

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**ЧАПЛЯ  
Микола Миколайович**

УДК 612.017.1:616.166.616-001.26-02

**РОЛЬ ФАКТОРІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ -  
ІНКОРПОРОВАНИХ РАДІОНУКЛІДІВ  $^{137}\text{Cs}$  ТА ХРОНІЧНОГО  
ПСИХО-ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ - В ПОРУШЕННЯХ  
ПРИРОДЖЕНОГО І НАБУТОГО ІМУНІТЕТУ**

**(експериментально-клінічне дослідження)**

**14.03.04 – патологічна фізіологія**

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Тернопіль – 2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **ІВАСІВКА Степан Васильович**, Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, завідувач відділу експериментальної бальнеології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **ЧОП'ЯК Валентина Володимирівна**, Львівський Національний медичний університет імені Д. Галицького МОЗ України, завідувач кафедри імунології  
доктор медичних наук, професор **МИСУЛА Ігор Романович**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медичної реабілітації та спортивної медицини

Захист відбудеться " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2008 року о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.58.601.01 при Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8

Автореферат розісланий " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д.58.601.01

доктор медичних наук, професор \_\_\_\_\_

**Боднар Я.Я.**

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Відомо, що захисні механізми організму функціонують у рамках взаємозв'язаних функціональних захисних систем: імунітету, неспецифічного захисту, гемостазу, калікреїн-кінінової та ін. (Кузник Б.И. и др., 1985; Дранник Г.Н., 1989; Berczi I, 1998; Lazar G., 1998; Chrousos G.P., 1998, 2000; Гаркави Л.Х. и др., 1998; Downing J.E., Miyan J. A., 2000; Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001; Chesnokova V., Melmed S., 2002; Радченко О.М., 2004; Markovic L., 2004). Перелічені захисні системи організму потерпають від негативного впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, в тому числі малих доз радіації і стресу, якого зазнали учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). Проте досі чітко не виокремлена роль у патогенезі "чорнобильського синдрому" радіогенного та психогенного факторів.

Згідно з "Рекомендаціями МКРЗ" (1987), слід було вважати, що розвиток гострих нестохастичних ефектів іонізуючого випромінювання у вигляді пошкодження клітин, органів, тканин, яке носить пороговий характер, неможливий, якщо поглинена доза не перевищує 1 Зв при тривалому вживанні і 0,25-0,5 Зв - при короточасному, тобто за нестохастичними ефектами можна встановити "практичний поріг" шкідливого впливу іонізуючої радіації, який не нижчий 1 Зв.

Проте медичні наслідки аварії на ЧАЕС, пов'язані з поглиненими дозами, які не перевищують 0,25-0,5 Гр, суперечать твердженню про відсутність шкідливого впливу малих доз радіації на організм людини в цілому та імунітет зокрема. Протиріччя в оцінках полягає в тому, що верхня межа діапазону доз, прийнятих для гормезисного (стимуляційного) ефекту, перебиває рівні, при яких є реальними нестохастичні ефекти випромінювання. За верхню межу діапазону доз із стимуляційним впливом приймають 0,5 Гр, нижню - від 0,01 Гр до 0,02 Зв/рік, тобто рівня природного радіаційного фону (Коваленко О.М., 1999).

Натомість стохастичні ефекти вважаються безпороговими (Булдаков Л.А., 1991). На превеликий жаль, це підтверджується ростом захворюваності на рак щитовидної залози, гемобластози (Бєбешко В.Г., 1994), а тепер - і солідні злоякісні пухлини інших органів (Возіанов О.Ф. та ін., 2000; Павлова Л.П. та ін., 1999).

Хронічний психо-емоційний стрес супроводжується як класичним супресивним типом імунограми, так і переактиваційним типом (Радченко О.М., 2004, 2006), який є проявом загальної адаптаційної реакції (ЗАР) переактивації - другої іпостасі стресу (Гаркави Л.Х. и др., 1998). Показано, що саме ЗАР переактивації є найчастішою серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС та жителів радіаційно забруднених територій і саме з нею асоційована найвираженіша імунодисфункція (Попович І.Л. та ін., 2003; Костюк П.Г. та ін., 2006).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт

Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України і є фрагментом комплексного дослідження за темами: "Інтегральна кількісна оцінка загального стану здоров'я різних категорій осіб, котрі прибувають на курорт Трускавець, впливу на нього стандартного бальнеотерапевтичного комплексу та пошук методів підвищення ефективності бальнеотерапії, бальнеореабілітації і бальнеосанації" (№ держреєстрації 0104U007397). Дисертант є співвиконавцем фрагментів цих тем.

Дослідження проведені на базі медичного реабілітаційного центру "Перлина Прикарпаття" МВС України та відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН у складі науково-виробничої групи клінічної бальнеології та фітотерапії.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив головних факторів чорнобильської катастрофи - малої дози інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  та хронічного психо-емоційного стресу - на патогенез порушень природженого та набутого імунітету в ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на калькульозний пієлонефрит.

**Завдання дослідження.**

1. В модельних експериментах на щурах дослідити самотійний та комбінований вплив головних патогенних чинників катастрофи на компоненти мієло-лімфоїдної тканини, показники ліпопероксидації, ліпідного і білково-азотистого обмінів та їх взаємозв'язки.

2. В клінічному спостереженні за здоровими людьми, хворими на калькульозний пієлонефрит, але не підлеглими дії чинників катастрофи, хворими мешканцями радіаційно забруднених теренів, хворими, котрі працюють в умовах хронічного психо-емоційного стресу та хворими ліквідаторами аварії на ЧАЕС провести порівняльний аналіз стану показників природженого та набутого імунітету.

