

УДК 57.083.3:576.385.5:612.014.46

ІМУНОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПРОЛОНГОВАНОГО ВПЛИВУ ПОПЕРЕДНИКІВ ЕНДОГЕННИХ НІТРОЗАМІНІВ

Винарська О.І., Спаська Ю.С., Григоренко Л.Є., Молдавська Н.Б.

ДУ “Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України”, м. Київ

Вступ. На теперішній час ні у кого не викликає сумніву, що хімічні фактори навколишнього середовища відіграють важливу роль в етіології онкологічних захворювань.

До одних з найбільш агресивних в цьому аспекті хімічних речовин відносяться N-нітрозаміни (НА), які можуть призводити до розвитку онкологічної патології

Джерелом викидів НА в довкілля є ті галузі промисловості, які виробляють або використовують в своїх технологічних процесах вторинні аміни або речовини, отримані на їх основі (хімічна, гумова, шкіряна, металургійна і металообробна промисловості) та установки, пов'язані з спалюванням палива.

В той же час виключно важливою особливістю канцерогенних НА виявляється можливість їх утворення з хімічних попередників, які знаходяться в об'єктах оточуючого середовища, у продуктах харчування і навіть в організмі. Попередниками НА є аміни, нітрити та нітрати (як попередники нітритів [1,3,4,5,6,7,11]). Для людини особливо обтяжливою обставиною, з погляду небезпеки дії НА для здоров'я, є легкість їх синтезу в організмі.

Отже, небезпека дії канцерогенних НА на організм обумовлена не лише надходженням їх з довкілля, але й імовірним ендегенним синтезом з попередників. На думку ряду дослідників, така небезпека, можливо, більш значна, ніж у випадку впливу на організм “готових” канцерогенних речовин навколишнього середовища. Вагомими доказами небезпеки ендегенного синтезу НА є дані про розвиток у піддослідних тварин пухлин різних органів після введення їм в організм їхніх попередників [1,3,4,5,12].

На даний час залишаються нез'ясованими процеси ендегенного синтезу на ранніх стадіях введення попередників, з одного боку, а з іншого – реакції організму на якісну зміну шкідливого впливу антропо-

генних чинників, зокрема, на імунну систему, коли на тлі дії загально токсичних сполук, якими є попередники НА, в організмі з'являються ендегенно утворені N-нітрозаміни, кількість яких з часом буде накопичуватися.

Метою роботи було встановлення дозо-часових закономірностей реагування імунної системи за впливу різних доз попередників НА.

Матеріали та методи досліджень. Для проведення експерименту було обрано для перорального введення тваринам такі поширені в навколишньому середовищі сполуки, як нітрит натрію (NaNO_2) та тетрациклін ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$), що застосовуються не лише в лікарській практиці, а і в харчових продуктах як консерванти [5]. У попередніх дослідженнях доведено можливість утворення ендегенних НА з цих речовин

Для здійснення імунологічних дослідів було взято 49 білих аутбредних щурів з початковою масою тіла 180-200 г, розподілених на 7 груп:

- 1 група – інтактні тварини; тварини дослідних груп отримували перорально:
- 2а група – нітрит натрію (НН) у дозі 4 мг/тв., або 20 мг/кг;
- 2б група – нітрит натрію у дозі 20 мг/тв., або 100 мг/кг;
- 3 група – тетрациклін (ТЦ) у дозі 4 мг/тв., або 20 мг/кг;
- 4 група – нітрит натрію у дозі 4 мг/тв. та тетрациклін у дозі 4 мг/тв., або 20 мг/кг НН і 20 мг/кг ТЦ;
- 5 група – нітрит натрію у дозі 10 мг/тв. та тетрациклін у дозі 4 мг/тв., або 50 мг/кг НН і 20 мг/кг ТЦ;
- 6 група – нітрит натрію у дозі 20 мг/тв. та тетрациклін у дозі 4 мг/тв., або 100 мг/кг НН і 20 мг/кг ТЦ.

Вибір доз для проведення експерименту щодо ендегенного синтезу канцеро-

генних НА із їх хімічних попередників базувався на створенні умов, які за даними раніше проведених досліджень [2] приводив до утворення НА в живому організмі, а з іншого боку ураховував реальні рівні цих речовин в оточуючому середовищі, які можуть надходити до організму (нітрит/нітратного забруднення води, особливо колодязної приватних господарств від 3,50 мг/кг до 14,4 мг/кг маси тіла, харчових продуктів, зокрема овочевої продукції, з консервованими продуктами та ковбасними виробами та які спостерігалися на території 11 областей України [4,8,12].

З урахуванням усіх факторів щоденне надходження НН сягає 40-50 мг/кг маси тіла навіть при середньому рівні забруднення.

Враховуючи наведене, в експерименті були використані дози НН на рівні 50 мг/кг (5 група – середня доза), 100 мг/кг – вища середньої (6 група, як завідома діюча в синтезі); 20 мг/кг (4 група – нижча за середню).

