

resis / P. Olive, D. Wlodek, J. Banath // Cancer Research. — 1991. — Vol. 51. — P. 4671-4676.

13. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment. — Vienna: IAEA, 2001. — P. 126.

14. Comparative study with the alkaline Comet assay and the chromosome aberration test / A. Hartmann, U. Plappert, F. Potter, W. Suter // Mutation Research. — 2003. — Vol. 536. — P. 27-38.

15. Dikomey E. Correlation between cellular radiosensitivity and non-repaired double-strand breaks studied in nine mammalian cell lines / E. Dikomey, J. Daphi, I. Brammer // Int. J. Radiat. Biol. — 1998. — Vol. 73 (3). — P. 269-278.

16. Investigation of radiation hypersensitivity to fractionated low-dose radiation exposure / L. Smith, R. Miller, M. Richards [et al.] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. — 1999. — Vol. 45 (1). — P. 187-191.

17. Nitric oxide-mediated inhibition of caspase-dependent T-lymphocyte proliferation / R. Mahidhara, R. Hoffman, S. Huang [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2003. — Vol. 74. — P. 403-411.

18. Корреляция между внутриклеточным содержанием оксида азота и частотой мутантных лимфоцитов после радиационного воздействия в малых дозах / И. Замулаева, Н. Орлова, С. Смирнова // Радиационная биология. Радиэкология. — 2007. — Т. 47, № 1. — С. 86-92.

19. Mitelman F. Recurrent chromosome aberrations in cancer / F. Mitelman // Mutation Research. — 2000. — Vol. 462. — P. 247-253.

20. Rossner P. Chromosomal Aberrations in Lymphocytes of Healthy Subjects and Risk of Cancer / P. Rossner, P. Boffetta, M. Ceppi // Environ. Health Perspect. — 2005. — Vol. 113 (5). — P. 517-520.

21. Boffetta P. Chromosomal Aberrations and Cancer Risk: Results of a Cohort Study from Central Europe / P. Boffetta, H. Norppa, E. Fabianova // Am. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 165. — P. 36-43.

22. Radford I. Chromosomal rearrangement as the basis for human tumorigenesis / L. Radford // Int. J. Radiat. Res. — 2004. — Vol. 80, № 8. — P. 543-557.

Надійшла до редакції 24.06.2012.

IMMUNOLOGICAL EFFECTS IN A MONTH OF THE COMBINED NITRITES' EXPOSURE WITH DIFFERENT CHEMICAL COMPOUNDS

Vinarska Ye.I., Spasska Yu.S., Grigorenko L.Ye., Stepanchuk S.B.

ІМУНОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ЗА МІСЯЦЬ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ НІТРИТІВ З РІЗНИМИ ХІМІЧНИМИ СПОЛУКАМИ

**ВИНАРСЬКА О.І.,
СПАСЬКА Ю.С.,
ГРИГОРЕНКО Л.Є.,
СТЕПАНЧУК С.В.**
ДУ "Інститут гігієни та
медичної екології
ім. О.М. Марзєєва
АМН України",
м. Київ

УДК

57.083.3:576.385.5:612.014.46

Проблема, пов'язана з нітритно-нітратним навантаженням на людину, виникла внаслідок екологічної недбалості діяльності людства. Цей пресинг ускладнюється ще й тим, що, крім зовнішнього надходження, нітрити постійно присутні в організмі: вони надходять з продуктами харчування, ліками, ендогенно утворюються, їх синтез відбувається за будь-якого рівня нітратів у харчовому раціоні й питній воді. Синтез нітритів в організмі відбувається у тканинах печінки, мозку, у макрофагах та нейтрофілах [1-3].

Незначну кількість літературних джерел присвячено дослідженню ізольованої дії нітриту натрію на імунну систему. Опубліковані результати вказу-

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЧЕРЕЗ МЕСЯЦ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НИТРИТОВ С РАЗНЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

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

В работе представлены данные сравнительного анализа результатов экспериментальных исследований комбинированного действия нитрита натрия с фенолом, хлороформом и тетрациклином на иммунную систему.

Целью работы было установить особенности иммунологических эффектов в зависимости от дозы и химической структуры ксенобиотиков при их комбинированном действии с нитритом натрия.

Материалы и методы исследований. В работе были использованы следующие реакции: содержание лейкоцитов в периферической крови и их качественный состав; количество Т- и В-лимфоцитов, природных киллеров; реакция фагоцитоза; реакция дегрануляции базофилов (по Шелли); реакция торможения распластывания макрофагов; реакция преципитации циркулирующих иммунных комплексов.

