

УДК 612.112.94:616.233-002 (001.891.53)

# СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ ТА РОЗМІРУ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ, ПИЛОВОМУ ТА ТОКСИКО-ПИЛОВОМУ БРОНХІТІ У ЩУРІВ

**Крушевський В. Д.<sup>1</sup>, Стежка В.А.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Український НДІ промислової медицини, м. Кривий Ріг<sup>2</sup>ДУ «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ

В динаміці інгаляційного моделювання токсичного ( $\text{NO}_x$ ;  $\text{SO}_2$ ), пилового (грубодисперсний  $\text{SiO}_2$ ; аморфний гідрофобний  $\text{SiO}_2$ ) та токсико-пилового (аморфний гідрофобний  $\text{SiO}_2 + \text{NO}_x$ ; аморфний гідрофобний  $\text{SiO}_2 + \text{SO}_2$ ) хронічного бронхіту у 350 щурів проведено порівняльне дослідження особливостей накопичення в сироватці крові та розмірів циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Встановлено, що для патогенезу цих експериментально відтворених патологічних станів у стадії хронізації характерно утворення та накопичення в сироватці крові найбільш патогенних середньомолекулярних ЦІК.

**Ключові слова:** токсичний, пиловий, токсико-пиловий хронічний бронхіт, циркулюючі імунні комплекси, щури

## Вступ

Хронічні неспецифічні захворювання легень, у тому числі і хронічний бронхіт токсико-пилової етіології, в теперішній час займають одне з провідних місць серед професійних захворювань, які характеризуються стійкою втратою працездатності, раною інвалідизацією та високою смертністю серед дорослого працюючого населення [1,2].

У виробничому середовищі та в довіллі найбільш розповсюдженими бронхітогенними агентами є подразнюючі гази та пилові аерозолі: сірчистий ангідрид, оксиди азоту та діоксид кремнію різної дисперсності. В молекулярному механізмі їхньої пошкоджуючої дії на тканину легень виділяють три послідовні провідні ланки: індукція оксидативного стресу → включення сигнальних шляхів за принципом «прямий-зворотний» зв'язок у біологічну відповідь організму на екзогенний вплив → запальний процес після експресії прозапальних генів [3]. Вирозність маніфестації кожної із зазначених ланок в патогенезі хронічного бронхіту в значній мірі залежить від фізико-хімічних властивостей цих поллютантів. Для пилових аерозолів особливо важливіми, окрім їхньої хімічної природи, є гетерогенність за розмірами пилових частинок і здатність дрібнодисперсної складової до проникнення у внутрішнє середовище організму та транслокації до інших органів-мішеней, поверхневий заряд, форма, площа, можливість пасивного перенесення сорбованих на

поверхні інших токсичних речовин з навколишнього середовища [4].

В раніше проведених дослідженнях нами було показано, що у шахтарів-прохідників вугільної шахти, які хворіли на хронічний бронхіт, спостерігаються суттєві порушення активності системи неферментативного вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) у плазмі крові та значна функціональна напруга в ферментативних ланках системи антиоксидантного захисту організму (АОЗ). При цьому виявлялася дистопія індикаторних ферментів до крові, що за їхнім якісним спектром засвідчувало наявність структурно-функціональних порушень мембран, хронічного запального процесу і деструктивних змін в тканинах внутрішніх органів з переважним враженням легень, печінки та міокарда [5].

В порівняльних експериментальних дослідженнях на щурах через 1 та 3 місяці після одноразового інтратрахеального введення 50 мг стандарту Люберецького кварцу ПК-3, аморфних високодисперсних кремнеземів А-450 (діаметр первинних часток 6–7 нм, питома поверхня 450 м<sup>2</sup>/г) та А-50 (діаметр первинних часток 54–55 нм, питома поверхня 50 м<sup>2</sup>/г) нами було доведено більшу біологічну агресивність високодисперсних порошків кремнеземів, а серед них А-450, в реалізації мембранотоксичної дії в тканинах внутрішніх органів (легені, печінка, нирки, міокард), в патогенезі якої суттєва