3. Проаналізувати особливості стану окремих ланок імунітету та внутрішньосистемних і міжсистемних взаємозв'язків між їх параметрами у ліквідаторів з асептичним уролітіазом та обтяженим хронічним калькульозним пієлонефритом в фазах ремісії і латентного процесу.

4. Виявити деякі метаболічні чинники імунодисфункції.

**Об'єкт дослідження.** Функціональні захисні системи організму – імунна і фагоцитарна - у щурів та у хворих на урологічну патологію, підданих самотійній і комбінованій дії патогенних чинників чорнобильської катастрофи.

**Предмет дослідження.** Різні ланки природженого і набутого імунітету, білково-азотистий і ліпідний метаболізм та їх взаємозв'язки.

**Методи дослідження.** Форми урологічної патології діагностовані клінічно та верифіковані лабораторно-інструментальними методами (ультрасонографія, радіоізотопна ренографія, проба Нечипоренка, тест на бактеріурію). Стан природженого та набутого імунітету оцінено: за тестами I і II рівнів ВООЗ (1988), стан метаболізму - уніфікованими методиками клінічної біохімії.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В експерименті на щурах з'ясовано, що мала доза інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  помірно пригнічує

бактерицидність нейтрофілів, не впливає на інтенсивність фагоцитозу та дещо підвищує його активність. Хронічний психо-емоційний (зоосоціальний) стрес спричиняє пригнічення індексу кілінгу мікробів, помірне зменшення мікробного числа за відсутності змін фагоцитарного індексу нейтрофілів. Натомість комбінована дія обох патогенних чинників призводить до максимального пригнічення усіх трьох параметрів фагоцитозу. Виявлено супутні патологічні відхилення від норми низки параметрів мієло-лімфоїдної тканини: відносного вмісту в лейкоцитограмі периферійної крові паличко- і сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів, в спленоцитограмі - вмісту лімфобластів, фібробластів і еозинофілів, а також збільшення маси гемолімфатичного вузла. Патологічні відхилення максимально виражені за умов комбінованої дії радіаційного та стресорного чинників. Поряд із патологічними виявлено і компенсаторні відхилення від норми, які максимально виражені при дії малої дози  $^{137}\text{Cs}$ , помірно - за умов зоосоціального стресу та сходять нанівець при комбінації обох змодельованих чинників чорнобильської катастрофи. Виявлено низку параметрів метаболічного та ендокринного статусу, закономірно пов'язаних із патологічними та компенсаторними змінами мієло-лімфоїдної тканини, спричиненими досліджуваними чинниками. В клініко-фізіологічному спостереженні за хворими на хронічний калькульозний пієлонефрит в фазі ремісії чи латентного процесу констатовано, що виразність імунодисфункції (депресії фагоцитарної, кіллерної та Т-ланок в поєднанні із активізацією В-ланки імунітету) мінімальна у осіб, не підлеглих дії ні інкорпорованих радіонуклідів, ні хронічного психо-емоційного стресу, натомість імунодисфункція максимально виражена у ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Хворі, які проживають на теренах, забруднених  $^{137}\text{Cs}$ , а також ті, хто працює в умовах хронічного психо-емоційного стресу, посідають проміжне місце стосовно виразності імунодисфункції. Проаналізовано внутрішньо-системну і міжсистемну скорельованість параметрів захисних систем і продемонстровано високу інформативність коефіцієнту спряження, суттєво відмінного при різних фазах патологічного запального процесу в нирках. Висунуто концепцію, що імунні прояви "чорнобильського синдрому" є наслідком поєднаної дії радіаційного та стресорного чинників, кожен із яких зокрема за даних рівнів інтенсивності малоефективний.

**Практичне значення одержаних результатів.** Шляхом застосування методів факторного і дискримінантного аналізів виділено низку параметрів імунної системи та метаболізму, які пояснюють максимальну долю дисперсії, тобто найбільш інформативні, і можуть бути рекомендовані в якості скринінг-тестів та предикторів при оцінці виразності імунодисфункції у хворих на хронічний калькульозний пієлонефрит та ризику рецидиву активного запального процесу. Визначення внутрішньосистемних та міжсистемних коефіцієнтів спряження теж може бути рекомендовано в якості достатньо інформативної характеристики стану функціональних захисних систем організму і застосовуватися з метою оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів. Результати дослідження впроваджені в навчальний

процес кафедр реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО, факультетської терапії Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького; кафедри анатомії, фізіології та валеології Дрогобицького державного педагогічного університету ім. І. Я. Франка, кафедр нормальної фізіології, патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно провів патентний пошук, провів експеримент на щурах, сформував клінічні групи досліджуваних, організував проведення клінічних, ультрасонографічних, радіоізотопних, імунологічних та біохімічних досліджень, самостійно зробив статистичну обробку одержаного цифрового матеріалу та його інтерпретацію, написав всі розділи дисертації. Формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника. У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, використано дані автора. Співавторам належить консультативна участь. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено матеріали дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження, що включені до дисертації, оприлюднені у матеріалах I національного конгресу фізіотерапевтів і курортологів України "Фізичні чинники в медичній реабілітації" (Хмельник, 1998), VIII пленуму Асоціації урологів України (Трускавець, 1998 р.), міжнародної наук.-практ. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, 1999), конф. "Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля" (Трускавець, 2001), наук. конф. "Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці" (Трускавець, Моршин, 2001), II конф. Асоціації учених м. Трускавця (Трускавець, 2002 р.), III національного конгресу фізіотерапевтів та курортологів "Медична реабілітація - сучасна система відновлення здоров'я" (Ялта, 2006 р.), конф. "Роль бальнеотерапії в комплексному реабілітаційному лікуванні учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС" (Трускавець, 2007 р.), V конф. Асоціації учених м. Трускавця (Трускавець, 2007 р.), на спільних засіданнях відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини Львівського державного медичного університету ім. Д. Галицького і відділення фізичної реабілітації Дрогобицького державного педагогічного університету ім. І. Франка (Трускавець, 2002-2008 рр).

