

8. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. — Sydney : Academic Press Inc., 1998.

9. Role of Nitric Oxide in the Enhancement of Pentylentetrazole-Induced Seizures Caused by *Shigella dysenteriae* / J. Balter-Seri, Y. Yuhas,

A. Weizman [et al.] // Infection and immunity. — 1999. — Vol. 67, N 12. — P. 6364–6368.

10. The neuronal excitability time-dependently changes after lipopolysaccharide administration in mice: possible role of cyclooxygenase-2 induction / E. S. Akarsu, S. Ozdayi, E. Al-

gan, F. Ulupinar // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 71, N 2–3. — P. 181–187.

11. The role of nitric oxide in the inhibitory effect of ghrelin against penicillin-induced epileptiform activity in rat / A. Aslan, M. Yildirim, M. Ayyildiz [et al.] // Neuropeptides. — 2009. — Vol. 43, N 4. — P. 295–302.

УДК 612.821.7+616.853

В. В. Десятський

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНІЗМАХ ЗДІЙСНЕННЯ ГАЛЬМІВНОГО ВПЛИВУ БАКТЕРІАЛЬНОГО ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ НА ВОГНИЩА ЕПІЛЕПТОГЕННОГО ЗБУДЖЕННЯ

У гострих дослідах на щурах-самцях лінії Вістар встановлено, що протисудомний ефект, який викликає бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС) (0,1 мг/кг, в/чер) через 12–14 год від моменту його застосування, усувається під впливом використання блокатора синтази оксиду азоту L-NAME дозою 50,0 мг/кг, в/чер. Водночас застосування L-аргініну (500,0 мг/кг, в/чер) посилювало протисудомну дію ЛПС. Указані ефекти спостерігалися щодо вогнищ епілептогенезу, викликаних за допомогою введення в структуру вентрального гіпокампа різних епілептогенів (бензилпеніцилін, каїнова кислота, бікукулін і стрихнін).

Ключові слова: бактеріальний ліпополісахарид, оксид азоту, каїнова кислота, пеніцилін, стрихнін, бікукулін.

UDC 612.821.7+616.853

V. V. Desyatsky

NITROGEN OXIDE ROLE IN THE MECHANISMS OF BACTERIAL LYPOPOLYSACCHARIDE INDUCED INHIBITION OF FOCAL EPILEPTOGENESIS

In acute experiments on Wistar male rats it was established that bacterial lipopolysaccharide (LPS) (0.1 mg/kg, i. p.) — induced antiseizure effects, which are observed on focal forms of epileptic activity in 12–14 h from the moment of LPS administration, was blocked by NO-synthase inhibition via L-NAME administration (50.0 mg/kg, i. p.). L-arginine (500.0 mg/kg, i. p.) caused the enhancement of antiepileptic action of LPS. Mentioned effects were observed on focal model of epilepsy, which was induced via different epileptogens (benzylpenicillin, kainic acid, bicuculline, strychnine) administration into ventral hippocampal structures.

Key words: bacterial lipopolysaccharide, nitrogen oxide, kainic acid, penicillin, strychnine, bicuculline.

УДК 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

О. А. Наконечна, канд. мед. наук, доц.

ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

Харківський національний медичний університет

Вступ

Група простих поліефірів (ППЕ) на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу і пропіленгліколів (ГлПГ), пентолу і пропіленгліколів (ПнПГ) набула широкого використання у різних галузях народного господарства як цільові продукти і основні компоненти для отримання багатьох хімічних сполук, а також у практичній та експериментальній медицині як кріопротектори та пролонгатори лікарських препаратів [1]. Це потребує глибокого та всебічного вивчення механізмів дії цих ксенобіотиків на організм людини та тварин.

Однією із функцій імунної системи є захист від екзогенних речовин, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації [2; 3]. При цьому відповідь відбувається за участю клітинних і гуморальних механізмів неспецифічного та й специфічного захисту [3]. Результати попередніх досліджень, присвячених вивченню механізмів біологічної дії ППЕ, свідчили про порушення неспецифічної резистентності організму, що підтверджувалося змінами у формулі крові, зниженням вмісту клітин-кілерів, розладами фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів [4]. Тому становить інтерес визначення впливу цих речовин

на іншу ланку імунної системи, а саме специфічної резистентності організму теплокровних тварин. Актуальність проведення досліджень з цього питання обумовлена також відсутністю інформації в науковій літературі.