роль належить порушенню прооксидантно-антиоксидантної рівноваги організму внаслідок реалізації їхнього прооксидантного впливу [6,7]. Зокрема, за патоморфологічними дослідженнями спостерігалося: повнокров'я судин і капілярів у внутрішніх органах; в легенях – подразнення слизової бронхів, вогнища запалення, характерні для бронхіту; в печінці – велика кількість зірчатих ретикулоендотеліоцитів, дрібнозерниста дистрофія, лізис окремих ядер гепатоцитів; пошкодження нирок, в яких, нарівні з білковою, виявлялася вогнищева крупновакуольна дистрофія в клітинах звивистих каналців; в міокарді – нерівномірне окрашування кардіоміоцитів; клітинна інфільтрація інтерстиціальної тканини внутрішніх органів лейкоцитами, лімфоцитами, макрофагами, гістіоцитами, фібробластами. Крім цього, у щурів виявлялася відносна еозиніфілія та перевага клітинних реакцій гіперчутливості термінового типу, що вказувало на включення у захист організму імунної системи.

В натурних дослідженнях за участі робітників основних професій цеху з виробництва слабо-концентрованої азотної кислоти хімічного заводу та співробітників дорожньо-патрульної служби МВС України нами було виявлено комплекс гематологічних, біохімічних, імунних порушень гомеостазу, характерних для впливу оксидів азоту ( $\text{NO}_x$ ), з виробничого і навколишнього середовища [8,9]. Цей вплив, зокрема, характеризувався прооксидантною спрямованістю з розвитком недостатності АОЗ організму, на фоні чого виявлялися порушення біохімічних процесів гліколізу і переамінування. При цьому встановлено зменшення кількості активних фагоцитів у крові, яке поєднувалося зі стимуляцією їхньої поглинальної здатності і окисно-відновних процесів та зниженням функціонально-метаболічних резервів, та вторинний (набутий) комбінований імунодефіцит з ознаками імунокомплексного патологічного процесу. Останнє проявлялося збільшенням концентрації імуноглобулінів класів IgM, IgG і високомолекулярних ЦІК та зменшенням IgA, низькомолекулярних ЦІК в сироватці крові при наростанні споживання комплекменту. З точки зору [10], такий тип порушень стану неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності організму призводить до підвищення його чутливості до збудників інфекційних захворювань та поєднується з ризиком розвитку хронічних неспецифічних хвороб легень, зокрема хронічного бронхіту.

Відомо, що при хронічному бронхіті виявляються суттєві порушення у імунному статусі організму, зок-

рема, у його гуморальній ланці, які проявляються, підвищеними концентраціями імуноглобулінів класів IgA і IgM та накопиченням ЦІК в сироватці крові [11].

Однією з важливих фізіологічних функцій імуноглобулінів є нейтралізація антигенів, у тому числі і аутоантигенів, з утворенням ЦІК та наступною їх елімінацією з організму, яка спрямована на підтримку імунобіологічного гомеостазу. Але за певних умов ЦІК можуть фіксуватися у судинній стінці та під базальними мембранами у деяких внутрішніх органах і викликати запальну реакцію [12, 13]. Тому проблемі дослідження ЦІК повинна приділятися значна увага, як одній з важливих ланок патогенезу імунного ураження органів та тканин організму. Водночас необхідно констатувати, що основна увага в таких дослідженнях фокусується на визначенні загального вмісту ЦІК в сироватці крові і не враховуються їхні фізико-хімічні властивості [14]. В той же час, відомі факти про те, що біологічна активність ЦІК залежить від багатьох їхніх фізико-хімічних характеристик і, насамперед, від їхнього розміру, який, у свою чергу, залежний від особливостей антигенів (аутоантигенів) та класу антитіл, що містяться у їхньому складі, а також від співвідношення цих складових та фіксації на комплексах антиген (аутоантиген)-антитіло (аутоантитіло) комплекменту. Розмір ЦІК при їхньому утворенні визначається співвідношенням антигену (аутоантигену) та антитіла (аутоантитіла). При надлишковій антитіл (аутоантитіл) утворюються високомолекулярні комплекси, які швидко поглинаються фагоцитами, елімуються з кровотоку і таким чином мають невелику патогенну значимість. При надлишковій антигену (аутоантигену) формуються низькомолекулярні комплекси, які не фіксують та не активують комплекмент і внаслідок цього не здатні викликати запалення. Але в умовах формування ЦІК при незначному надлишку антигену (аутоантигену) утворюються середньомолекулярні комплекси, які здатні активувати комплекмент. Вони не фагоцитуються, повільно елімуються і мають найбільший патогенний потенціал [15, 16].