Результаты. Установлены особенности иммунологических эффектов в зависимости от дозы и химической структуры ксенобиотиков. При комбинированном пероральном поступлении в организм животных изученных ксенобиотиков в течение месяца наиболее широкий спектр изменений во всех звеньях иммунной системы наблюдался при действии предшественников эндогенных нитрозаминов (нитрита натрия, тетрациклина), что может быть связано с жесткостью конформации, обусловленной 4-мя линейно конденсированными шестичленными углеродными кольцами с большим числом реактогенных аминогрупп, присутствующих в молекуле тетрациклина. Наиболее выраженный иммунотоксический эффект наблюдался при действии нитрита натрия с тетрациклином (предшественниками эндогенных нитрозаминов).

© **Винарська О.І., Спаська Ю.С., Григоренко Л.Є.,
Степанчук С.В.** СТАТТЯ, 2012.

IMMUNOLOGICAL EFFECTS IN A MONTH OF THE COMBINED NITRITES' EXPOSURE WITH DIFFERENT CHEMICAL COMPOUNDS

Vinarska Ye.I., Spasska Yu.S., Grigorenko L.Ye., Stepanchuk S.B.

Data on the comparative analysis of the experimental research results of the combined exposure of sodium nitrite with phenol, chloroform, and tetracycline on the immune system are presented in the work. A task work was to determine the peculiarity of the immunological effects depending on the dose and chemical structure of xenobiotics at their combined effect with sodium nitrite. Materials and methods for research. The following reactions were used in the work: leukocyte content in the peripheral blood and their qualitative content; a number of T- and B- lymphocytes, the natural killers; phagocytosis reaction; reaction of

basophil degranulation (by Shelly); reaction of the inhibition of macrophage spreading; precipitation reaction of the circulating immune complexes. Results. The peculiarities of the immunological effects depending on dose and chemical xenobiotic structures have been designated. At the combined peroral input of the studied xenobiotics in the organism of the animals during a month a wide spectrum of the changes was observed under effect of the precursors of endogenous nitrosamines (sodium nitrite, tetracycline) in all links of the immune system. It may be connected with a conformation rigidity, caused by the four linear condensed sixth-nominal carbon rings with a number of reactogenic aminogroups presented in a tetracycline molecule. The most expressed immunotoxic effect was observed under exposure of sodium nitrite with tetracycline (the precursors of endogenous nitrosamines).

ють, що нітрити, які виділяються активованими макрофагами, пригнічують В-клітинну проліферацію та антитілоутворення. З іншого боку, є дані щодо стимулюючого впливу нітриту натрію у діапазоні концентрацій 10^{-7} - 10^{-6} на клітинний ріст та антитілоутворення у стимульованих ліпополісахаридом В-клітинах селезінки мишей та пригнічуючої дії нітриту натрію у більш високих дозах на функціональну активність фагоцитів крові дослідних тварин [4].

Незважаючи на велику кількість робіт щодо токсичної дії нітритів на організм людини та тварин [5] донині майже відсутні дані про комбіновану дію нітритів та інших пріоритетних забруднень водного середовища у формуванні імуносупресивних та імунотензуючих ефектів з урахуванням дозо-часових і токсино-динамічних залежностей, а також оцінки значущості виявлених змін для організму.

Як відомо, ксенобіотики довкілля є низькомолекулярними хімічними сполуками, що набувають якості повноцінних антигенів лише після кон'югації в організмі з білком-носієм. Тому у відповідь на кон'югат антитіла та сенсibilізуючі лімфоцити продукуються до гаптену та білка-носія. Перевага клітинної чи гуморальної імунної відповіді залежить від низки причин, не усі з яких нині остаточно визначені. Потенціуючий, або імуносупресивний ефект впливу ксенобіотиків значною мірою залежить від їхньої структури, міцності зв'язку з білком-носієм, від жорсткості конфомації, від спроможності утворювати з білком організму комплексний антиген та інтенсив-

ності взаємодії останнього з активним центром антитіла або рецептором ефektorних Т-клітин, від розміру молекули гаптену, дози та часу впливу.

У попередніх роботах нами було опубліковано дослідження комбінованого впливу нітритів, нітратів з хлороформом та фенолом на імунну систему [6-8].

Водночас залишаються невизначеними особливості ранніх змін в окремих ланках імунної системи залежно від комбінованого впливу нітритів з різними за хімічною структурою забруднювачами водного середовища.