Метою дослідження було вивчення за умов тривалого впливу простих поліефірів у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ стану імунної біологічної реактивності організму теплокровних тварин за вмістом Т-і В-лімфоцитів, нейтрофілів у плазмі крові та станом реакцій лізису й агрегації лейкоцитів, ушкодження базofilів при внутрішньошкірній сенсibiliзації.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент виконано на 90 щурах-самцях популяції Вістар масою 180–220 г та 54 морських свинках, які знаходились у стандартних загальноприйнятих умовах віварію. У роботі використані хімічні зразки ППЕ з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Щурам протягом 30 діб одноразово внутрішньошлунково натщесерце зондом вводили водні розчини: ППЕ на основі ПГ з молекулярною масою 192, 540, 1120, 2106 (ПГ-192, ПГ-540, ПГ-1120, ПГ-2106); ППЕ на основі Гл і ПГ з молекулярною масою 498, 1136 (ГлПГ-498, ГлПГ-1136); ППЕ на основі Пн і ПГ з молекулярною масою 700, 790 (ПнПГ-700, ПнПГ-790). Розрахунок необхідної для введення кількості речовин проводили, виходячи з даних про параметри їхньої токсичності. Для вивчення стану показників специфічної резистентності в організмі щурів використовували дози 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀, які відповідно становили: для ПГ-1120 — 0,48 та 0,048 г/кг; ПГ-2106 — 0,145 та 0,0145 г/кг; ПГ-192 — 0,304 та 0,0304 г/кг; ПГ-540 — 0,18 та 0,018 г/кг; ГлПГ-498 — 2,1 та 0,21 г/кг; ГлПГ-1136 — 0,15 та 0,015 г/кг; ПнПГ-700 — 0,15 г/кг; ПнПГ-790 — 1,7 та 0,17 г/кг маси тварин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. У контрольній та експериментальних групах було по 10 тварин. При виконанні роботи дотримувалися основних вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

Вміст лімфоцитів визначали загальноприйнятим гематологічним методом; активно фагоцитуючих нейтрофілів — згідно з методичними рекомендаціями [5]; Т- і В-лімфоцитів — методом розеткоутворення, що базується на взаємодії їх мембранних рецепторів з індикаторними клітинами —

еритроцитами барана відповідно в реакціях Е-РУК та ЕАС-РУК [5; 6]. При виборі імунологічних та алергологічних методів дотримувалися рекомендацій ВООЗ [7] і МОЗ України щодо вивчення імунотоксичної дії хімічних сполук [5]. Алергенні властивості вивчали на морських свинках відповідно до методичних вказівок із використанням етапної схеми [5; 8]. На першому етапі визначали можливість проявів сенсibilізуючої дії ксенобіотиків шляхом проведення внутрішньошкірних проб, на другому — реакції специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ), специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ), специфічного ушкодження базофілів (РСПБ) згідно з методичними рекомендаціями [5]. Аналіз отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень, параметричних ме-

тодів перевірки гіпотез із використанням t-критерію Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [9].

Результати дослідження та їх обговорення

На 30-ту добу дії ППЕ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ спостерігалось вірогідне зниження вмісту Т- та В-лімфоцитів плазми крові порівняно з контролем (табл. 1). Так, прості поліефіри на основі ПГ у середньому знижували вміст лімфоцитів відповідно на 23 і 21 %, Т-лімфоцитів — на 45 і 42 %, В-лімфоцитів — на 31 і 28 %, активно фагоцитуючих нейтрофілів — на 29 і 23 %. Найбільш токсичними були ПГ-540 і ПГ-2106, особливо у 1/10 ДЛ₅₀. Для ППЕ на основі Гл і ПГ спостерігалась така ж динаміка, і при цьому най-більш виразну дію виявив ГлПГ-1136 у дозі 1/10 ДЛ₅₀. Слід відзначити, що вплив ППЕ на основі Пн і ПГ на гемато-