Наведене засвідчує, що в динаміці формування залежної від особливостей імунних порушень складової патогенезу хронічного бронхіту можуть утворюватися різні за розмірами, а отже і за біологічними властивостями ЦІК, що, вірогідно, обумовлено етіологією цього захворювання. В той же час, динаміка утворення, а також співвідношення розмірів ЦІК в патогенезі хронічного бронхіту досліджена недостатньо.

*Мета дослідження* – визначення особливостей змін концентрації та розміру ЦК в сироватці крові щурів в динаміці експериментально відтвореного хронічного токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено 6 серій досліджень на 350 нелінійних білих щурах з початковою масою тіла 120–130 г 3-ї категорії якості за класифікацією, яку розроблено Східноєвропейськими державами у 1989 році. У тварин викликали три патологічних стани – хронічний токсичний, пиловий та токсико-пиловий бронхіт щоденними чотирьохгодинними інгаляційними ізольованими та комбінованими затравками оксидами азоту, сірчистим ангідридом (5 ГДК) та діоксидом кремнію різної дисперсності (15–20 ГДК).

Тварини 1 серії досліджень зазнавала інгаляційного впливу оксидів азоту, 2 серії – сірчистого ангідриду, 3 серії – аморфного діоксиду кремнію, 4 серії – грубодисперсного діоксиду кремнію, 5 серії – аморфного діоксиду кремнію разом з оксидами азоту, 6 серії – аморфного діоксиду кремнію разом з сірчистим ангідридом.

За результатами раніше проведених морфологічних досліджень у щурів 1–6 серій нами було виявлено характерні для хронічного бронхіту гістологічні ознаки, степінь виразності яких мав пряму дозо-експозиційну залежність від діючого фактора (факторів) [17].

Оксиди азоту одержували у колбі Вюрца реакцією взаємодії 44,4 % водного розчину  $\text{Na}_2\text{NO}_2$  з 50 % водним розчином сірчаної кислоти. Вони подавалися до циліндричної затравочної камери об'ємом  $1\text{ м}^3$  за допомогою повітряної барботації. Контроль за концентрацією оксидів азоту у камері здійснювали фотометрично через кожні 30 хвилин [18].

Аналогічно здійснювали інгаляційний вплив діоксидом сірки, який отримували реакцією взаємодії 50 % водного розчину сірчанистоокислого натрію з 50 % водним розчином сірчаної кислоти. Визначення концентрації діоксиду сірки у затравочній камері проводили також дискретно через кожні 30 хвилин [19].

У якості затравочних аерозолів діоксиду кремнію було обрано гідрофобний, з розміром частинок менше, ніж 1 мкм, з питомою поверхнею  $100\text{ м}^2/\text{г}$ , а також пил молотого кварцу з Овруцького кар'єру з мас-медіанним аеродинамічним діаметром (ММАД) частинок 50 мкм та вмістом вільного діоксиду кремнію 97,8 %.

Критерієм для вибору першого порошку діоксиду кремнію була підвищена швидкість його клірен-

су з легень, яка обумовлена гідрофобністю. Для вибору другого – те, що грубодисперсний діоксид кремнію обумовлює швидкий розвиток бронхіту без значних змін у респірабельній ділянці легень, так як коефіцієнт затримки в легенях частинок пилу з ММАД 50 мкм дорівнює нулю [20].

Для відпрацювання режимів інгаляції використовували ежекційно-дисккові пилоподавачі. Вимірювання концентрацій пилу в камерах здійснювали стандартним гравіметричним методом на фільтри АФА-ВП-20. Відбір проб пилу проводили протягом всього терміну інгаляційних затравок дискретно з 1–2-х хвилинними перервами на заміну фільтра.

Щурів виводили з експерименту декапітацією під легким ефірним наркозом після закінчення 2, 5, 7, 9 і 12 тижневих інгаляційних експозицій, дотримуючись біоетичних правил гуманного поводження з тваринами. Сироватку крові отримували згідно з методикою [21]. Для цього змішану артеріо-венозну кров після декапітації щурів забирали до скляних пробірок без антикоагулянта і ставили на 4 години у водяну баню ( $+37\text{ }^\circ\text{C}$ ). Після цього відбирали сироватку, центрифугували її 10 хвилин при 350 г і використовували для подальших досліджень. Концентрацію ЦК в сироватці крові визначали методом преципітації з поліетиленгліколем (ПЕГ М6000), а їхні розміри за коефіцієнтом  $K_r$  по методиці [22]. Вважається, що ЦК з  $K_r < 1,1$  є переважно високомолекулярними; при  $K_r > 1,5$  – низькомолекулярними; при  $1,1 \leq K_r \leq 1,5$  – середньомолекулярними.