Другий компонент – тетрациклін, як носій аміногруп, надавався щоденно з їжею на одному рівні – 20 мг/кг маси тіла (обрано за даними попередніх експериментів) [2,3]. Тварини утримувались на стандартному раціоні в стабільних умовах (температура повітря – 18-20°C, відносна вологість – 50-60%). Експериментальні дози речовин тварини отримували у домішках до стандартного раціону (НН з питною водою, тетрациклін – попередньо розчинений і розмішаний з кашею вівсяної крупи).

Добова допустима доза нітритів складає 0,2 мг на кг маси тіла. Це означає, що людина масою 70 кг може без небезпеки для свого організму споживати нітритів до 15 мг на добу.

Постановка експерименту включала дослідження, які визначали зміни в окремих ланках імунної системи та неспецифічних факторів захисту організму дослідних тварин в динаміці.

Для оцінки стану імунної системи дослідних тварин до початку експерименту, через 1, 3, 6 і 14 місяців хронічної дії нітриту натрію та тетрацикліну здійснювалися імунно-алергологічні тести, а саме: визначення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та їх якісного складу методом мікроскопії мазків крові; визначення кількості природних кілерів, Т- і В-лімфоцитів; реакція фагоцитозу;

реакція дегрануляції базофілів периферичної крові (за Шеллі); реакція гальмування розпластування макрофагів; реакція преципітації циркулюючих імунних комплексів розчином поліетиленгліколю 6000. В реакціях використовувалися як гаптени, так і тканинний антиген [9].

Обрахунок і аналіз отриманих даних проводилися 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) [10].

Результати та їх обговорення. Результати досліджень імунного статусу піддослідних тварин свідчать про достовірне відхилення імунологічних та гематологічних показників у тварин всіх дослідних груп у порівнянні з контролем.

Аналіз динаміки змін показників імунного статусу тварин, які підлягали ізольованій дії нітриту натрію у дозах 4 та 20 мг/тв. протягом 1 та 3 місяців експерименту, дозволив відзначити особливості характеру реагування імунної системи в залежності від дози хімічної сполуки та терміну дії. Так у групі 2 (вплив нітриту натрію у дозі 4 мг/тв.) зміни реєструвалися тільки на кінець 3-го місяця, а саме: лімфопенія, зниження числа N-кілерів та збільшення відсотку нейтрофільних гранулоцитів, у тому числі і сегментно-ядерних нейтрофілів. Тоді як у щурів, які зазнавали впливу нітриту натрію у дозі 20 мг/тв. (3 група), вже через 1 місяць визначався розвиток гіперчутливості негайного типу (ГНТ), а через 3 місяці до аутосенсibiliзації приєдналися ще й лімфопенія, лейкопенія, зниження абсолютного числа Т-, В-клітин, зменшення кількості природних кілерів, а також зростання відсотку нейтрофільних гранулоцитів.

Ізольована дія ТЦ через 3 місяці приводить до зменшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів та підвищення відсотку нейтрофільних гранулоцитів. За пролонгованої дії ТЦ число нейтрофільних гранулоцитів та відносна кількість лімфоцитів приходять до норми.

Дещо інша динаміка імунотоксичних ефектів простежувалась у тварин, які зазнавали комбінованої дії нітриту натрію та тетрацикліну у різних концентраціях (4, 5 та 6 групи) порівняно з тваринами 2 і 3 груп.

Так, співставляючи кількість і характер відхилень, які реєструвалися вже через один місяць в імунній системі тварин, що споживали суміш хімічних сполук можна відзначити більш суттєві зміни ніж за ізольованого впливу лише нітриту натрію або тетрацикліну.

Під час експерименту реєструвався розвиток гіперчутливості сповільненого типу

(ГСТ). Так у в 4, 5 і 6 групах було зафіксовано розвиток сенсibiliзації й аутосенсibiliзації, лімфопенія, супресія клітинної, гуморальної ланок імунітету та зрушення у системі неспецифічних факторів захисту організму.

Визначення ГСТ після 3-х місячного комбінованого перорального впливу ксенобіотиків показало, що сироватки крові тварин 6-ої дослідної групи у присутності антигену викликали зменшення функціональної активності макрофагів – їх здатності до розпластування (табл. 1).

Таблиця 1. Реакція гальмування розпластування макрофагів у щурів через 3-14 місяців впливу нітриту натрію та тетрацикліну.

Група дослідних тварин	Індекс гальмування розпластування макрофагів		
	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 14 місяців
1 група	–	–	–
2-А група	0,90	0,83	х
2-Б група	0,84	0,60	0,84
3 група	0,85	0,83	х
4 група	0,83	0,72	х
5 група	0,81	0,63	0,73
6 група	0,79	0,60	0,68

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

В 5 групі через 6 і 14 місяців та в 6 групі протягом дії всього дослідження у експериментальних тварин індекс гальмування розпластування був нижчим за 0,8, що свідчить про розвиток гіперчутливості сповільненого типу. Дані реакції гальмування розпластування макрофагів на кінець 6-місячного комбінованого впливу хімічних речовин свідчили, що сироватки крові тварин вже чотирьох дослідних груп (2Б, 4, 5 і 6) у присутності антигену *in vitro* викликали зменшення функціональної активності макрофагів порівняно з контролем. Величина індексу гальмування розпластування макрофагів становила у 2-Б групі 0,60; 4 групі 0,72; у 5 – 0,63 і у 6 – 0,60. Ця тенденція збереглася і через 14 місяців для 5 і 6 дослідних груп (відповідно 0,73 та 0,68).