Таблиця 1

Вміст лімфоцитів і активно фагоцитуючих нейтрофілів у плазмі крові щурів за умов дії простих поліефірів, $\times 10^9/\text{л}$, $M \pm m$, $n=10$

Речовина	Доза, ДЛ ₅₀	Лімфоцити	Т-лімфоцити	В-лімфоцити	Активно фагоцитуючі нейтрофіли
Контроль		12,52±0,94	2,53±0,34	4,38±0,37	3,95±0,29
<i>Прості поліефіри на основі пропіленгліколів</i>					
ПГ-192	1/10	9,71±0,64*	1,48±0,18*	3,05±0,32*	2,95±0,34*
	1/100	9,80±0,20*	1,51±0,19*	3,17±0,29*	3,05±0,37*
ПГ-540	1/10	10,14±0,44*	1,36±0,17*	2,91±0,27*	2,85±0,30*
	1/100	10,52±0,11*	1,42±0,26*	3,05±0,29*	3,02±0,26*
ПГ-1120	1/10	9,83±0,37*	1,47±0,19*	3,06±0,25*	2,80±0,31*
	1/100	10,14±0,27*	1,53±0,15*	3,21±0,33*	3,12±0,30*
ПГ-2106	1/10	9,04±0,61*	1,21±0,16*	3,01±0,32*	2,55±0,70*
	1/100	9,12±0,27*	1,34±0,17*	3,15±0,26*	2,87±0,31*
<i>Прості поліефіри на основі гліцеролу та пропіленгліколів</i>					
ГлПГ-498	1/10	9,73±0,94*	1,61±0,17*	2,97±0,29*	2,95±0,32*
	1/100	10,02±0,67*	1,74±0,16*	3,19±0,28*	3,08±0,31*
ГлПГ-1136	1/10	9,04±1,08*	1,28±0,11*	2,98±0,31*	2,65±0,29*
	1/100	9,22±0,86*	1,32±0,25*	3,04±0,26*	2,72±0,25*
<i>Прості поліефіри на основі пентолу та пропіленгліколів</i>					
ПнПГ-700	1/10	9,98±0,79*	1,64±0,18*	3,17±0,30*	3,00±0,28*
	1/100	10,10±0,78*	1,83±0,19*	3,81±0,34*	3,19±0,23*
ПнПГ-790	1/10	10,80±0,48*	1,60±0,17*	3,48±0,32*	2,95±0,30*
	1/100	10,86±0,74	1,79±0,17*	3,67±0,28*	3,15±0,27*

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$ відносно контролю.

Стан специфічних реакцій лізису, агломерації лейкоцитів та ушкодження базофілів у організмі морських свинок за умов внутрішньошкірної сенсibiлізації при дії простих поліефірів, $M \pm m$, $n=6$

Речовина	Доза, ДЛ ₅₀	Показник, %		
		РСЛЛ	РСАЛ	РСПБ
Контроль		8,9±0,7	11,6±1,4	8,90±0,76
<i>Прості поліефіри на основі пропіленгліколів</i>				
ПГ-192	1/10	21,5±2,4*	16,8±2,0*	19,4±2,0*
	1/100	14,2±1,6*	15,0±1,2*	17,6±1,7*
ПГ-540	1/10	23,8±2,9*	18,6±2,1*	22,1±2,4*
	1/100	17,5±1,6*	17,8±1,4*	19,8±1,9*
ПГ-1120	1/10	21,6±2,4*	16,3±1,8*	17,5±1,8*
	1/100	14,1±1,5*	14,2±1,4*	15,7±1,4*
ПГ-2106	1/10	24,1±3,0*	28,2±2,4*	29,4±3,2*
	1/100	18,2±1,5*	25,1±2,7*	28,7±2,7*
<i>Прості поліефіри на основі гліцеролу та пропіленгліколів</i>				
ГлПГ-498	1/10	14,5±2,3*	12,7±2,1	10,6±1,2
	1/100	12,4±1,0*	12,0±1,8	9,4±1,0
ГлПГ-1136	1/10	11,3±1,1*	13,3±1,2	12,1±1,4*
	1/100	10,40±1,59	12,2±1,3	10,6±1,2
<i>Прості поліефіри на основі пентолу та пропіленгліколів</i>				
ПнПГ-700	1/10	28,5±3,4*	13,0±1,6	9,8±1,3
	1/100	20,1±1,9*	12,4±1,5	9,0±1,2
ПнПГ-790	1/10	11,0±1,7	11,5±1,2	10,1±1,3
	1/100	10,3±1,2	10,5±1,8	9,4±0,9

