пірену та фенолу у дозі 0,1 мг наприкінці 3-го місяця не визначалися зміни гематологічних та імунологічних показників. При зменшенні концентрації фенолу у комбінації досліджуваних хімічних сполук до 0,002 мг у тварин реєструвався розвиток лейкопенії (рівень лейкоцитів знижувався з  $(17,55 \pm 1,61) \times 10^9/\text{л}$  у контролі до  $(12,83 \pm 0,90) \times 10^9/\text{л}$  у дослідній групі) і відзначалося збільшення відносної кількості нейтрофілів  $(25,67 \pm 0,84)\%$  проти  $(20,33 \pm 1,31)\%$  у контролі, у тому числі сегментоядерних (відповідно  $(21,67 \pm 0,80)\%$  та  $(16,00 \pm 1,51)\%$ ). У тварин цієї дослідної групи також спостерігалася достовірне зменшення абсолютного  $(8,75 \pm 0,53) \times 10^9/\text{л}$  та відносного  $(68,50 \pm 0,89)\%$  вмісту лімфоцитів (у контролі

відповідно ( $73,17 \pm 1,17$ )% та ( $12,87 \pm 1,24$ ) $\times 10^9$ /л). Крім того, тут виявлялися зрушення у клітинній та гуморальній ланках імунітету. Відзначалося зменшення відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів: ( $17,17 \pm 0,60$ )% і ( $1,50 \pm 0,10$ ) $\times 10^9$ /л проти ( $21,83 \pm 0,91$ )% і ( $2,83 \pm 0,33$ ) $\times 10^9$ /л у контролі, а також В-клітин: ( $23,50 \pm 1,09$ )% і ( $2,05 \pm 0,14$ ) $\times 10^9$ /л, в інтактних тварин — відповідно ( $31,67 \pm 0,76$ )% і ( $4,09 \pm 0,45$ ) $\times 10^9$ /л.

Визначення гіперчутливості сповільненого типу показало, що наприкінці 3-го місяця впливу ксенобіотиків сироватки крові тварин, які вживали комбінацію бенз(а)пірену і фенолу у дозі 0,002 мг, у присутності антигену *in vitro* викликали зменшення здатності макрофагів до розпластування порівняно з контролем. Індекс гальмування розпластування клітин був 0,78, що може свідчити про розвиток гіперчутливості сповільненого типу.

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що за дії 0,1 мг бенз(а)пірену у комбінації з фенолом у дозі 0,002 мг відзначається наростання імунологічних ефектів.

#### Висновки

1. Виявлено відмінності реагування імунної системи дослідних тварин, які зазнавали ізолюваного та комбінованого впливу фенолу і хлороформу протягом 2-х місяців. За перорального надходження фенолу (0,000125 мг) або хлороформу (0,0075 мг) в імунному статусі дослідних щурів не відбувалося змін. За комбінованої дії вивчених сполук у відповідних дозах за 2 місяці визначався розвиток сенсibilізації, лімфопенія, активація системи неспецифічних факторів захисту організму, імуносупресія за В-клітинним типом.

У тварин, які зазнавали ізолюваного впливу фенолу у дозі 0,001125 мг або хлороформу у дозі 0,0675 мг реєструвалося підвищення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів, зменшення вмісту В-лімфоцитів, розвиток слабкопозитивної аутосенсibilізації, а за дії фенолу — ще й зниження

кількості Т-клітин та розвиток сенсibilізації. Комбінована дія вивчених сполук у відповідних концентраціях призводила до розвитку лейко- та лімфопенії, активації системи неспецифічних факторів захисту організму, пригнічення Т- і В-ланок імунітету, розвитку гіперчутливості за негайним типом.

2. Показано відмінність прояву імунологічних реакцій за пероральної ізолюваної та комбінованої дії бенз(а)пірену і фенолу: вплив лише канцерогену спричиняв пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету, а за його комбінації з фенолом до виявлених змін приєднувалися ще й лейко- і лімфопенія, нейтрофіліоз.

3. Виявлено, що характер прояву імуноотоксичних ефектів залежить від комбінації доз хімічних канцерогенів та їхнього модифікатора (фенолу). Показано, що фенол у дозах 0,000125 мг, 0,001125 мг і 0,002 мг здатний посилювати вплив хлороформу (0,0075 мг і 0,0675 мг) і бенз(а)пірену (0,1 мг), що проявляється наростанням імунологічних ефектів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гигиеническая оценка опасности канцерогенных факторов атмосферного воздуха / О.Н. Литвиченко, И.А. Черниченко, Т.В. Коваленко, Г.Г. Зинченко // Гигиена и санитария. — 2007. — № 1. — С. 14-16.
2. Баленко Н.В. Роль хімічних токсикантів навколишнього середовища у канцерогенезі / Н.В. Баленко, В.Ф. Бабій, Л.С. Соверткова // Матеріали XIV з'їзду гігієністів України. — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС. — 2004. — Т. 1. — С. 95-198.
3. Литвинов Н.Н. Новые подходы к профилактике онкологической заболеваемости, связанной с химическими факторами окружающей среды / Н.Н. Литвинов // Медицина труда и промышлен. экология. — 2004. — № 8. — С. 1-5.
4. Варевончик Д.В. Санітарно-гігієнічний моніторинг за канцерогенними агентами в Україні: стан та перспективи удосконалення / Д.В. Варевончик // Український журнал з проблем медицини праці. — 2009. — № 2 (18). — С. 12-20.

5. Трахтенберг І.М., Левицький Є.Л. Українська профілактична токсикологія сьогодні: зв'язок часів у вирішенні актуальних проблем // Довк. та здор. — 2006. — № 4. — С. 3-8.

6. Бережная Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. — К.: Наук. думка, 2005. — 791 с.

7. 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.

8. Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals. — Geneva: WHO, 1996. — P. 390.

9. Дослідження імуноотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: Методичні рекомендації / Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України; Розроб. М.Г. Проданчук, П.Г. Жмілько, Д.В. Зінченко та ін. // 36. нормативних документів з охорони здоров'я. — К., 2003. — № 8 (31). — С. 149-168.

10. Макрофагальный тест в диагностике аллергических состояний / А.Д. Адо, Е.М. Кипервассер, Т.А. Алексеева и др. // Клиника и лабораторная диагностика аллергических заболеваний: мат. науч. конф. — Ужгород, 1974. — С. 4-5.

11. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1980. — 293 с.

12. Оцінка імуноотоксичних 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. — 2010. — № 56. — С. 168-173.

Надійшла до редакції 12.02.2011.