Тобто найвиразніший розвиток реакцій ГСТ спостерігався у тварин, які отримували разом НН у дозі 10 або 20 мг/тв. та ТЦ у дозі 4 мг/тв. При цьому треба підкреслити,

що у групах тварин 2-А і 3, які отримували відповідно НН у дозі 4 мг/тв. і тетрациклін у дозі 4 мг/тв., індекс гальмування розпластування макрофагів був більше 0,8.

Отримані дані вказують на те, що підвищену дегрануляцію базофілів – 12-15,4% у присутності антигенів викликали сироватки тварин 5-ї та 6-ї груп протягом всього терміну експерименту, сироватки тварин 3-ї групи – до 12,6% і 4-ї -до 10,9%, тоді як контрольні – 2,3-4%. При подовженні терміну експозиції до 14 місяців у тварин 2-Б та 3-ї групи було зареєстровано цифри, які майже відповідають фізіологічній нормі (до 10%), а в 5 та 6 групах перевищували цей рівень в 1,3-1,5 рази.

Результати постановки реакції вказують на виникнення у щурів наведених груп слабкопозитивної аутосенсibiliзації та сенсibiliзації як до тетрацикліну, так і до нітриту натрію.

Таблиця 2. Ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів у щурів через 3-14 місяців впливу нітриту натрію та тетрацикліну (%).

Група дослідних тварин, №	Через 3 місяці			Через 6 місяців			Через 14 місяців		
	Тканинний антиген – печінка	Гаптен – тетрациклін	Гаптен – нітрит натрію	Тканинний антиген – печінка	Гаптен – тетрациклін	Гаптен – нітрит натрію	Тканинний антиген – печінка	Гаптен – тетрациклін	Гаптен – нітрит натрію
1	4,00 ±0,87	2,29 ±0,81	2,86 ±0,74	2,86 ±1,14	2,29 ±0,81	2,29 ±0,81	2,86 ±0,74	4,00 ±0,87	4,00 ±0,87
2 -А	8,00 ±0,87	–	6,86 ±0,74	9,14 ±0,74	–	7,43 ±0,57	х	х	х
2-Б	12,00 ±0,87	–	9,71 ±0,81	10,86 ±1,14	–	10,86 ±0,74	12,00 ±0,87	х	10,86 ±0,74
3	10,86 ±1,14	9,14 ±1,14		10,86 ±1,44	6,86 ±0,74	–	х	х	х
4	10,29 ±0,81	10,86 ±1,14	12,57 ±1,04	11,43 ±1,04	11,43 ±1,04	8,57 ±1,04	х	х	х
5	12,00 ±1,23	12,57 ±0,57	13,71 ±0,81	12,00 ±0,87	13,71 ±0,81	12,57 ±0,57	14,29 ±1,48	12,57 ±0,57	14,29 ±0,81
6	14,86 ±0,74	13,14 ±0,74	15,43 ±0,57	14,29 ±0,81	14,86 ±0,74	13,71 ±0,81	14,29 ±0,81	13,14 ±1,14	14,86 ±0,74

Примітки: Від 10 до 20% – реакція слабкопозитивна; від 20 до 30% – реакція позитивна; 30% – реакція різко позитивна.

Простежуючи динаміку продукції антитіл реакінового типу впродовж усього експерименту, встановлено стійку сенсibiliзацію у тварин 4, 5 та 6-ї груп до гаптену – тетрацикліну: вже починаючи з 1-го місяця майже в усіх дослідних групах спостерігався розвиток ГНТ, ступінь виразності якої можна оцінити як слабкопозитивний.

Деяко інша динаміка сенсibiliзуючих ефектів простежувалася вже через 6 місяців проведення експерименту стосовно гаптену – нітриту натрію.

У тварин 4 групи було зареєстровано ступінь дегрануляції базофільних гранулоцитів на рівні (8,57±1,04)%, що можливо обумовлено розвитком толерантності.

Одним з індикаторів стану імунного статусу організму і можливого розвитку аутоімунних процесів є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в крові. Достовірність розбіжностей представлена у табл. 3.

Аналіз рівнів імунних комплексів у циркуляторному руслі дослідних щурів в динаміці всього експерименту свідчить, що за комбінованої дії НН з ТЦ у перший місяць експозиції підвищеної концентрації ЦІК

порівняно з контролем реєструвалися лише в 6 групі, тоді як через 3-14 місяців їх накопичення спостерігалось майже у всіх експериментальних групах щурів і особливо тварин 5-ї і 6-ї групи. Дослідження рівня ЦІК у реакції преципітації розчином поліетиленгліколю 6000 за концентрації ПЕГ 3% показало накопичення їх у сироватці крові тварин 6 групи через 3 місяця (86,71±12,92) проти (58,43±6,68) у 1 групі; через шість місяців відповідно (142,43±10,63) проти (93,57±7,71) та через 14 місяців (215,29±16,95) проти (84,57±2,31) у контролі.