**Публікації.** Матеріали дисертації викладені у 8 наукових працях, у тому числі у монографії, у 2-х розділах монографії, 5 статтях, опублікованих у фахових журналах, рекомендованих ВАК України.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 194 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 44 таблицями і 8 рисунками. Робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел літератури, який містить 432 роботи, з яких 317 викладені кирилицею, 115 - латиницею. Бібліографічний опис джерел літератури викладено на 46 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження складається із двох частин. Перша з них є експериментом на 38 щурах-самцях лінії Wistar масою 210-230 г. Щурі контрольної групи залишалися інтактними. З метою моделювання головних патогенних чинників аварії на ЧАЕС - малих доз іонізуючої радіації та хронічного психо-емоційного стресу - тваринам однієї із дослідних груп вводили одноразово інтрагастрально через зонд 450-490 Бк водного розчину  $^{137}\text{Cs}$ . Щурі другої групи щоденно піддавалися впливу зоосоціального стресу за методикою Гройсмана С.Д. і Каревіної Т.Г. (1983). В третій групі тварини піддавалися комбінованій дії обидвох патогенних чинників.

Після завершення 4-тижневого експерименту на другий день брали проби периферійної крові для підрахунку вмісту лейкоцитів і оцінки лейкоцитограми. На третій день щурів декапітували, збирали кров, в сироватці котрої визначали вміст альбумінів, глобулінів, сечовини, загальних ліпідів, холестерину (загального і в складі  $\alpha$ - і  $\beta$ -ліпопротеїдів), молекул середньої маси, активність  $\alpha$ -амілази, АлТ, АсТ уніфікованими методами (Меньшиков Б.В., 1987; Базарнова А.Г., Гетте З.П., 1994). Про стан ліпопероксидації судили за вмістом в плазмі крові її продуктів: дієнових кон'югатів (ДК) ліпідів, який визначали шляхом спектрофотометрії гептанової фази їх екстракту (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983), і малонового диальдегіду (МДА), який визначали за допомогою тесту з тіобарбітуровою кислотою (Андреева Л.И. и др., 1988), та активністю ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (СОД) еритроцитів, оцінюваною за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназонію метасульфата і НАД\*Н (Макаренко Е.В., 1988; Дубинина Е.Е. и др., 1988), і каталази сироватки, оцінюваною за швидкістю розкладання перекису водню (Корольок М.А. и др., 1988).

Для оцінки стану мієло-лімфоїдної тканини вирізали селезінку і загрудинний гемолімфовузол, зважували їх, готували мазки-відбитки для підрахунку сплено- та гемолімфоцитограми.

Друга частина роботи - це клінічне спостереження, проведене нами в 1997 році. Об'єктом його були чотири групи мужчин, віком 30-50 років, хворих на односторонній уратний уролітіаз, ускладнений вторинним хронічним пієлонефритом в фазі ремісії чи латентного процесу, які лікувались в санаторії МВС "Перлина Прикарпаття" курорту Трускавець. Контрольну групу склали службовці МВС, мешканці умовно "чистих" регіонів. Друга група сформована із мешканців теренів, забруднених радіонуклідами. За даними  $\gamma$ -спектрометрії ("ЛВЛ" типу "Скринер-3М") активність інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  склала 10÷15 Бк/кг. У третю групу увійшли оперативні працівники, тобто підлеглі психо-емоційному стресу. Четверта, основна, група складалась із ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986-1987 рр. За даними санаторно-курортної карти хворого сумарна ефективна доза опромінення складала від 10 до 25 сГр, що є найбільш характерною для даної групи осіб, які підлягали обстеженню (Барияк И.Р.,

Демина Э.А., 2001).

Для постановки діагнозу керувалися ультрасонографічними критеріями (Крюков Н.Н., Дорман Е.С., 2000; Петров Д.А., Игнашин Н.С., 1998).

Імунний статус оцінювали за тестами I і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1988), користуючись уніфікованими методиками. Визначали наступні параметри Т-клітинної ланки: відносний та абсолютний вміст в крові популяції CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, субпопуляцій CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів та CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів (методом непрямої імунофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл фірми ІКХ "Сорбент"), лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана (Е-РУЛ) за Jondal M. et al. (1972), їх високоактивної субпопуляції - Еа-РУЛ (за тестом "активного" розеткоутворення за Wybran J. et Fudenberg H., 1971), теофілінрезистентної (Е<sub>ТФР</sub>) і теофілінчутливої (Е<sub>ТФЧ</sub>) субпопуляцій (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al., 1978), для функціональної оцінки ставили реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) за Самойловой Н.А. (1970) В-клітинну ланку імунітету характеризували такі параметри: відносний та абсолютний вміст популяції CD19<sup>+</sup>-лімфоцитів, сироваткова концентрація імуноглобулінів G, A, M (метод радіальної імунодифузії за Mancini G. et al., 1965) і циркулювальних імунних комплексів (ЦК) крупно-, середньо- і дрібномолекулярних (метод преципітації з поліетиленгліколем за Фроловым В.М. и Рычневим В.Е., 1986). Природні кіллери ідентифікували шляхом непрямої імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами до поверхневих антигенів CD16 з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом. Природну кіллерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки (ЕК) з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сироватки, антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦ) - в тесті лізису тих же клітин-мішеней з додаванням гіперімунної до ЕК сироватки кролика (Гордиенко С.М. (1983). Співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней та час інкубації в обидвох випадках складали 10:1 і 4 год.