### Результати дослідження та їх обговорення

В сироватці крові 60,0–90,0 % щурів контрольних груп у всі строки експерименту виявлялися низькомолекулярні ЦК ( $K_r$  в межах від  $1,53 \pm 0,06$  до  $1,97 \pm 0,15$ ), їхня концентрація була в діапазоні від  $991 \pm 89$  до  $1311 \pm 120$  од. опт. щільн. (табл. 1, 2). Після 2 і 5 тижневих експозицій тварин відповідними бронхітогенними агентами, що вивчалися, у всіх серіях проведеного дослідження інтенсивність утворення ЦК в сироватці крові не відрізнялася від такої у щурів контрольних груп (в діапазоні від  $986 \pm 116$  до  $1349 \pm 117$  од. опт. щільн.,  $p > 0,05$ ). При цьому розміри ЦК в сироватці крові щурів після 2 тижневої експозиції бронхітогенними агентами також не змінювалися і вони були представлені низькомолекулярними (від  $1,62 \pm 0,11$  до  $2,09 \pm 0,17$  ум. од.,  $p > 0,05$ ). Але через 5 тижнів експерименту у щурів 2, 3, 4 та 6 серій дослідження утворювалися переважно високомолекулярні ЦК (від  $1,01 \pm 0,05$  до  $1,08 \pm 0,05$  ум. од.).

Таблиця 1

Концентрація циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові щурів в динаміці розвитку експериментального бронхіту ( $M \pm m$ , од. опт. щільн.)

Термін експерименту, тижні	Бронхітогенні агенти											
	NO <sub>x</sub>		SO <sub>2</sub>		SiO <sub>2</sub> ам.		SiO <sub>2</sub> гр. д.		SiO <sub>2</sub> ам+NO <sub>x</sub>		SiO <sub>2</sub> ам+SO <sub>2</sub>	
	к	д	к	д	к	д	к	д	к	д	к	д
2	1025 ±10	1132 ±109	991 ±89	1089 ±107	1034 ±103	1136 ±114	1087 ±123	1287 ±117	1133 ±121	1296 ±114	1172 ±120	1344 ±119
5	1141 ±120	986 ±116	1123 ±113	1345 ±124	1129 ±103	1259 ±127	1189 ±129	1139 ±113	1205 ±119	1349 ±117	1237 ±121	1198 ±109
7	1036 ±120	1442 ±121*	1046 ±103	1534 ±116*	1221 ±111	1523 ±124	1094 ±111	1358 ±122	1178 ±111	1672 ±108*	1138 ±123	1704 ±131*
9	1065 ±115	1769 ±109*	1107 ±112	1735 ±114*	1128 ±121	1639 ±112*	1177 ±113	1711 ±116*	1231 ±128	1839 ±131*	1229 ±127	1903 ±119*
12	1047 ±117	1986 ±112*	1237 ±103	1987 ±116*	1273 ±119	1792 ±120*	1210 ±113	1844 ±105*	1206 ±111	1983 ±136*	1311 ±120	1892 ±114*

Примітка. Тут і в табл. 2: 1. NO<sub>x</sub> – окисли азоту. 2. SO<sub>2</sub> – двоокис сірки. 3. SiO<sub>2</sub> ам. – двоокис кремнію аморфний; 4. SiO<sub>2</sub> гр. д. – двоокис кремнію грубодисперсний; 5. \* – різниця вірогідна відносно контролю ( $p < 0,05$ ). 6. К – контрольна група тварин. 7. Д – дослідна група тварин.

Вони виявлялися у 70,0–87,5 % тварин. Тоді як у 80,0 % щурів 1 серії дослідження зберігалися низькомолекулярні ( $1,66 \pm 0,13$  ум. од.), а у 77,8 % тварин 5 серії дослідження у цей строк експерименту виявлялися переважно середньомолекулярні, найбільш патогенні ЦІК ( $1,11 \pm 0,08$  ум. од.).