У щурів 6 групи, які отримували у комбінації з тетрацикліном найвищу дозу нітриту натрію протягом 14 місяців спостерігалось зменшення кількості лейкоцитів ((10,06±1,05)×10⁹/л, у контролі – (12,64±1,17)×10⁹/л), абсолютного ((5,89±0,60)×10⁹/л) та відносного ((59,0±1,90)%) числа лімфоцитів. У контролі вони становили відповідно (8,66±0,95)×10⁹/л та (67,86±1,42)%. Також відбувалося пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунної системи, що проявлялося зниженням відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів ((20,29±0,61)% і

$(1,20 \pm 0,13) \times 10^9/\text{л}$ проти контролю відповідно – $(31,57 \pm 0,81)\%$ й $(2,72 \pm 0,28) \times 10^9/\text{л}$) та В-клітин ($(16,14 \pm 0,67)\%$ і $(0,96 \pm 0,12) \times 10^9/\text{л}$ проти $(23,43 \pm 0,78)\%$ і $(2,04 \pm 0,25) \times 10^9/\text{л}$ у інтактних тварин). Зниження відносної кілько-

сті Т-лімфоцитів паралельно зі зниженням В-лімфоцитів і натуральних кілерів свідчить про ослаблення захисних сил організму тварин і розвитку імунодефіциту.

Таблиця 3. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові щурів через 3-14 місяців впливу нітриту натрію та тетрацикліну.

Група дослідних тварин, №	Через 3 місяці		Через 6 місяців		Через 14 місяців	
	Концентрація ЦІК, од. екстинкції		Концентрація ЦІК, од. екстинкції		Концентрація ЦІК, од. екстинкції	
	ПЕГ 3%	ПЕГ 4%	ПЕГ 3%	ПЕГ 4%	ПЕГ 3%	ПЕГ 4%
1	58,43 ±6,68	68,71 ±8,53	93,57 ±7,71	93,86 ±7,89	84,57 ±2,31	88,86 ±5,19
2 -А	74,43 ±7,75	89,29 ±7,55	112,14 ±19,47	112,86 ±17,12	х	х
2-Б	91,14 ±15,47	103,43 ±14,56	120,29 ±25,99	131,00 ±26,01	97,57 ±5,32	84,43 ±7,90
3	46,86 ±5,46	56,43 ±7,13	92,43 ±16,80	98,71 ±12,00	х	х
4	61,57 ±10,54	72,0 ±11,02	114,00 ±15,87	113,86 ±13,22	х	х
5	84,29 ±9,57	99,00 ±8,74	126,29 ±11,59	121,00 ±14,16	125,71 ±9,97	110,57 ±7,73
6	86,71 ±12,92	97,00 ±14,10	142,43 ±10,63	136,00 ±11,12	215,29 ±16,95	150,14 ±9,87

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

Порушення балансу Т- і В-клітинних систем приводить функціонально і структурно до численних розладів. Запас лімфоцитів поступово виснажується, і організм виявляється беззахисним перед різними антропогенними факторами, тобто наростання злоякісних новоутворень випереджає швидкість розмноження реагуючих на нього лімфоїдних клітин.

Тобто зменшилася кількість ефекторних клітин, які здійснюють протипухлинний імунітет. Мали місце і зростання відносної кількості сегментно-ядерних і паличко-ядерних нейтрофілів; одночасно була підвищена абсолютна та відносна фагоцитарна активність. У щурів 5 і 6-ї груп мав місце розвиток еозинофілії, а у тварин 6-ї групи – моноцитопенія. Як відомо, активні моноцити викликають неспецифічні руйнування пухлинних клітин (не шляхом фагоцитозу). Цитотоксичність проявляється у зміні деяких характеристиках пухлинного росту, а саме, у

підсиленні контактного гальмування клітин, яке зазвичай, відсутнє в пухлинах.

Зменшення кількості моноцитів може відігравати певну негативну роль у процесі ендочитозу. Збільшення вмісту паличко-ядерних форм та поява в периферичній крові кількості молодих форм зернистого ряду (мієлоцити, промієлоцити) вказує на так званий зсув в нейтрофільній формулі вліво, що характерно для злоякісних новоутворень. За дії різних доз НН на тлі лімфопенії спостерігається ще зменшення природних кілерів, збільшення відсотка нейтрофілів. Збільшення дози НН до 20 мг викликає ще й лейкопенію. Встановлено, що при подовженні терміну впливу до 14 місяців лімфопенія спостерігається тільки за дії НН у дозі 20 мг.

Зміни в окремих ланках імунної системи та неспецифічних факторів захисту організму за результатами експериментальних досліджень всіх груп тварин представлені в табл. 4.

Таблиця 4. Зміни гематологічних та імунологічних показників експериментальних тварин за комбінованого впливу нітриту натрію та тетрацикліну.