Стан фагоцитарної ланки оцінювали за такими параметрами: активністю лізоциму сироватки в тесті бактеріолізу *Micr. lysodeikticus* (нефелометричний метод), і комплемента - за 50%-ним гемолізом, фагоцитарним індексом, мікробним числом, індексами кіллінгу та бактерицидності, фагоцитарною і мікробною ємністю стосовно *Staph. aureus*, окремо для мікрофагів (нейтрофілів) та макрофагів (моноцитів).

Стан білково-азотистого обміну оцінювали за вмістом в сироватці крові альбумінів та глобулінів, їх фракцій (розділених шляхом електрофорезу на плівці із ацетату целюлози і пофарбованих бромфеноловим синім), сечовини, сечової кислоти та креатиніну. Ліпідний обмін оцінювали за визначенням вмісту холестерину загальних ліпідів і розподілу останнього серед  $\alpha$ - та  $\beta$ -ліпопротеїдів. Окрім того, визначали ряд традиційних маркерів реактивності та інтоксикації: С-реактивний білок, сіалові кислоти, тимолова проба, ШОЕ, молекули середньої маси (МСМ). Нарешті, в крові та сечі визначали вміст



літогенних субстанцій: кальцію, магнію, уратів, оксалатів.

Для отримання референтних показників обстежили 25 здорових мужчин аналогічного віку, жителів Трускавця.

Цифровий матеріал статистично обробляли на комп'ютері за програмами Excel і Statistica.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ**

*Вплив малих доз  $^{137}\text{Cs}$  і хронічного стресу на мієло-лімфоїдну тканину щурів та деякі метаболічні механізми такого впливу.*

Порівняльне дослідження параметрів фагоцитарної здатності нейтрофілів свідчить, що обидва чинники поодиночі не впливають вірогідно ні на активність, ні на інтенсивність фагоцитозу, оцінювані відповідно за фагоцитарним індексом та мікробним числом. Більше того,  $^{137}\text{Cs}$  навіть дещо стимулює фагоцитарну активність. Натомість сумісна дія суттєво знижує обидва параметри - на 13% і 26% відповідно. Завершеність фагоцитозу знижується, на відміну від попередніх параметрів, вже внаслідок самостійної дії патогенних чинників: радіонукліду - на 28%, стресу - на 32%, а сумісне їх застосування поглиблює депресію кілінгу до 48%. Ще в більшій мірі підлеглим негативному впливу факторів аварії виявлено індекс бактерицидності. Затравка  $^{137}\text{Cs}$  знижує його на 24%, стрес - на 32%, сумісний вплив - на 55%.

Дослідження селезінки за умов дії  $^{137}\text{Cs}$  не виявило суттєвих змін ні її маси, ні більшості елементів спленоцитограми, за винятком зниження на 33% відносного вмісту нейтрофілів та підвищення на 11% - лімфоцитів. Стрес, окрім аналогічних ефектів на нейтрофіли та лімфоцити, знижує вміст лімфобластів на 23%, плазмоцитів - на 16%, ретикулоцитів - на 15% в поєднанні із підвищенням на 87% вмісту моноцитів, а також - маси селезінки на 14%. За умов сумісної дії обидвох чинників спостерігається, окрім моноцитозу і лімфобластопенії, відносна еозинофілія, натомість вираженість нейтрофілопенії, ретикулоцитопенії та плазмоцитопенії сходиться нанівець.

В гемолімфатичному вузлі під впливом  $^{137}\text{Cs}$  виявляється помірне підвищення вмісту ендотеліоцитів в поєднанні із помірним зниженням - плазмоцитів. Стрес спричиняє не лише відносне, а й абсолютне підвищення вмісту у вузлі цих елементів, а також - макрофагів, адже збільшується маса гемолімфатичного вузла. Разом з тим, сумісна дія спричиняє збільшення лише абсолютної кількості макрофагів та ендотеліоцитів за рахунок приросту маси вузла на 41%; при цьому зберігається відносний ендотеліоцитоз.

З метою інтегральної оцінки стану окремих ланок захисних сил організму нами разом із Флюнтом І.С. і Поповичем І.Л. (2000) розроблена спеціальна статистична методика.

Застосування викладеного статистичного підходу дає змогу констатувати, що індекс  $D_3$  стану фагоцитозу, обчислений за індексами  $d$  параметрів активності, інтенсивності і завершеності, під впливом  $^{137}\text{Cs}$  знижується до -0,59, тобто ледь переходить нижню межу норми. Стрес поглиблює пригнічення

фагоцитарної ланки до -0,81, але в межах Іа ст. Натомість сумісна дія обидвох патогенних чинників спричиняє якісно глибшу депресію - Іб ст. ( $D_3 = -1,59$ ).

Кореляційний аналіз виявив прямий зв'язок параметрів фагоцитозу із відносним рівнем в крові паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів і рівнем лімфобластів спленоцитограми ( $r = 0,31 \div 0,60$ ). Натомість кореляція інверсна із еозинофілами та фібробластами спленоцитограми і масою гемолімфатичного вузла ( $r = -0,32 \div -0,47$ ).