Отже, після субхронічної (підгострої) протягом 5 тижнів інгаляційної затравки щурів бронхітогенними агентами, що досліджувалися, в сироватці крові тварин 1 серії дослідження зберігалися характерні для інтактних контрольних щурів переважно низькомолекулярні ЦІК, в 2, 3, 4, 6 серіях переважало утворення високомолекулярних, тоді як в 5 серії – найбільш патогенних середньомолекулярних. Останнє засвідчує, вірогідно, меншу патогенність по відношенню до тканини легень окислів азоту (NO<sub>x</sub>), наявну відповідь імунної системи на вплив двоокису сірки SO<sub>2</sub>, аморфного та грубодисперсного SiO<sub>2</sub> і комбінації аморфного SiO<sub>2</sub> з SO<sub>2</sub>, а також високу патогенність впливу аморфного SiO<sub>2</sub> разом з NO<sub>x</sub> відносно порушень імунного статусу організму щурів. З іншого боку, переважне утворення у цей строк експерименту в сироватці крові щурів, які зазнавали інгаляційного впливу бронхітогенних сполук, високомолекулярних ЦІК вказує, вірогідно, на включення імунної системи у захисні реакції організму з надлишковим синтезом антитіл (аутоантитіл).

З подовженням тривалості експозиції щурів бронхітогенними агентами до 7 тижнів у тварин 1, 2, 5, та 6 серій досліджень вірогідно підвищувалася концентрація ЦІК в сироватці крові до  $1442 \pm 121 - 1704 \pm$

131 од. опт. щільн. ( $p < 0,05$ ), тоді як у щурів 3 і 4 серій визначалася тільки тенденція до цього ( $1523 \pm 124$  та  $1358 \pm 122$  од. опт. щільн.,  $p < 0,1 - 0,2$ ). Цей термін експерименту визначався як перехідний в утворенні ЦІК певних розмірів у щурів окремих серій досліджень. Зокрема, якщо в сироватці крові 70,0 % щурів 3 серії дослідження ЦІК надійно класифікувалися як високомолекулярні ( $1,06 \pm 0,03$  ум. од.), а у 90,0 % щурів 5 серії – як середньомолекулярні ( $1,22 \pm 0,03$  ум. од.), то в інших серіях дослідження, враховуючи довірчий інтервал середньої величини ( $M \pm m$ ), у 66,7–87,5 % тварин їхні розміри знаходилися на певній межі між високо- і середньомолекулярними.

Отже, хронізація ефекту інгаляційних затравок щурів бронхітогенними агентами до 7 тижня експерименту супроводжувалася, вірогідно, зростанням їхнього пошкоджуючого впливу на тканину легень у тварин 1, 2, 4, та 6 серій дослідження з підвищеною дистопією антигенів (аутоантигенів).

До кінця експерименту (9 і 12 тижень) у тварин 1, 2, 5, та 6 серій дослідження підвищене утворення ЦІК стійко зберігалася, а у щурів 3 і 4 серій воно ставало статистично достовірним. При цьому в сироватці крові щурів окремих серій дослідження зростала патогенність ЦІК, що утворювалися, за їхніми розмірами (переважно середньомолекулярні). Зокрема, це спостерігалось у щурів 2, 3, 4 і 6 серій дослідження. У щурів 5 серії дослідження, починаючи з 5 тижня інгаляційної затравки і до кінця експерименту в сироватці крові виявлялися переважно середньомолекулярні ЦІК, а у щурів

І серії – їхні розміри класифікувалися на межі середньо- та високомолекулярних.

Таким чином, проведені дослідження показали, що моделювання у щурів експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту пріоритетними для забруднення виробничого середовища і довкілля аерозолями хімічних та пилових агентів, які досліджувалися, супроводжується певними особливостями змін у концентрації та розмірах ЦІК в сироватці крові. Зокрема, до 2 тижнів інгаляційних затравок ними у щурів не виявлено суттєвих змін у концентрації ЦІК в сироватці крові та їхніх розмірах. Тоді як через 5 тижнів експерименту на фоні незмінної концентрації ЦІК в сироватці крові у щурів 2, 3, 4, 6 серій дослідження вони були представлені переважно високомолекулярними. Останнє засвідчує, з одного боку, наявність імунної відповіді організму щурів цих груп на екзогенний вплив, наслідком якого є пошкодження тканини легень з утворенням антигенів (аутоантигенів), а з іншого, порушення балансу між утворенням і елімінацією високомолекулярних ЦІК, що призводить до їхнього накопичення. У той же час, в сироватці крові щурів І серії дослідження у цей строк експерименту розміри ЦІК були характерними для контрольних інтактних тварин (низькомолекулярні), що, вірогідно, вказує на порівняно дещо меншу біологічну агресивність по відношенню до тканини легень окислів азоту проти двоокису сірки, аморфного і грубодисперсного  $\text{SiO}_2$  та комбінації аморфного  $\text{SiO}_2$  з двоокисом сірки. Починаючи з 7 тижня експерименту у щурів всіх серій дослідження визначалося збільшення концентрації ЦІК в сироватці крові у порівнянні з контрольними тваринами, за рахунок переважного утворення найбільш патогенних середньо-молекулярних їх розмірів. Такі ЦІК порівняно раніше (5 тижнів експерименту) з іншими дослідними серіями накопичувалися в сироватці крові щурів, які зазнавали поєданого інгаляційного впливу аморфного  $\text{SiO}_2$  з окислами азоту відносно з ізольованим застосуванням кожного з них. Останнє можливо логічно пояснити, виходячи з відомого факту сорбції хімічних речовин на дрібнодисперсних пилових аерозолях-носіях, що в деяких випадках значно посилює токсичність такої суміші [4]. Але, таку закономірність не виявлено по відношенню до поєданого застосування в інгаляційному експерименті аморфного  $\text{SiO}_2$  з двоокисом сірки, що може також бути пояснено, виходячи з особливостей їхнього зв'язування у комплексі пилова частинка-хімічна сполука і можливим зниженням токсичності дво-