У зв'язку з цим метою даної роботи було встановити особливості імунологічних ефектів залежно від дози та хімічної структури сполук у складі діючої суміші з нітритом натрію.

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

Було здійснено три серії експериментів. У першій серії експериментальні тварини протягом місяця вживали з питною водою ізолювано або у комбінаціях фенол на рівні 3 ГДК та нітрит і нітрат натрію у дозах, які відповідають величинам гігієнічних нормативів, а також перевищують їх у 5 та 10 разів. Усі тварини були поділені на 5 груп по 7 голів у кожній: група № 1 — інтактний контроль; група № 2 — фенол на рівні 3 ГДК; група № 3 — фенол на рівні 3 ГДК (0,000375 мг/кг) + (NaNO_2 + NaNO_3) на рівні ГДК (відповідно 1,24 мг/кг і 16,9 мг/кг); група № 4 — фенол на рівні 3 ГДК + (NaNO_2 + NaNO_3) на рівні 5 ГДК (відповідно 6,2 мг/кг і

84,5 мг/кг); група № 5 — фенол на рівні 3 ГДК + (NaNO_2 + NaNO_3) на рівні 10 ГДК (відповідно 12,4 мг/кг і 169,0 мг/кг).

У другій серії досліджень експериментальні тварини з питною водою отримували ізолювано хлороформ на рівні 5 ГДК та його комбінацію з різними дозами нітриту та нітрату натрію (1, 5 і 10 ГДК). В експерименті тварини були розподілені таким чином: 6 група — інтактний контроль; 7 група — хлороформ 5 ГДК (0,038 мг/кг); 8 група — нітрат натрію 1 ГДК (16,9 мг/кг) + нітрит натрію 1 ГДК (1,24 мг/кг) + хлороформ 5 ГДК (0,038); 9 група — нітрат + нітрит натрію 5 ГДК (84,5 мг/кг і 6,2 мг/кг) + хлороформ 5 ГДК (0,038); 10 група — нітрат + нітрит натрію 10 ГДК (169,0 мг/кг і 12,4 мг/кг) + хлороформ 5 ГДК (0,038).

У третій серії експерименту тварини отримували перорально у домішках до стандартного раціону 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. Загалом було використано 49 тварин, які розподілялися на 7 груп: 11 група — інтактний контроль; 12 група — контроль NaNO_2 — 4 мг/тв. (3 ГДК); 13 група — контроль NaNO_2 — 20 мг/тв. (16 ГДК); 14 група — контроль тетрациклін — 4 мг/тв.; 15 група — 4 мг/тв. (3 ГДК) NaNO_2 + тетрациклін 4 мг/тв.; 16 група — 10 мг/тв. (8 ГДК) NaNO_2 + тетрациклін 4 мг/тв.; 17 група — 20 мг NaNO_2 (16 ГДК) + тетрациклін 4 мг/тв.

Для оцінки імунотоксичної дії вивчених сполук було обрано оптимальну схему, що забезпе-

чує характеристику різних складових імунної системи [9, 10]. У дослідженнях використано такі методи: визначення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та їхнього якісного складу методом мікроскопії мазків крові; кількості Т- і В-лімфоцитів; реакція фагоцитозу; реакція дегрануляції базофілів (за Шеллі); реакція гальмування розпластування макрофагів; реакція преципітації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) розчином поліетиленгліколю 6000.

У реакціях використовувалися власне гаптени та тканинний антиген. В якості останнього застосовували водно-сольовий екстракт тканини органів щурів.

Обрахунок і аналіз отриманих даних проводили з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень (з визначенням середньоарифметичних величин показників, стандартної похибки, квадратичного відхилення), параметричних методів перевірки статистичних гіпотез (t-критерій Ст'юдента) [11].

Результати та їх обговорення. Дані, отримані за місяць експериментальних досліджень, свідчать, що виразність гіперчутливості негайного типу до тканинних антигенів і гаптенів залежить від дози та якісного складу діючих хімічних сполук у комбінації з нітритом натрію.

Сироватки крові тварин, що підлягали комбінованій дії нітриту і нітрату натрію з фенолом в усіх дозах, вірогідно підсилювали дегрануляцію базо-

фільних гранулоцитів у присутності як тканинного антигену, так і гаптенів. Однак якщо ступінь виразності реакції до тканинного антигену та гаптenu (нітрит, нітрат Na) можна було оцінити як позитивний, то до гаптenu-фенолу — ефект слабопозитивний.