Група дослідних тварин, №	Через 3 місяці		Через 6 місяців		Через 14 місяців	
	Гематологічні показники	Імунологічні показники	Гематологічні показники	Імунологічні показники	Гематологічні показники	Імунологічні показники
1	х	х	х	х	х	х
2 -А	Л↓ ₁ , К↓ ₂ , Лім↓ ₁ , Н↓ ₁	Т↓ ₁ , В↓ ₁ , Ф↓ ₁	Л↓ ₁ , К↓ ₃ , Лім↓ ₁ , Н↓ ₁	Т↓ ₁ , В↓ ₁ , Ф↓ ₁	х	х
2-Б	Л↓ ₂ , К↓ ₂ , М↓ ₁ , Лім↓ ₂ , Н↓ ₁	Т↓ ₂ , В↓ ₂ , Ф↓ ₁	Л↓ ₁ , К↓ ₃ , М↓ ₁ , Лім↓ ₂ , Н↓ ₁	Т↓ ₃ , В↓ ₃ , Ф↓ ₁	Л↓ ₂ , К↓ ₂ , Лім↓ ₁ , Н↓ ₁	Т↓ ₃ , В↓ ₂ , Ф↓ ₁
3	Л↓ ₃ , К↓ ₁ , М↓ ₁ , Лім↓ ₃ , Н↓ ₂	Т↓ ₃ , В↓ ₃ , Ф↓ ₂	Л↓ ₁ , К↓ ₁ , Лім↓ ₂ , Н↓ ₁	Т↓ ₂ , В↓ ₂ , Ф↓ ₁	х	х
4	Л↓ ₃ , К↓ ₂ , М↓ ₁ , Лім↓ ₃ , Н↓ ₂	Т↓ ₃ , В↓ ₃ , Ф↓ ₂	Л↓ ₂ , К↓ ₃ , М↓ ₁ , Лім↓ ₂ , Н↓ ₁	Т↓ ₃ , В↓ ₂ , Ф↓ ₁	х	х
5	Л↓ ₃ , К↓ ₂ , М↓ ₁ , Лім↓ ₃ , Н↓ ₂	Т↓ ₃ , В↓ ₃ , Ф↓ ₂	Л↓ ₁ , К↓ ₃ , М↓ ₁ , Лім↓ ₁ , Н↓ ₁	Т↓ ₂ , В↓ ₂ , Ф↓ ₁	Л↓ ₁ , К↓ ₂ , Лім↓ ₁ , Н↓ ₁	Т↓ ₂ , В↓ ₁ , Ф↓ ₁
6	Л↓ ₃ , К↓ ₂ , М↓ ₁ , Лім↓ ₃ , Н↓ ₂	Т↓ ₃ , В↓ ₃ , Ф↓ ₂	Л↓ ₁ , К↓ ₃ , М↓ ₁ , Лім↓ ₂ , Н↓ ₁	Т↓ ₃ , В↓ ₃ , Ф↓ ₁	Л↓ ₁ , К↓ ₂ , М↓ ₁ , Лім↓ ₁ , Н↑ ₁	Т↓ ₁ , В↓ ₃ , Ф↑ ₁

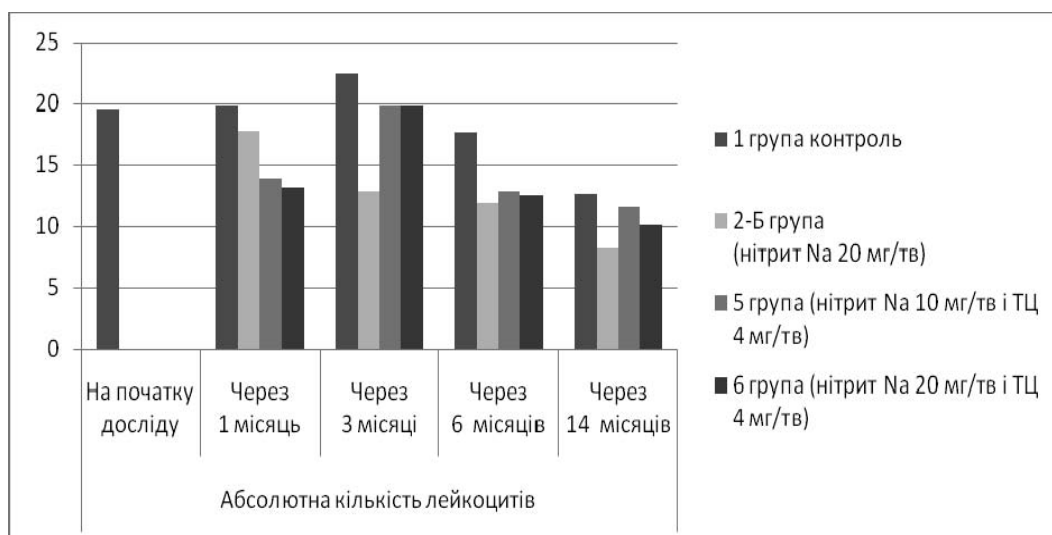
Примітки: Л – лейкоцити, $10^9/\text{л}$; К – природні кілери, %; М – моноцити, %; Лім – лімфоцити, $10^9/\text{л}$; Н – нейтрофіли, %; Т – Т-лімфоцити, $10^9/\text{л}$; В – В-лімфоцити, $10^9/\text{л}$; Ф – фагоцити, $10^9/\text{л}$; ↑ – збільшення до 1,5 рази; ↓ – зниження у порівнянні з контролем: (↓₁ – до 1,5 разів); (↓₂ – до 2 разів); (↓₃ – понад 2 рази) (усі показники упорядковані).