**Таблиця 2**  
Розміри циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові щурів в динаміці розвитку експериментального бронхіту ( $M \pm m$ , ум. од.)

Термін експерименту, тижні	Бронхітогенні агенти											
	$\text{NO} + \text{NO}_2 (\text{NO}_x)$		$\text{SO}_2$		$\text{SiO}_2$ ам.		$\text{SiO}_2$ гр. д.		$\text{SiO}_2$ ам+ $\text{NO}_x$		$\text{SiO}_2$ ам+ $\text{SO}_2$	
	к	д	к	д	к	д	к	д	к	д	к	д
2 % вивау	1,73±0,07	1,81±0,10	1,88±0,09	1,67±0,09	1,87±0,15	2,09±0,17	1,77±0,09	1,66±0,09	1,63±0,12	1,62±0,11	1,97±0,15	1,79±0,14
	70,0	66,7	80,0	90,0	80,0	90,0	90,0	70,0	90,0	80,0	90,0	80,0
5 % вивау	1,53±0,06	1,66±0,13	1,81±0,12	1,05±0,09*	1,76±0,15	1,01±0,05*	1,67±0,10	1,08±0,05*	1,79±0,09	1,11±0,08*	1,74±0,12	1,03±0,08*
	60,0	80,0	70,0	87,5	80,0	77,8	70,0	70,0	80,0	77,8	80,0	70,0
7 % вивау	1,69±0,06	1,09±0,04*	1,91±0,10	1,13±0,04*	1,68±0,09	1,06±0,03*	1,71±0,14	1,10±0,20*	1,79±0,08	1,22±0,03*	1,65±0,06	1,04±0,12*
	70,0	87,5	70,0	66,7	88,9	70,0	90,0	77,8	80,0	90,0	90,0	87,5
9 % вивау	1,71±0,07	1,13±0,04*	1,76±0,08	1,14±0,07*	1,63±0,12	1,17±0,04*	1,78±0,03	1,23±0,06*	1,77±0,13	1,24±0,05*	1,77±0,15	1,25±0,08*
	70,0	66,7	80,0	90,0	80,0	88,9	70,0	87,5	90,0	88,9	90,0	80,0
12 % вивау	1,67±0,11	1,17±0,09*	1,83±0,10	1,32±0,11*	1,73±0,14	1,17±0,04*	1,81±0,06	1,14±0,07*	1,81±0,11	1,23±0,05*	1,89±0,09	1,33±0,16*
	80,0	90,0	70,0	80,0	90,0	88,9	90,0	88,9	70,0	90,0	80,0	88,9

Примітка: 1. Кр. – коефіцієнт, який визначає розміри ЦІК:  $\text{Kr} < 1,1$  – високомолекулярні;  $1,1 \leq \text{Kr} \leq 1,5$  – середньомолекулярні;  $\text{Kr} < 1,5$  – низькомолекулярні.