Лише у разі підвищення дози NaNO_2 і NaNO_3 до 10 ГДК (гр. 5) визначалася позитивна реакція ($20,0 \pm 2,31\%$) у тварин цієї групи (табл. 1).

У дослідних тварин, які протягом місяця отримували з питною водою хлороформ у комбінації з нітритом та нітратом натрію, імунологічна реакція I типу (за класифікацією P. Gell та R. Coombs) була менш вираженою. Сироватки крові щурів 8 та 9 груп, що отримували воду з вмістом нітриту і нітрату Na на рівні ГДК та дозу хлороформу відповідно 5 ГДК, викликали дегрануляцію базофілів у присутності тканинного антигену та обох гаптенів. Але ефект можна характеризувати як слабопозитивний (у діапазоні 10-20%).

Підвищення дози нітритів та нітратів Na у комбінації до 10 ГДК (гр. 10) призводить до підвищення рівня аутоантитіл до тканинного антигену та антитіл до хлороформу. Відсоток дегранульованих базофільних гранулоцитів у присутності тканинного антигену становив ($26,29 \pm 3,48\%$), а хлороформу — ($20,0 \pm 2,31\%$). Реакцію можна оцінити як позитивну (табл. 2).

Пероральне введення попередників нітрозамінів (нітрит натрію та тетрациклін) протягом місяця сприяло розвитку гі-

перчутливості негайного типу у тварин усіх дослідних груп. Ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів при використанні тканинного антигену та гаптенів коливався від ($12,57 \pm 1,04\%$) до ($14,86 \pm 0,74\%$), що свідчить про слабопозитивну реакцію (табл. 3).

Таким чином, порівняльний аналіз результатів постановки реакції Шеллі дає можливість констатувати, що виразність аутоенсибілізації таенсибілізації має свої особливості за дії різних сполук і залежить від хімічної структури, дози та ізолюваного чи комбінованого їх впливу.

Найвиразніші аутоенсибілізуючий таенсибілізуючий ефекти спостерігалися за дії нітриту, нітрату Na у комбінації з фенолом, різко позитивна аутоенсибілізація — за ізолюваного впливу фенолу.

Зміни в окремих ланках імунної системи та неспецифічних факторів захисту організму за результатами експериментальних досліджень усіх серій представлено у табл. 4.

Дослідження стану імунної системи тварин, що протягом місяця отримували з водою фенол у дозі, яка відповідає 3 ГДК (2 група), та його комбінацію з нітритом і нітратом натрію у допустимих добових дозах і перевищуючих такі у 5 та 10 разів (3, 4, 5 групи), дало змогу виявити певні ефекти.

Аналіз результатів дозволив встановити еозінопенію та моноцитоз у щурів 4 та 5 груп. Необхідно відзначити, що збільшення кількості моноцитів може відбуватися під впливом

Таблиця 1

Ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів за місяць комбінованої дії фенолу, нітриту та нітрату натрію

Група дослідних тварин	% дегранульованих базофілів (тканинний антиген)	% дегранульованих базофілів (гаптени — нітрити, нітрати)	% дегранульованих базофілів (гаптени — фенол)
3	$29,71 \pm 6,10$	$25,14 \pm 1,44$	$11,43 \pm 2,21$
4	$26,86 \pm 4,92$	$26,86 \pm 2,99$	$17,71 \pm 2,60$
5	$29,14 \pm 3,11$	$20,57 \pm 1,62$	$20,0 \pm 2,31$

Таблиця 2

Ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів за місяць комбінованої дії хлороформу, нітриту та нітрату натрію

Група дослідних тварин	% дегранульованих базофілів (тканинний антиген)	% дегранульованих базофілів (гаптени — нітрити, нітрати)	% дегранульованих базофілів (гаптени — хлороформ)
8	$13,71 \pm 2,45$	$16,57 \pm 2,53$	$14,86 \pm 2,42$
9	$14,29 \pm 1,48$	$13,14 \pm 1,68$	$17,71 \pm 2,60$
10	$26,29 \pm 3,48$	$13,71 \pm 1,92$	$20,0 \pm 2,31$

Примітка до таблиць 1-3: * — від 10% до 20% — реакція слабопозитивна; від 20% до 30% — реакція позитивна; 30% — реакція різкопозитивна.