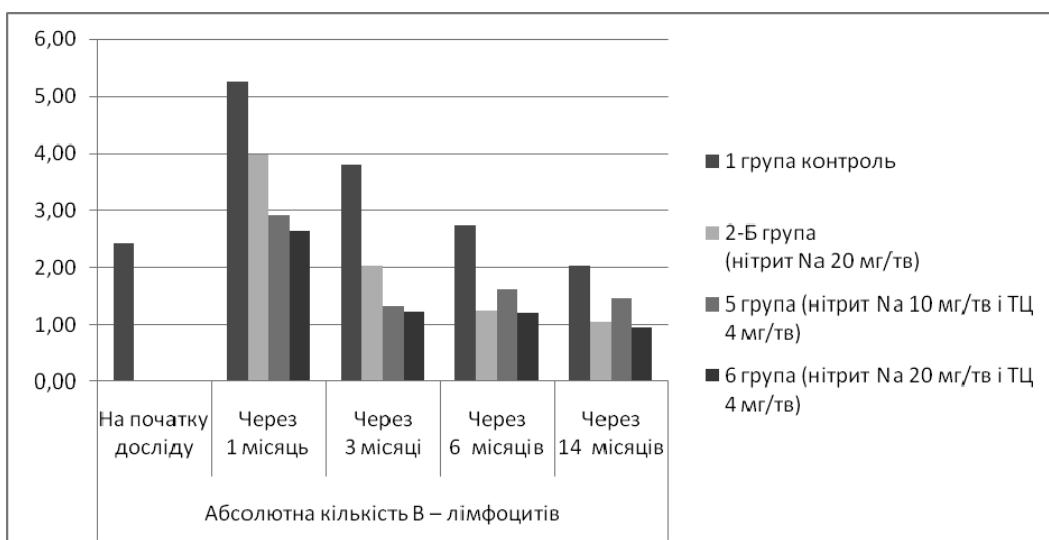
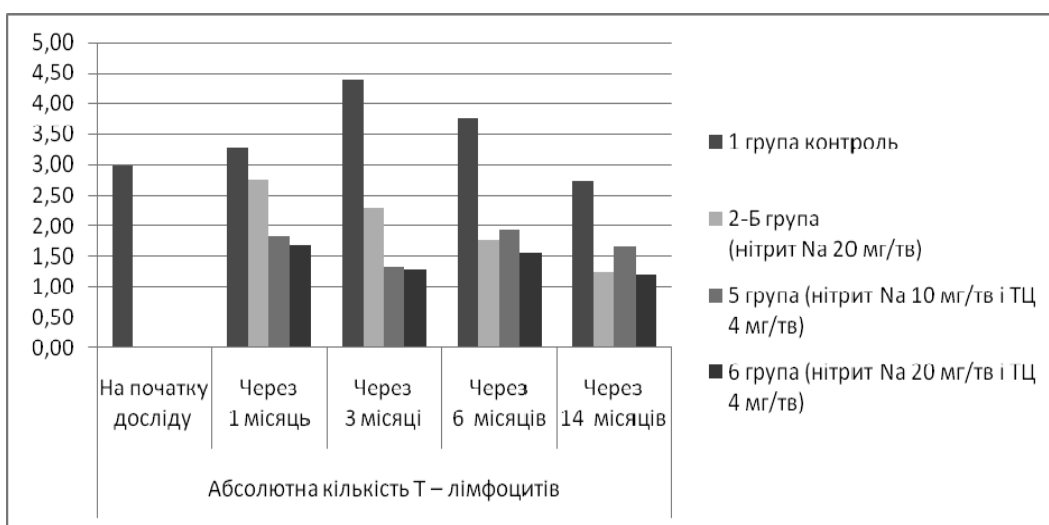
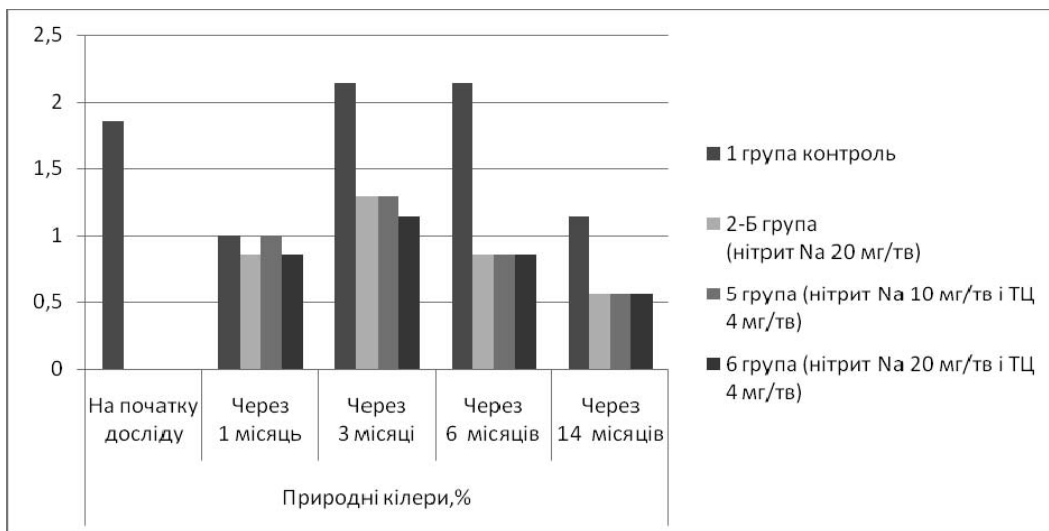
Через 14 місяців після проведення експерименту в групах 2-Б, 5-й та 6-й абсолютна кількість лейкоцитів була нижчою у порівнянні з контролем на початку дослідження в 1,7-2,4 рази; природних кілерів – в 3,3 рази; моноцитів в 1-1,2 рази; лімфоцитів в 1,9-2,8 разів; Т-лімфоцитів – в 1,8-2,5 рази; В-лімфо-