кису сірки за рахунок нейтралізації. Доцільно також звернути увагу ще на один виявлений важливий, з нашої точки зору, факт, що пов'язаний з кінетикою утворення в сироватці крові шурів дослідних груп ЦІК та їхніми розмірами в динаміці моделювання хронічного бронхіту. Зокрема, за цими критеріями дещо більш агресивною по відношенню до тканини легень була інгаляційна затравка шурів грубодисперсним  $\text{SiO}_2$  (серія 4) у порівнянні з аморфним, поскільки середньомолекулярні ЦІК в сироватці крові у них накопичувалися починаючи з 5–7 тижня (проти 9 тижня в 3 серії). Цей результат підтверджується наведеними нами критеріями відбору цих порошоків і, вірогідно, залежить від виразності пилового навантаження на тканину легень.

## Література

1. Кундіев Ю. И. Медицина труда на Украине на пороге XXI века // Мед. труда и пром. экология.- 1998.- № 6.- С.9–13.
2. Измеров Н. Ф. Медицина труда в третьем тысячелетии // Мед. труда и пром. экология.- 1998.- № 6.- С.4–9.
3. Handy R.D., Kammer F., Lead J.R. e.a. The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles // Ecotoxicol.- 2008.- V. 17.- № 4.- P. 287–317.
4. Balbus J.M., Maynard A.D., Colvin V.L. Meeting Report: Hazard assessment for nanoparticles – Report from an interdisciplinary Workshop // Envir. Health Persp.- 2007.- V. 115.- № 11.- P. 1664–1669.
5. Стежка В.А., Слабченко В.Г. До патогенетичного механізму формування хронічного бронхіту у прохідників вугільних шахт // Научно-практич. конф. «Актуальные проблемы мед. труда и экологии Донбасса» – Донецк, 2001.– С.200–201.
6. Стежка В.А., Диденко М.Н., Зинченко В.Н., Матвеева А.Ю. Исследование некоторых биологических эффектов наночастиц высокодисперсного кремнезема в хроническом эксперименте на крысах // Охорона здоров'я України.- 2007.- № 1.- С. 20–24.
7. Стежка В.А., Леоненко О.Б., Диденко М.М. та ін. Установлено токсичний ефект наночастинок аморфного високодисперсного кремнезему // Збірка тез доповідей науково-практ. конф. «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України».- Вип. 7.- К., 2007.- С.159–160.
8. Стежка В.А., Витте П.Н., Дмитруха Н.Н. и др. Соблюдение принципов биоэтики при изучении влияния на организм человека промышленных загрязнителей городского воздуха // Міжнар. наукова конфер. «Етичні проблеми медицини праці та гігієни довкілля».- К., 2003.- С.63–65

## Висновки

1. Для патогенезу експериментально відтвореного у шурів хронічного токсичного ( $\text{NO}_x$ ;  $\text{SO}_2$ ), пилового (грубодисперсний  $\text{SiO}_2$ ; аморфний гідрофобний  $\text{SiO}_2$ ), та токсико-пилового (аморфний гідрофобний  $\text{SiO}_2 + \text{NO}_x$ ; аморфний гідрофобний  $\text{SiO}_2 + \text{SO}_2$ ) бронхіту характерно утворення та накопичення в сироватці крові найбільш патогенних середньомолекулярних ЦІК.
2. Найбільший стимулюючий ефект на утворення і накопичення патогенних середньомолекулярних ЦІК в сироватці крові чинять інгаляційні затравки шурів оксидами азоту у поєднанні з аморфним гідрофобним діоксидом кремнію.
9. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Покровская Т.Н. и др. Влияние оксидов азота на иммунологическую реактивность организма рабочих химического завода // Довкілля та здоров'я.- 2003.- № 1.- С.31–36.
10. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С., Гнатко Е. П. и др. Аутоимунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней.- К.: Здоров'я, 1985.- 160 с.
11. Алексеева О.Г. Иммунология профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний // М: Медицина, 1987.- 224 с.
12. Gleichmann H., Gleichmann E. Mechanisms of autoimmunity // Immunotoxicology (Ed.A.Berlin e.a.). Martinus Nijhoff Publishers, 1987.- P. 39–60.
13. Morley J. Lung reactions to environmental chemicals // Immunotoxicology (Ed.A.Berlin e.a.). Martinus Nijhoff Publishers, 1987.- P. 473–481.
14. Винарська О. І., Ніконова Н. О., Григоренко Л. Є., Лук'ярчук С. В. Основні наукові дослідження за останні роки та перспективи розвитку імунотоксикологічних досліджень у гігієні // Довкілля та здоров'я.- 2006.- № 3.- С. 28–32.
15. Система иммунитета при заболевании внутренних органов // (Под ред. М. Ганджи).- К.:Здоров'я.- 1985.- 180 с.
16. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Имунная система и болезни органов пищеварения.- М.: Медицина, 1986.- 256 с.
17. Карнаух М. Г., Крушевський В. Д., Луговський С. П., Комаров М.А. Морфофункціональні зміни в легенях лабораторних тварин у патогенезі експериментального хронічного бронхіту токсичної та пилової етіології // Гігієна населених місць.- 2003.- Вип. 41.- С.53–58.
18. Методические указания на фотометрическое определение двуокиси азота в воздухе/ № 1638–77 Утверждены МЗ СССР/ 18 апреля 1977г.