лімфокінів, тоді вони починають залучатися до специфічних імунних реакцій. Моноцити підвищують імуногенність слабких антигенів, модифікуючи їх під час фагоцитозу. Морфологічний феномен скупчення лімфоцитів навколо моноцита (clustering) корелює з підвищеною продукцією антитіл цими лімфоцитами порівняно з клітинами, не залученими у кластери. Крім того, активовані моноцити викликають неспецифічне руйнування пухлинних клітин (не шляхом фагоцитозу). Цитотоксичність проявляється зміною деяких характеристик пухлинного росту, зокрема підсиленням контактного гальмування клітин, яке зазвичай відсутнє у пухлинах. Щодо еозінопенії, то вона може спостерігатися у разі різних інтоксикацій, що, можливо, і відбувається у даному випадку [12, 13].

У тварин, які отримували у комбінації найвищі дози нітриту і нітрату натрію (10 ГДК), встановлено ще й підвищення активності нейтрофільних гранулоцитів, про що свідчить збільшення відсотка фагоцитів.

Вивчення дії досліджених сполук на окремі ланки імунної системи дозволило встанови-

кількості нейтрофільних гранулоцитів. Вивчення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів показало її пригнічення в усіх дослідних групах ($p < 0,05$).

У щурів 7, 8 і 9 груп було встановлено також зміни у кількісному складі лімфоцитів. Так, у 9 групі спостерігалось збільшення відносної, а у 8 гр. — зниження абсолютної кількості лімфоцитів майже вдвічі порівняно з контролем. Крім того, у тварин 8 групи відзначалося підвищення відсотка Т-лімфоцитів і зниження абсолютного числа В-клітин. Достовірне збільшення відносної кількості Т-лімфоцитів виявлялося і у щурів 7 групи.

Дослідження у крові тварин вмісту циркулюючих імунних комплексів за дії хлороформу з різними дозами нітриту і нітрату натрію не виявило суттєвих відмінностей між показниками в усіх дослідних групах.

Результати дослідження стану імунної системи щурів, які протягом одного місяця зазнавали пероральної ізолюваної та комбінованої дії тетрацикліну у дозі 4 мг та нітриту натрію у дозах 4 мг, 10 мг і 20 мг, свідчать про таке.

У тварин групи 15, що отримували комбіновано нітрит натрію (3 ГДК) та тетрациклін, спостерігалися зміни клітинного складу лімфоцитів периферичної крові, які проявилися лейкоцитопенією, зменшенням абсолютного числа лімфоцитів. Було встановлено пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету, на що вказує зниження абсолютної та відносної кількості Т- і В-лімфоцитів. Крім того, у щурів цієї групи відбувалося зменшення абсолютного числа нейтрофільних гранулоцитів та пригнічення їхньої функціональної активності.

Комбінована дія нітриту натрію у дозі 10 мг (8 ГДК) та тетрацикліну (16 група) викликала у піддослідних щурів розвиток лейкопенії, а також достовірне зменшення абсолютного числа лімфоцитів, відносної та абсолютної кількості Т-клітин, що може свідчити про супресію клітинної ланки імунної системи. Слід також зазначити, що відбувалося пригнічення і гуморальної ланки імунітету, на що вказує зменшення абсолютного числа В-лімфоцитів.

Характеризуючи показники імунного статусу тварин 17 гру-

Таблиця 3
Ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів за місяць комбінованої дії нітриту натрію та тетрацикліну

Група дослідних тварин	% дегранульованих базофілів (тканинний антиген)	% дегранульованих базофілів (гаптен — тетрациклін)	% дегранульованих базофілів (гаптен — нітрит натрію)
15	13,71 ± 0,81	12,57 ± 1,04	13,14 ± 1,14
16	14,86 ± 0,74	13,71 ± 1,19	14,29 ± 0,81
17	13,14 ± 1,14	13,14 ± 0,74	14,86 ± 0,74

ти імунну супресію за В-клітинним типом у щурів 4 та 5 груп та пригнічення Т-ланки імунітету у разі збільшення доз нітриту і нітрату натрію до 10 ГДК. Визначення загального рівня ЦІК не виявило накопичення їх у крові.

При вивченні стану імунологічної реактивності організму дослідних тварин, які протягом місяця отримували з питною водою хлороформ та його комбінацію з нітритом та нітратом натрію, було виявлено такі ефекти.