Це відображує ситуацію, за якої  $^{137}\text{Cs}$  спричиняє різноскеровані зміни параметрів фагоцитозу: пригнічення бактерицидної здатності нейтрофілів в поєднанні із стимуляцією їх поглинальної активності за відсутності змін мікробного числа, що супроводжується підвищенням долі в лейкоцитограмі паличкоядерних нейтрофілів і зниженням долі в спленоцитограмі еозинофілів. Відчутніше стресорне пригнічення бактерицидності, в меншій мірі - інтенсивності фагоцитозу в поєднанні із незміненою його активністю супроводжується протилежними (стосовно попередньої групи) змінами вмісту паличкоядерних нейтрофілів крові і еозинофілів селезінки, а також суттєвим зниженням вмісту в селезінці лімфобластів. Нарешті, за умов комбінованої дії обидвох чинників пригнічення всіх трьох параметрів фагоцитозу асоціюється із суттєвими відхиленнями від норми семи параметрів мієло-лімфоїдної тканини. З іншого боку, мінімальне пригнічення фагоцитарної ланки під впливом інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  супроводжується максимально вираженим зниженням долі в спленоцитограмі нейтрофілів, а в гемолімфоцитограмі - плазмоцитів і пролімфоцитів в поєднанні із підвищенням ендотеліоцитів. Натомість глибше стресорне пригнічення фагоцитозу асоційоване із менш відчутним відхиленням перелічених параметрів, а максимальна депресія фагоцитарної ланки супроводжується відсутністю вірогідних змін.

Викладене дає підстави для висновку, що зниження відносного вмісту в селезінці нейтрофілів, а в гемолімфатичному вузлі, - плазмоцитів і пролімфоцитів, як і підвищення в останньому вмісту ендотеліоцитів, відіграють компенсаторну роль при дії  $^{137}\text{Cs}$ , стресу та їх комбінації, тобто є факторами саногенезу ("фізіологічною мірою проти хвороби"). Знаменно, що найвідчутніші процеси компенсації поєднуються із мінімально вираженими в цілому, до того ж неоднозначними патологічними процесами в мікрофагоцитах і мієло-лімфоїдній тканині за умов дії  $^{137}\text{Cs}$ ; натомість комбінована дія  $^{137}\text{Cs}$  і стресу, спричиняючи максимальні патологічні зміни, асоціюється із редукцією компенсаторних процесів. Самостійна дія стресу супроводжується проміжною виразністю як патологічних, так і компенсаторних змін в мікрофагоцитах та мієло-лімфоїдній тканині.

*Метаболічні ефекти.* Паралельне визначення в плазмі параметрів білково-азотистого обміну виявило підвищення під впливом  $^{137}\text{Cs}$  рівня білірубіну, зниження - рівня альбумінів, креатиніну та активності АлТ, тоді як сечовина, МСМ і активність АсТ проявляли лише тенденцію до зниження. За умов стресу теж виникає гіпоальбумінемія, розвивається гіперамілаземія, разом з тим, знижується показник тимолової проби, рівні інших параметрів відхиляються у

протилежну сторону порівняно із ефектами радіонукліду. Сумісна дія обидвох факторів характеризується, з одного боку, дальшим підвищенням рівнів сечовини, МСМ, амілази і спостерігається тенденція до гіпобілірубінемії; з іншого боку, значно зменшується активність АлТ і АсТ, розвивається гіперкреатинінемія і підвищується рівень тимолової проби.

За даними кореляційного аналізу, параметри фагоцитозу найтісніше пов'язані з рівнем МСМ та білірубіну. При цьому зв'язки з першим показником інверсні ( $r=-0,47\div-0,63$ ), а з другим - прямі ( $r=0,37\div0,52$ ).

З-поміж іншого блоку метаболічних параметрів констатовано помірне підвищення під впливом  $^{137}\text{Cs}$  рівня в плазмі продуктів ліпопероксидації ДК і МДА в поєднанні із зниженням активності СОД та підвищенням каталази, що свідчить про зниження антиоксидантного індексу. Стрес, навпаки, знижує рівень продуктів ліпопероксидації і активність каталази, проте односкеровано із  $^{137}\text{Cs}$  впливає на активність СОД. Комбінація обидвох чинників діє, в принципі, так же, як і сам стрес, за винятком зміни активності каталази. Такі зміни закономірно прямо пов'язані із змінами активності та інтенсивності фагоцитозу ( $r=0,41\div0,59$ ), але не завершеності його ( $r=0,15\div0,16$ ).

При оцінці андрогенної активності за екскрецією з сечею 17-КС та мінералокортикоїдної активності (МКА) за К/Na-коефіцієнтом сечі змін під впливом  $^{137}\text{Cs}$  не виявлено. Стрес суттєво підвищує андрогенну активність, не впливаючи на МКА. За умов же комбінованої дії обидвох чинників остання суттєво пригнічується в поєднанні із підвищенням екскреції 17-КС. Виявлені гормональні порушення закономірно пов'язані із змінами параметрів фагоцитозу. При цьому активація андрогенної функції визначає, в першу чергу, пригнічення бактерицидності нейтрофілів ( $r=-0,55$ ), в меншій мірі - інтенсивності фагоцитозу, натомість пригнічення останньої детермінується саме односкерованою динамікою МКА ( $r=0,74$ ).

*Факторний та дискримінантний аналіз стану мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму у щурів.* З метою виявлення найбільш інформативних показників мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму проведено факторний аналіз сукупності визначуваних параметрів.

Показано що, із 57 визначуваних параметрів мієло-лімфоїдної тканини та метаболізму щурів сутнісними можна вважати 25 (15 та 10 відповідно), які в інформаційному полі сконцентровані у семи головних компонентах і містять понад 2/3 всієї інформації.