19. Методические указания на фотометрическое определение сернистого ангидрида / № 1642-77 Утверждены МЗ СССР / 13 апреля 1977г.

20. Еловская Л. Т., Капитанов Ю. Т., Яглов В. В. и др. Модели экспериментального пневмокониоза и пылевого бронхита при ингаляционном воздействии пыли // Гиг. и сан.- 1986.- № 6.- С.19-22.

21. Белокриницкий Д. В. Методы клинической иммунологии // Лабораторные методы исследования в клинике (Под ред. В. В. Миньшикова).- М.: Медицина, 1987.- С.292.

22. Стручков П. В., Константинова Н. А., Чучалин А. Г. и др. Изменения физико-химических свойств иммунных комплексов при гемосорбции // Советская медицина.- 1985.- № 1.- С.35-39.

**Крушевский В.Д.<sup>1</sup>, Стежка В.А.<sup>2</sup>**

### **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ И РАЗМЕРА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ, ПЫЛЕВОМ И ТОКСИКО-ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ У КРЫС**

<sup>1</sup>Украинский НИИ промышленной медицины, г. Кривой Рог

<sup>2</sup>ГУ «Институт медицины труда АМН Украины», г.Киев

В динамике экспериментального токсического ( $\text{NO}_x$ ;  $\text{SO}_2$ ), пылевого (грубодисперсный  $\text{SiO}_2$ ; аморфный гидрофобный  $\text{SiO}_2$ ) и токсико-пылевого (аморфный гидрофобный  $\text{SiO}_2+\text{NO}_x$ ; аморфный гидрофобный  $\text{SiO}_2+\text{SO}_2$ ) хронического бронхита у 350 крыс проведено сравнительное исследование особенностей накопления в сыворотке крови и размеров циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Установлено, что для патогенеза этих экспериментально воспроизведенных патологических состояний в стадии хронизации характерно образование и накопление в сыворотке крови наиболее патогенных среднемoleкулярных ЦИК.

**Ключевые слова:** токсический, пылевой, токсико-пылевой хронический бронхит, циркулирующие иммунные комплексы, крысы

**Krushevsky V.D.<sup>1</sup>, Stezhka V.A.<sup>2</sup>**

### **COMPARATIVE STUDY OF THE CONTENT AND SIZE OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IN BLOOD SERUM IN EXPERIMENTAL TOXIC, DUST AND TOXICO-DUST BRONCHITIS IN RATS**

<sup>1</sup>Ukrainian Scientific-Research Institute of Industrial Medicine, Kryvoi Rog

<sup>2</sup>State Institution «Institute for Occupational Health of AMS of Ukraine», Kyiv

In the dynamics of experimental toxic ( $\text{NO}_x$ ;  $\text{SO}_2$ ), dust (large-dispersive  $\text{SiO}_2$ ; amorphous hydrofobic  $\text{SiO}_2$ ) and toxico-dust (amorphous hydrofobic  $\text{SiO}_2+\text{NO}_x$ ; amorphous hydrofobic  $\text{SiO}_2+\text{SO}_2$ ) chronic bronchitis in 350 rats a comparative research of peculiarities of cumulation in blood serum and sizes of circulating immune complexes (CIC) was conducted. It was established that for pathogenesis of such experimentally reproduced pathological states at the stage of chronisation, e production and cumulation in blood serum of most pathogenic average-molecular CIC is specific.

**Key words:** toxic, dust, toxico-dust chronic bronchitis, circulating immune complexes, rats

*Надійшла: 27.07.2008*

**Контактна особа:** Крушевський Володимир Домінікович, Український НДІ промислової медицини, м. Кривий Ріг-96, 50096. Тел.: (0564) 53-03-16, факс. 53-21-85. E-mail: [med@alba.dp.ua](mailto:med@alba.dp.ua).