У тварин 8 групи (нітрит і нітрат натрію на рівні ГДК, хлороформ — 5 ГДК) і 9 гр. (нітрит, нітрат натрію та хлороформ на рівні 5 ГДК) спостерігався розвиток лейкопенії, а у 9 групі — ще й нейтропенії. Причому в останніх відзначалося зменшення відносної та абсолютної

Таблиця 4
Зміни імунологічних та гематологічних показників за місяць комбінованого впливу нітритів з різними хімічними сполуками

Група	Гематологічні показники	Імунологічні показники		
			Гіперчутливість сповільненого типу	ЦІК середнього розміру (%)
4	Е ↓, М ↑	В ↓	-	-
5	Е ↓, М ↑	В ↓, Т ↓, Ф ↑	-	-
8	Л ↓, Лім ↓	Ф ↓, Т ↑	-	-
9	Л ↓, Н ↓, Лім ↑	Ф ↓, В ↓	-	-
10		Ф ↓	-	-
15	Л ↓, Н ↓, Лім ↓	В ↓, Т ↓, Ф ↓	+	-
16	Л ↓, Лім ↓	В ↓, Т ↓	+	-
17	Л ↓, Н ↓, Лім ↓	В ↓, Т ↓, Ф ↓	+	29

Примітка: Е — еритроцити; М — моноцити; Лім — лімфоцити; Л — лейкоцити; Н — нейтрофіли; Ф — фагоцити; ЦІК — циркулюючі імунні комплекси; ↓ — зниження; ↑ — збільшення; "+" — позитивна реакція; "-" — негативна реакція.

пи, які перорально отримували комбінацію нітриту натрію у дозі 20 мг (16 ГДК) і тетрацикліну, слід відзначити, що у щурів на фоні лейкоцитопенії, лімфопенії виявлено імуносупресію за Т- та В-клітинним типом, а також зменшення абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів та пригнічення їхньої функціональної активності.

Дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів у реакції преципітації розчином поліетиленгліколю 6000 показало накопичення їх у сироватці крові лише у тварин 17 групи (комбінована дія тетрацикліну 4 мг) та нітриту натрію 20 мг. Імунні комплекси середнього розміру, які найбільш патогенні, складала 29%. ЦіК цього розміру формуються у зоні деякого надлишку антигену, та час їхньої циркуляції достатньо великий. Формування патогенних імунних комплексів виникає за функціональної недостатності Т-ланки імунітету, що може супроводжуватися дефіцитом Т-хелперів, яке призводить до зменшення синтезу антитіл, а також до зниження протипухлинного захисту. Їх накопичення може відбуватися у разі пригнічення фагоцитарної функції клітин, у результаті чого порушується презентація та елімінація антигенів.

У непрямому макрофагальному тесті було встановлено інгібуючу дію сироваток тварин 15, 16 і 17 груп на функціональну активність макрофагів, зокрема їхню здатність до розпластування. Індекс гальмування був меншим за 0,8, що свідчить про розвиток гіперчутливості сповільненого типу. Отже, маємо припущення, що введення у комбінацію до тетрацикліну різних доз нітриту натрію впливає на одну з функцій лімфоцитів — їхню здатність продукувати розчинні медіатори. Саме від лімфокінів залежить більшість реакцій клітиноопосередкованого імунітету. Останніми роками значно розширились уявлення щодо ролі і функцій системи мононуклеарних фагоцитів, які є важливою "мішенню" для факторів різного походження. Хоча нами було використано непрямий тест, його результати відтворюють характер існуючої в організмі лімфоцитарно-макрофагальної взаємодії. Здатність до розпластування, як перша фаза руху макрофагів, дозволяє судити про можливість використання їхніх функцій. З цієї точки зору одержані дані можна трактувати і як викликане усіма дослідженими комбінаціями

нітриту натрію з тетрацикліном пригнічення клітиноопосередкованих реакцій імунітету.

Треба підкреслити, що комбінований вплив протягом місяця нітриту натрію з іншими дослідженими хімічними сполуками не викликав накопичення циркулюючих імунних комплексів та розвитку гіперчутливості сповільненого типу. Індекс гальмування розпластування макрофагів був більшим за 0,8.

Таким чином, результати проведених досліджень дали змогу визначити деякі відмінності імунологічних ефектів залежно від дози нітриту натрію, а також від різної хімічної структури сполук, які входили до складу діючої суміші.