З метою оцінки глобальних відмінностей між чотирма експериментальними групами та пошуку параметрів, які визначають ці відмінності, ми застосували дискримінантний аналіз. Із всієї сукупності зареєстрованих параметрів програмою включені у модель 18: 13 імунних та 5 метаболічних. Класифікуюча інформація, яка міститься у дискримінантних змінних, сконденсована у трьох радикалах. При цьому I радикал поглинає 85% загальних дискримінантних можливостей, II - 12% і III - решту 3%. Віддалі Mahalanobis між групами склали: контроль -  $^{137}\text{Cs}$  - 9 ( $p<10^{-4}$ ); контроль - стрес - 11,4 ( $p=10^{-6}$ ); контроль - комбінація - 19 ( $p<10^{-6}$ );  $^{137}\text{Cs}$  - стрес - 5,7 ( $p=0,001$ );

$^{137}\text{Cs}$  - комбінація – 13,5 ( $p < 10^{-6}$ ); стрес - комбінація – 8,8 ( $p < 10^{-4}$ ). Отже, групи чітко розмежовуються між собою. Відібрані 18 змінних, будучи включені у дискримінаційні функції, дозволяють із точністю 97,4% ретроспективно віднести кожну окрему тварину до однієї із чотирьох груп.

*Особливості стану захисних систем осіб, підданих дії малих доз  $^{137}\text{Cs}$  і хронічного стресу та їх комбінації.*

*Фагоцитарна ланка імунітету та неспецифічний захист.* Лебедев К.А. і Понякіна И.Д. (1990) інформативнішими вважають відносні показники імунного статусу, натомість Передерий В.Г. и др. (1995) - абсолютні. Тому констеляція перелічених показників фагоцитарної ланки імунітету була умовно розділена нами на відносні (інтенсивні) та абсолютні (екстенсивні).

Виявлено, що у контрольних хворих на тлі нормального відносного вмісту нейтрофілів доля останніх, здатних поглинати мікроби, складає 86% середньої норми (СН). В тій чи ще більшій мірі знижені показники завершеності фагоцитозу: індекс кіллінгу складає 85% СН, індекс бактерицидності - 72% СН.

Деякого іншого характеру зміни виявлено стосовно моноцитів: значне зниження відносного вмісту (до 66% СН) поєднується із тенденцією до підвищення їх фагоцитарної активності, яка складає 114% СН. Співрозмірно до зниження МіФІ знижується активність лізоциму (до 74% СН) та комплемента (до 84% СН). Внаслідок лише незначної тенденції до зниження абсолютного вмісту нейтрофілів (94% СН), мікрофагоцитарна ємність виявилася зниженою лише до 91% СН, а внаслідок практично нормальної інтенсивності фагоцитозу (мікробне число склало 98% СН) мікробна ємність виявилася зниженою лише до 78% СН. Бактерицидна здатність нейтрофілів, як добуток низки показників фагоцитарної ланки ( $\text{БЦЗН} = \text{Л} \cdot \text{N} \cdot \text{МіФІ} \cdot \text{МЧ} \cdot \text{ІК}$ ), склала 85% СН. Вміст макрофагів виявився зниженим до 70% СН.

Захворювання на тлі хронічного поступлення в організм радіонуклідів, головним чином  $^{137}\text{Cs}$ , супроводжується зниженням БЦЗН - до 45% СН. Це зумовлено не стільки зниженням абсолютного вмісту нейтрофілів (до 90% СН), як ослабленням інтенсивності фагоцитозу до 79% СН, активності - до 75%, його завершеності - до 64%, індексу бактерицидності - до 48% СН. Деяко наростає дефіцит активності лізоциму (66% СН) та комплемента (72% СН), сходять нанівець (до 105% СН) компенсаторне підвищення активності макрофагів, наслідком чого макрофагоцитарна ємність падає до 40% СН.

Інтегральний індекс D відхилення від норми восьми відносних показників досягає -1,13, тобто нижньої межі Іа ст., проти -0,67 в контрольній групі. Деяко менш виражене пригнічення констатовано стосовно семи абсолютних показників: -0,86 проти пограничного рівня (-0,42) в хворих, не підлеглих дії інкорпорованих радіонуклідів.

Перебіг патологічного процесу в нирці на тлі хронічного психо-емоційного стресу асоціюється із таким же, як і в попередній групі, інтегральним пригніченням відносних показників фагоцитозу та неспецифічного захисту (-1,13), натомість відхилення від норми абсолютних показників не відрізняється від такого в контрольній групі (-0,57). При цьому БЦЗН падає до 51% СН

внаслідок зменшення активності фагоцитозу до 89% СН, його завершеності - до 44% СН (при збереженні інтенсивності на рівні 95% СН, як і абсолютного вмісту нейтрофілів - до 103% СН). Активність лізоциму знаходиться на рівні попередньої групи (64% СН), як і комплемента (68% СН). Натомість зберігається компенсаторне підвищення фагоцитарної активності моноцитів (115% СН), що за дещо меншого дефіциту моноцитів (49% СН) дає менший дефіцит макрофагоцитарної ємності (58% СН).

У ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі зазнали впливу як радіаційного, так і психо-емоційного чинників, хронічний калькульозний піелонефрит протікає на тлі суттєво глибшого пригнічення фагоцитозу та неспецифічного захисту. Так, інтегральний індекс відносних показників сягає -1,57, а абсолютних: -0,95. Такий інтегральний стан пояснюється, передовсім, максимальним пригніченням активності лізоциму (52% СН), активності (до 60% СН), інтенсивності (до 71% СН) і завершеності (до 51% СН) фагоцитозу, що за збереження загального вмісту нейтрофілів (101% СН) дає зниження мікрофагоцитарної ємності до 49% СН, мікробної ємності нейтрофілів - до 40% СН, а їх бактерицидної здатності - до 28% СН. Разом з тим, активність комплемента, вміст в крові моноцитів і макрофагів, а також фагоцитарна активність останніх залишаються на рівні двох попередніх груп (73%, 57%, 60% і 107% СН відповідно).