цитів – в 1,7-2,5 рази; фагоцитуючих клітин в 1,1-1,7 разів.

Спектр зрушень за рахунок впливу нітриту натрію та тетрацикліну по окремим гематологічним та імунологічним показникам представлена на діаграмах.

Динаміка впливу ксенобіотиків на кількість окремих клітин крові щурів, відповідальних за імунітет.





Встановлено, що комбінована дія НН та ТЦ (попередників ендogenous нитрозамінів) у всіх вивчених дозах викликає широкий спектр змін в імунній системі. Продовження експозиції протягом 3-14 місяців дії попередників нитрозамінів призводило до більш

широкого спектру зрушень в імунній системі у порівнянні з впливом ксенобіотиків на протязі одного місяця. Результати досліджень показали, що характер і виразність ефектів залежать від дози та часу впливу досліджуваних речовин.

Висновки

На основі експериментальних досліджень встановлені дозо-часові залежності в окремих ланках імунної системи та неспецифічних факторів резистентності за комбінованої дії нітриту натрію та тетрацикліну. При цьому виявлені порушення в системі імунітету були найбільш вираженими у дослідних щурів, які зазнавали комбінованої дії максимальної дози НН (20 мг/тв.) та ТЦ (4 мг/тв.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Ustyugova I. Nitrates/nitrites alter human lymphocyte proliferation and cytokine production / I. Ustyugova, C. Zeman, K. Dhanwada // Arch. Environ. Contam. and Toxicol. 2002. – V.43, – N3. – P. 270-272.
2. Соверткова Л.С. Гігієнічні аспекти попередження синтезу канцерогенних N-нітрозамінів в повітряному середовищі і організмі людини: автореф. дис. канд. біол. наук / Л.С. Соверткова. – К., 1999. – 19 с.
3. Кондратенко О.Є. Визначення ролі нітратного забруднення питної води і ґрунтів в синтезі N-нітрозамінів і формуванні канцерогенного ризику : автореф. дис...канд. біол. наук / О.Є.Кондратенко. – К., 2007. – 20 с.
4. Ассесорова Ю.Ю. Предшественники N-нитрозосоединений в питьевой воде и заболеваемость злокачественными новообразованиями органов пищеворения в Ташкенте / Ю.Ю. Ассесорова, Л.А. Пономарева, Г.В. Киреев // Гиг. и сан. 2011. – №1. – С.39-42.
5. Черниченко І.О. Експериментальне вивчення кількісних параметрів синтезу канцерогенних N-нітрозамінів із їх хімічних попередників / І.О.Черниченко, Л.С. Соверткова, Н.В. Баленко та ін. // Гіг. насел. місць: зб. наук. праць. – Київ, 2005. – Вип.45. – С.169-174.
6. Державні гігієнічні правила і норми "Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах". Затверджені Міністерством охорони здоров'я України наказом від 13.05.2013 №368.
7. Скринник М.І. Вплив нітратів на організм людини Централізована лабораторія експертизи продуктів харчування Одеської облСЕС, 2012.
8. Соверткова Л.С. До питання фонового рівня вмісту канцерогенних сполук у продуктах харчування рослинного походження / Л.С. Соверткова, І.О. Черниченко, В.Ф. Бабій та ін. // Гігієна населених місць: зб. наук. праць. – Київ, 2004. – Вип.44. – С.158-167.
9. Валянський Ю.Л, Методи імунноаналізу в інфекційній і клінічній імунології. Навчальний посібник. / Ю.Л, Валянський, В.І. Чернявський, С.Е. Бірюкова та ін. – Харків: Стиль издат, 2011. – 112 с.
10. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. – Киев, 2006. – 558 с.
11. Смоляр В.І. Сучасні аспекти харчового канцерогенезу, наук.-практ. журн. Проблеми харчування, 2010. – №1/2.
12. Смоляр В.І. Нітрати, нітрити та нітрозоаміни у харчових продуктах і раціонах / В.І. Смоляр, О.І. Циганенко, Г.І. Петрашенко. // Інститут екогігієни і токсикології імені Л.І. Медведя, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна, наук.-практ. журн. Проблеми харчування, 2007. – №3.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ЭНДОГЕННЫХ НИТРОЗАМИНОВ