З усіх досліджених комбінацій найширший спектр змін визначався за впливу нітриту натрію з тетрацикліном. Більш виразний імунотоксичний ефект у даному випадку, вірогідно, пов'язаний з присутністю у молекулі тетрацикліну чотирьох лінійно конденсованих шестичленних кілець, які забезпечують жорсткість конформації, та великою кількістю заміників з високою реактогенною здатністю (CONH_2 — аміногрупа), що дає змогу створювати кон'югати з білком-носієм. Фенол, хоча і має у своїй структурі бензольне кільце, але заміна більш активної аміногрупи на гідроксильну призводить до зменшення спектру ефектів в окремих ланках імунної системи. Хлороформ являє собою ациклічну сполуку. Відсутність жорсткої циклічної структури, яка притаманна тетрацикліну, призводить до зниження стабільності конформації детермінант, а звідси і зменшення імунотоксичного ефекту на ранніх етапах впливу незважаючи на присутність реактогенних атомів хлору.

Висновки

1. На основі експериментальних досліджень визначено, що імунологічні ефекти за комбінованої місячної експозиції нітриту натрію з різними забруднювачами довкілля мають деякі особливості залежно від дози та хімічної структури сполук, які входять до діючої суміші з NaNO_2 .

2. Встановлено, що комбінована дія нітриту, нітрату натрію на рівні 5 ГДК та фенолу на рівні 3 ГДК призводить до еозінопенії, моноцитозу, зменшення кількості В-лімфоцитів та розвитку виразної аутоSENSIBILІЗАЦІЇ і SENSIBILІЗАЦІЇ. Зі збільшенням у комбінації дози нітриту,

нітрату натрію до 10 ГДК спостерігаються ще й імуносупресія Т-ланки імунітету та активація неспецифічних факторів захисту організму.

3. Імунологічна картина, яка розвивається за комбінованої дії нітриту, нітрату натрію на рівні ГДК та хлороформу на рівні 5 ГДК, характеризується розвитком слабкопозитивної SENSIBILІЗАЦІЇ, аутоSENSIBILІЗАЦІЇ. На фоні лейко- та лімфопенії визначається збільшення числа Т-лімфоцитів та зменшення кількості фагоцитуючих нейтрофільних фагоцитів. Збільшення у комбінації дози нітриту, нітрату натрію до 5 ГДК призводить до зменшення числа нейтрофілів, В-лімфоцитів та імуносупресії за Т-клітинним типом.

4. Встановлено, що комбінована дія нітриту натрію та тетрацикліну (попередників ендогенних нітрозамінів) в усіх вивчених дозах викликає найширший спектр змін в імунній системі. Слабкопозитивна SENSIBILІЗАЦІЯ і аутоSENSIBILІЗАЦІЯ спостерігаються на тлі лейкопенії, лімфопенії, нейтропенії. Визначається пригнічення Т- і В-клітинної ланки імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів, а також розвиток гіперчутливості сповільненого типу (IV тип). За найбільшої дози нітриту натрію у комбінації виявляється ще й накопичення циркулюючих імунних комплексів середніх розмірів.

5. Імунотоксичні ефекти хімічних забруднень залежать від їхньої хімічної структури. В умовах комбінованого перорального надходження протягом місяця до організму тварин вивчених ксенобіотиків найширший спектр змін в усіх ланках імунної системи спостерігається за дії попередників ендогенних нітрозамінів (нітриту натрію, тетрацикліну) за рахунок жорсткості конформації, яка зумовлена чотирма лінійно конденсованими шестичленними кільцями та великою кількістю реактогенних аміногруп, присутніх у молекулі тетрацикліну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Van Maanen J.M.S. Environmental exposure to N-nitroso compounds and their precursors / J.M.S. Van Maanen, J.W. Dallings, J.C.S. Kleinjans // European J. Cancer Prevention. — 1996. — V. 5 (Suppl). — P. 29-31.

2. Кондратенко О.Є. Визначення ролі нітратного забруднення питної води і ґрунтів у синтезі N-нітрозамінів і формуванні канцерогенного ризику:

автореф. дис. канд. біол. наук / О.Є. Кондратенко. — К., 2007. — 20 с.

3. Зильфигаров О.С. Канцерогенные N-нитрозамины. Токсические свойства, образование, определение / О.С. Зильфигаров, В.В. Юрченко // Сучасні проблеми токсикології. — 2005. — № 1. — С. 31-35.

4. Григоренко Л.Є. Оцінка імунотоксичних ефектів за комбінованої пероральної дії пріоритетних забруднень водного середовища: дис. канд. біол. наук: 14.02.01 / Л.Є. Григоренко. — К., 2005. — 231 с.