*Клітинний та гуморальний імунітет (Т-, В- та К-ланки).* Виявлено, що у хворих контрольної групи відносний вміст CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів знаходиться на граничному рівні, складаючи 93% СН, це ж стосується вмісту як теофілінрезистентної субпопуляції (90% СН), так і субпопуляції гелперів/індукторів (106% СН). Натомість вміст теофілінчутливої та "активної" субпопуляцій вірогідно знижений (87% СН і 65% СН відповідно). В такій же мірі знижена РБТЛ на ФГА (66% СН). Інтегральний індекс D відхилення від норми відносних показників Т-ланки знаходиться в середній зоні дефіциту Іа ст. (-0,94).

Поступлення в організм малих доз радіонуклідів не накладає скільки-небудь відчутного відбитку на інтегральний стан даної ланки імунітету (індекс D складає -0,88), проте при порівняльному аналізі окремих параметрів виявляється нижчий на 9% рівень CD3-лімфоцитів, на 5% - теофілінрезистентних Т-лімфоцитів та вищий на 8% рівень РБТЛ за ідентичного рівня "активної" субпопуляції. Хронічний психо-емоційний стрес суттєво відбивається на загальному стані Т-ланки, пригнічуючи його до нижнього рівня Іа ст. (-1,03). Найбільший вклад у дефіцит вносить гальмування РБТЛ та зниження вмісту "активної" субпопуляції. Практично аналогічний рівень загального пригнічення констатовано і у ліквідаторів (-1,18). Разом з тим, у них має місце максимальне зниження вмісту E<sub>a</sub>-ПУЛ, E<sub>ТФР</sub>-ПУЛ і CD4-лімфоцитів в поєднанні із нормальним вмістом теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів.

На відміну від відносних показників, абсолютні величини параметрів Т-клітинної ланки у хворих усіх груп знайдені в межах норми. При цьому у

хворих, підлеглих хронічному психо-емоційному стресу, інтегральний індекс D знаходиться біля верхньої, а у хворих решти груп - біля нижньої межі діапазону норми.

Стан кіллерної ланки імунітету оцінювали за вмістом Т- і натуральних кіллерів, рівнем природної кіллерної активності, реалізованої останніми, а також антитілазалежної цитотоксичності, здійснюваної, як відомо, К-лімфоцитами. Констатовано, що у хворих контрольної групи перелічені параметри знижені приблизно однаковою мірою, а інтегральний стан кіллерної ланки оцінюється як дефіцит Ia ст. (-0,79). Інкорпорація малих доз радіонуклідів не тільки не погіршує її стану, а й спричиняє незначну тенденцію до активації, особливо натуральних кіллерів. Хронічний стрес, не відбиваючись на вмісті Т-кіллерів, помірно послаблює натуральні кіллери і відчутно - функцію К-кіллерів, що дає у підсумку зниження індексу D до -0,88. Аналогічний інтегральний стан кіллерної ланки імунітету має місце і у ліквідаторів. При цьому у них рівень Т-кіллерів підвищується до зони норми.

Стосовно В-ланки виявлено, що у хворих контрольної групи за нормального як відносного, так і абсолютного вмісту В-лімфоцитів має місце дизімуноглобулінемія: зниження на 22% концентрації IgG в поєднанні із підвищенням - IgG A і M на 56% і 28% відповідно. Дизімуноглобулінемія супроводжується підвищенням рівня ЦІК великих розмірів у 2,7 раза, а середніх і малих розмірів - в 1,5 раза.

Захворювання на тлі інкорпорації радіонуклідів супроводжується підвищенням вмісту В-лімфоцитів, дальшим незначним ростом концентрації IgG A і M в поєднанні із дуже значним підвищенням рівня ЦІК малих і, особливо, середніх розмірів, тоді як рівень ЦІК великих розмірів знижується, залишаючись все ж підвищеним.

У підсумку міра активації В-ланки сягає IIa ст. проти Ib ст. в контрольній групі. Аналогічний вплив на інтегральний стан В-ланки чинить супроводжуючий захворювання хронічний психо-емоційний стрес. При цьому рівень дрібно - і середньомолекулярних ЦІК та абсолютний вміст В-лімфоцитів вищий, ніж в попередній групі, а великомолекулярних ЦІК та процент В-лімфоцитів нижчий, на рівні середньої норми. У ліквідаторів із аналогічним захворюванням констатовано максимальну міру активації В-ланки - до рівня IIb ст. Це досягається за рахунок максимальних рівнів ЦІК усіх розмірів, а особливо - середньомолекулярних, та IgA в поєднанні із мінімальним рівнем IgG.

Відносний вміст 0-лімфоцитів у хворих контрольної групи склав  $13,5 \pm 0,9\%$  проти  $4,5 \pm 0,5\%$  в донорів. Малі дози радіонуклідів не впливають на рівень 0-лімфоцитів ( $13,7 \pm 0,9\%$ ), натомість хронічний стрес підвищує його до  $19,1 \pm 1,1\%$ . На такому ж рівні ( $20,1 \pm 1,1\%$ ) констатовано вміст 0-лімфоцитів у ліквідаторів.