логічні та імунологічні показники плазми крові щурів був менш вираженим, але статистично вірогідним порівняно з контролем.

Лімфоцити є центральними клітинами імунної системи, їх діяльність пов'язана з імунним наглядом, забезпеченням морфологічної цілісності організму за рахунок морфогенетичної активності. Т-лімфоцити, як відомо, забезпечують формування клітинного імунітету, а з В-лімфоцитами пов'язана гуморальна імунна відповідь [3; 10]. Виявлений негативний вплив досліджуваних ППЕ на вміст цих клітин може бути суттєвою причиною порушення вищезазначених функцій.

На 30-ту добу дії ППЕ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ позитивних проявів при внутрішньошкірному тестуванні морських свинок *in vivo* не виявлено. Але при цьому імунологічні показники *in vitro* — РСПБ, РСЛЛ і РСАЛ — були позитивними. Найбільш токсичну дію виявили ППЕ на основі пропіленгліколів (табл. 2).

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють стверджувати, що прості поліефіри у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ за умов тривалої дії суттєво впливають на стан імунної системи організму теплокровних тварин, а саме: викликають зміну показників специфічної резистентності. Наслідком цього може бути розвиток вторинного імунодефіциту, зниження антиінфекційного та протипухлинного імунітету, формування алергійних й аутоімунних реакцій, а також патологій.

Висновки

1. Тривалий вплив простих поліефірів на організм щурів супроводжується порушенням клітинної та гуморальної ланки набутого імунітету, що підтверджується зменшенням кількості Т- і В-лімфоцитів, активно фагоцитуючих нейтрофілів.

2. Досліджувана група речовин при внутрішньошкірно-

му тестуванні морських свинок не виявляє алергенних властивостей. *In vitro* реакції специфічного лізису, агломерації лейкоцитів та ушкодження базофілів є позитивними.

3. Найбільш виражену імунотоксичну дію виявляє група простих поліефірів на основі пропіленгліколів (ПГ-2106, ПГ-540 і ПГ-1120), гліцеролу та пропіленгліколів (ГлПГ-1136) у дозі 1/10 ДЛ₅₀; найменш — прості поліефіри на основі пентолу та пропіленгліколів (ПнПГ-790, ПнПГ-700).

4. Зазначений характер змін стану імунної системи організму експериментальних тварин дозволяє стверджувати про імунотоксичну дію та розвиток дисрегуляторних ефектів простих поліефірів.

5. Урахування механізмів імунотоксичної дії простих поліефірів є вельми необхідним при виборі засобів профілактики та лікування інтоксикацій в осіб, які контактують із цими речови-

нами в умовах виробництва і доквілля, та розробці методів ранньої діагностики і профілактики професійно й екологічно обумовлених патологій.

Імунна стрес-реакція, головним чином, регулюється ендокринною системою, вивчення стану якої стало предметом наступного блоку досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Torchilin V. P. Immunoliposomes and PEGylated immunoliposomes: possible use for targeted delivery of imaging agents / V. P. Torchilin // Immunomethods. — 1994. — Vol. 4, N 3. — P. 244–258.
2. Вінарська О. І. Імунотоксичні ефекти за умов підгострого комбінованого впливу пріоритетних забруднень водного середовища / О. І. Вінарська, С. В. Лук'янчук, Н. А. Ніконова [та ін.] // Доквілля та здоров'я. — 2007. — № 4 (43). — С. 3–7.
3. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. — Вінниця : Нова книга, 2006. — 528 с.
4. Наконечна О. А. Гематологічні та біохімічні показники інтоксикації у щурів за умов дії простих поліефірів / О. А. Наконечна, С. О. Сте-

ценко // Медицина сегодня и завтра. — 2008. — № 3. — С. 23–27.