5. Ассесорова Ю.Ю. Предшественники N-нитрозосоединений в питьевой воде и заболеваемость злокачественными новообразованиями органов пищеварения в Ташкенте / Ю.Ю. Ассесорова, Л.А. Пономарева, Г.В. Киреев // Гигиена и санитария. — 2011. — № 1. — С. 39-42.

6. Винарська О.І. Експериментальне вивчення змін в імунній системі за перорального надходження в організм нітриту, нітрату натрію та хлороформу / О.І. Винарська, Л.Є. Григоренко // Довкілля та здоров'я. — 2005. — № 3 (34). — С. 11-15.

7. Комбінований вплив на імунну систему організму низьких доз нітриту, нітрату натрію та фенолу / О.І. Винарська, С.В. Лук'янчук та ін. // Гігієна населених місць. — К., 2006. — Вип. 47. — С. 501-508.

8. Винарська О.І. Імунний статус тварин за умов гострого ізолюваного та комбінованого впливу хлороформу та фенолу / О.І. Винарська, С.В. Лук'янчук, Л.Є. Григоренко та ін. // Гігієна населених місць. — К., 2007. — Вип. 50. — С. 77-83.

9. Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма: метод. рек. / НИИ общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Марзеева. — К., 1988. — 23 с.

10. Методи імуноаналізу в інфекційній і клінічній імунології: навчальний посібник / Ю.Л. Вальянський, В.І. Чернявський, С.Е. Бірюкова та ін. — Харків: Стильиздат, 2011. — 112 с.

11. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1980. — С. 96-110, 142-220.

12. Амброзиус Х. Иммунология: справочник / Х. Амброзиус, М. Андреас, Р. Баэр и др. — К.: Наукова думка, 1981. — 479 с.

13. Иммунология: в 3-х т. — Пер. с англ. / Под ред. У. Пола. — М.: Мир, 1987-1988. — 476 с., ил. Надійшла до редакції 17.07.2012.

SCIENTIFIC PRINCIPLES PSYCHOHYGIENIC DIAGNOSTIC STATE OF HEALTH OF CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUTH

Serheta I.V., Bratkova O.Ju., Mostova O.P., Panchuk O.Yu., Dudarenko O.B.

НАУКОВІ ПРИНЦИПИ ПСИХОГІГІЄНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ ТА МОЛОДІ



**СЕРГЕТА І.В.,
БРАТКОВА О.Ю.,
МОСТОВА О.П.,
ПАНЧУК О.Ю.,
ДУДАРЕНКО О.Б.**

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

УДК 613.86 : 612.821 : 371.7

Ключові слова: діти,
підлітки, молодь,
психогігієнічна діагностика,
стан здоров'я.

Протягом останніх років у теорію та практику профілактичної медицини стрімко увірвалися нові перспективні технології щодо здійснення комплексної оцінки стану здоров'я дітей, підлітків і молоді, провідне місце у структурі яких посідає психогігієнічна діагностика провідних корелят психічного і соматичного здоров'я осіб шкільного, підліткового та юнацького віку [10].

Психогігієнічна діагностика являє собою галузь профілактичної медицини, що вивчає окрему особистість у невід'ємній єдності з показниками морфофункціонального стану її організму та цілі колективи, які включені у систему взаємовідносин з навколишнім середовищем і соціальним оточенням з метою визначення особливостей переходу адаптаційно-компенсаторних реакцій організму у стадію латентних, передпатологічних, преморбідних, донозологічних станів для подальшої розробки адекватних та ефективних заходів психогігієнічної корекції і профілактики, які сприяють збереженню і зміцненню індивідуального та популяційного здоров'я [2, 10].

Отже, визначальними рисами здійснення психогігієнічної діагностики слід вважати ура-ху-

НАУЧНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПСИХОГИГИЕНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ
Сергета И.В., Браткова О.Ю., Мостовая О.П., Панчук А.Е., Дударенко О.Б.

В работе обоснованы научные принципы психогигиенической диагностики состояния здоровья детей, подростков и молодежи, к числу которых следует отнести внедрение комплексного подхода к изучению личностных особенностей, объективизацию и содержательное наполнение применяемых методик, обеспечение надежности и валидности диагностических приемов, а также реализацию системного характера использования диагностических средств.

Ключевые слова: дети, подростки, молодежь,
психогигиеническая диагностика, состояние здоровья.

© Сергета І.В., Браткова О.Ю., Мостова О.П.,
Панчук О.Ю., Дударенко О.Б. СТАТТЯ, 2012.