Винарская Е.И., Спаская Ю.С., Григоренко Л.Е., Молдавская Н.Б.

В работе представлены данные реагирования иммунной системы на изолированное и комбинированное действие нитрита натрия и тетрациклина в течение продолжительного времени.

Целью работы было установить дозо-временные закономерности синтеза эндогенных нитрозаминов в результате влияния различных доз их предшественников и выяснить особенности реагирования иммунной системы на их действие.

Материалы и методы исследования. В работе были использованы следующие методы: определение содержания лейкоцитов в периферической крови и их качественного состава методом микроскопии мазков крови, определение количества Т- и В-лимфоцитов; реакция фагоцитоза; реакция дегрануляции базофилов периферической крови (по Шелли); реакция торможения распластывания макрофагов; реакция преципитации циркулирующих иммунных комплексов раствором полиэтиленгликоля 6000.

Для постановки тестов в качестве доноров сывороток крови (комплемента), эритроцитов, макрофагов, базофильных гранулоцитов были использованы мыши, морские свинки, кролики и бараны. Расчёт и анализ полученных данных проводились с использованием общепринятых методов статистической обработки результатов медико-биологических исследований.

Результаты и их обсуждение. Определены особенности иммунологических эффектов в зависимости от дозы и времени действия ксенобиотиков.

Полученные данные свидетельствуют о наличии особенностей реагирования иммунной системы на изолированное и комбинированное действие изученных соединений. Установлено, что комбинированное действие нитрита натрия и тетрациклина (предшественников эндогенных нитрозаминов) во всех изученных дозах вызывает широкий спектр изменений в иммунной системе.

Продление экспозиции в течение 3-14 месяцев действия предшественников нитрозаминов приводило к более широкому спектру сдвигов в иммунной системе по сравнению с влиянием ксенобиотиков на протяжении одного месяца. При этом выявленные нарушения в системе иммунитета были наиболее выраженными у опытных крыс, подвергавшихся комбинированному действию максимальной дозы нитрата натрия (20 мг/жив.) и тетрациклина (4 мг/жив.).

Слабопозитивная сенсibilизация и аутосенсibilизация, накопление циркулирующих иммунных комплексов средних размеров наблюдаются на фоне лейкопении, лимфопении, угнетения Т- и В-клеточного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов, а также развития гиперчувствительности замедленного типа.

IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF PROLONGED ACTION OF ENDOGENOUS PREDECESSOR NITROSAMINES

Ye.I. Vinarskaia, Yu.S. Spasskaia, L.Ye. Grigorenko, N.B. Moldovskaia

This article presents the immune response to the isolated and combined effects of sodium nitrite and tetracycline in a long time.

The goal was to establish a dose-temporal regularities of synthesis of endogenous nitrosamines due to the impact of different doses of their predecessors, and clarify the features of the immune system to respond to their actions.

Research methods. We used the following methods: determination of leukocytes in peripheral blood and their quality by microscopy of blood smears, determining the number of T- and B-lymphocytes, phagocytosis reaction, reaction basophil degranulation of peripheral blood (Shelley), macrophage spreading inhibition test, reaction precipitation of circulating immune complexes with a solution of polyethylene glycol 6000.

To test performance as the donors of blood serum (complement), red blood cells, macrophages, granulocytes were used basophilic mice, guinea pigs, rabbits and sheep.

The calculation and analysis of the data were performed using standard methods of statistical analysis of the results of biomedical research. Results. The features of the immunological effects depending on the dose and duration of xenobiotics.

These data indicate the presence of features of immune response to the isolated and combined effects of the studied compounds. Found that the combined effect of sodium nitrite and tetracycline (precursor of endogenous nitrosamines) in all studied doses, causes a wide range of changes in the immune system. Extension of exposure for 3-14 months of the precursors of nitrosamines resulted in a wider range of changes in the immune system, compared with the influence of xenobiotics in one month.

In this case, the violations in the immune system were most pronounced in the experimental rats exposed to the combined action of the maximum dose of sodium nitrite (20 mg/rat) and tetracycline (4 mg/rat). Slabopozitivnaya sensitization and autoserotherapy accumulation of circulating immune complexes medium size observed against the background of leukopenia, lymphopenia, suppression of T- and B-cell immunity, phagocytic activity of neutrophils, and the development of delayed-type hypersensitivity.

Куратор розділу – д. мед. наук Бердник О.В.