5. Дослідження імуноотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: метод. рекомендації / Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя. МОЗ України; розроб. М. Г. Проданчук, П. Г. Жмінько [та ін.] // Збірник нормативних документів з охорони здоров'я. — К., 2003. — № 8 (31). — С. 149–168.

6. Оцінка впливу факторів оточуючої середовища на імунологічну реактивність організму: метод. рекомендації / НІІІ общої і коммуніальної гігієни ім. А. Н. Марзеева. — К., 1988. — 23 с.

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

8. Сіренко О. В. Експериментальне вивчення алергенних властивостей і

впливу на імунобіологічну реактивність синтезованих на основі гліколів ксенобіотиків / О. В. Сіренко, С. В. Павличева, М. А. Ващук // Лабораторна діагностика. — 2005. — № 1. — С. 45–47.

9. Лакін Г. Ф. Біометрія / Г. Ф. Лакін. — М.: Высш. школа, 1990. — 154 с.

10. Чиркин В. В. Вторичные иммунодефициты / В. В. Чиркин, В. Ф. Семенов, В. И. Карандашов. — М.: Медицина, 1999. — 248 с.

УДК 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

О. А. Наконечна

ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

Вивчено вплив простих поліефірів на стан специфічної резистентності в організмі експериментальних тварин. Спостерігається зменшення кількості Т- та В-лімфоцитів, активно фагоцитуючих нейтрофілів у крові щурів. Досліджувана група ксенобіотиків при внутрішньошкірному тестуванні морських свинок не виявляє алергенних властивостей. *In vitro* РСРБ, РСЛЛ, РСАЛ є позитивними. Пригнічення функцій імунної системи експериментальних тварин підтверджують імуноотоксичну дію простих поліефірів.

Ключові слова: прості поліефіри, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, активно фагоцитуючі нейтрофіли.

UDC 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

O. A. Nakonechna

INFLUENCE OF POLYETHERS ON HAEMATOLOGIC AND IMMUNOLOGIC INDICES IN BLOOD PLASMA OF WARM-BLOODED ANIMALS

The article showed the experimental data of specific experimental animals organism resistance state under conditions of polyethers peroral action. The result reports decrease in T- and B-lymphocytes, active neutrophils in rat's blood. The examined group of xenobiotics does not reveal allergic properties in the ginea-pigs subcutaneous testing. *In vitro* RSLB, RSL, RSD are positive. Experimental animals' immune system functions inhibition confirms immunotoxic action of polyethers.

Key words: polyethers, T-lymphocytes, B-lymphocytes, active phagocytic neutrophils.

УДК 616.24-056,3-084,3

М. С. Рєгєда, акад. АН вищої школи України, УАН, д-р мед. наук, проф.,

В. Й. Кресюн, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф.,

С. Б. Добрянський

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ТИМУСІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Одеський національний медичний університет

Вступ

Проблема діагностики, лікування та патогенезу екзогенного алергічного альвеоліту (ЕАА) за останні роки набула особливої актуальності та важливого соціально-економічного значення. Це захворювання може перебігати під маскою багатьох хвороб бронхолегеневого апарату (туберкульозу, бронхіту, бронхіальної астми, грипу, саркоїдозу легень),

тому виникають різноманітні складнощі в процесі верифікації діагнозу [4; 5]. Сьогодні уже відомі етіологічні чинники ЕАА, проте не повністю з'ясовані механізми його розвитку, зокрема роль і значення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантної системи (АОС) у патогенезі цього захворювання. Не вивченим залишається питання, яке стосується впливу тіотриазоліну на вміст у тимусі

дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) й активність ферментів АОС — супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ) за умов формування експериментального алергічного альвеоліту (АА). Саме це стало метою нашого дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 42 морських свинках-самцях