*Інтегральна оцінка імунного статусу.* Отримані результати дослідження стану фагоцитарної, Т-, В- і кіллерної ланок імунітету обстежених груп хворих сконцентровані у вигляді 6 блоків інтегральних індексів  $I_D$  і D (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика відхилення від норми інтегральних індексів імунітету

	Група Показник		Контроль	Радіонукліди	Психоемоційний стрес (ПЕС)	Радіонукліди та ПЕС
.	Фагоцитарна ланка (відносні)	D	0,87 1 - 0,666	0,736 - 1,130	0,737 -1,129	0,685 - 1,567
.	Фагоцитарна ланка (абсолютні)	D	0,80 7 - 0,424	0,577 - 0,858	0,744 -0,572	0,569 - 0,948
.	T-клітинна ланка (відносні)	D	0,87 1 - 0,935	0,863 - 0,880	0,831 -1,033	0,772 - 1,180
.	T-клітинна ланка (абсолютні)	D	0,91 0 - 0,441	0,916 - 0,386	1,013 +0,340	0,876 - 0,491
.	B-клітинна ланка	D	1,35 3 +2, 029	1,489 +2,5 24	1,415 +2,536	1,668 +3,8 57
.	Кіллерна ланка	D	0,53 4 - 0,793	0,599 - 0,703	0,476 -0,879	0,476 - 0,846

Примітка. I - кількість врахованих параметрів

Чітко видно, по-перше, різновекторні зміни окремих ланок імунітету: пригнічення фагоцитарної, T- і кіллерної ланок та активізацію B-ланки, так що має місце імунодисфункція. Це узгоджується із даними більшості авторів. По-друге, для кожної ланки імунітету характерна чітка градація інтегральних індексів: мінімальні відхилення від норми в ту чи іншу сторону мають місце у хворих контрольної групи, тобто не обтяжених впливом несприятливих чинників, натомість у ліквідаторів, підлеглих комбінованій дії радіаційного і стресорного факторів, відхилення максимальні. Виразність дисфункції фагоцитарної (відносні показники) і B-ланок імунітету у хворих, підлеглих окремій дії того чи іншого патогенного фактора, посідає проміжне становище і приблизно однакова. Аналогічне з ліквідаторами зниження інтегрального індексу D фагоцитозу (абсолютні показники) має місце у хворих, підлеглих дії радіонуклідів, а індексу D кіллерної ланки - у хворих, підлеглих хронічному

психо-емоційному стресу. Абсолютні показники Т-ланки в усіх групах хворих не виходять за межі норми.

*Внутрішньосистемні та міжсистемні взаємозв'язки параметрів Т-, В- і фагоцитарної ланок імунітету.* Згідно з концепцією Лебедева К.А. и Понякиной И.Д. (1990), ступінь активності імунної системи тісно пов'язаний з коефіцієнтом спряження (КС) її компонентів. Базуючись на викладеній концепції, нами проаналізовано кореляційні взаємозв'язки між параметрами всередині фагоцитарної ланки і об'єднаної Т,В- ланки, а також між обома ланками у хворих з асептичним уролітіазом та обтяженим пієлонефритом в фазі ремісії чи латентного процесу. Виявилось, що за відсутності інфекційно-запального процесу в ураженій нирці має місце незначний, практично однаковий, рівень напруження обох ланок імунної системи. Трансформація асептичної фази у латентну інфекцію супроводжується приблизно в однаковій мірі поглибленням імунодисфункції до межі між "значною" і "вираженою", разом з тим зміни КС носять дискордантний характер: якщо напруженість у фагоцитарній ланці дещо знижується, то у Т,В-клітинній - стрімко зростає. Досягнення ремісії запалення разом з редукцією імунодисфункції асоціюється із максималізацією напруження у Т,В-ланці при збереженні на високому рівні КС в фагоцитарній ланці.

Відстежена еволюція процесу за динамікою КС параметрів захисних систем, як внутрішньосистемного, так і міжсистемного, в поєднанні із змінами імунного статусу в цілому, оціненого індексами D, що охоплюють 27 показників. Виявлено два паттерни. Перший стосується внутрішньосистемної скорельованості параметрів фагоцитарної ланки і характеризується незначним зниженням коефіцієнтів при переході від асептичного уролітіазу до латентного запалення з наступним їх суттєвим підвищенням у фазі ремісії. При другому паттерні спряження між Т,В-ланкою і фагоцитозом та внутрішньосистемне між параметрами Т,В-ланки зростає при переході від асептичного уролітіазу до латентного запалення, з подальшим підвищенням при настанні ремісії.

*Деякі метаболічні чинники імунодисфункції.* З огляду на загальноприйнятту концепцію про молекули середньої маси (МСМ) як маркер ендогенної інтоксикації, одним з наслідків котрої є пригнічення фагоцитозу, було сформовано три групи, відповідно до їх рівня в сироватці та сечі. В першій групі вміст МСМ крові знаходився в межах 0,234-0,315 од., в другій - 0,365-0,500 од., а в третій - 0,560-0,675 од. Вміст МСМ в сечі знаходився в тісному зв'язку з таким в сироватці ( $r=0,89$ ;  $p<0,001$ ).

Аналіз показує, що незначне перевищення верхньої межі норми вмісту МСМ практично не впливає на стан фагоцитозу, проте вже 1,5-2-разове підвищення рівня МСМ в крові, віддзеркалене в сечі, суттєво пригнічує його. Дальше підвищення МСМ має наслідком ще глибше пригнічення фагоцитозу. Коефіцієнт лінійної кореляції між МСМ сироватки та фагоцитарним індексом складає  $-0,67$  ( $p<0,001$ ), фагоцитарним числом:  $-0,52$  ( $p<0,001$ ). Виявлена позитивна помірною кореляція ( $r=0,49$ ;  $p<0,03$ ) між рівнем МСМ та співвідношенням фракцій  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінів, з одного боку, та значна негативна



( $r=-0,58$ ;  $p<0,01$ ) між індексом  $\beta/\gamma$  та фагоцитарним індексом, але не фагоцитарним числом ( $r=-0,29$ ). Певну роль у пригніченні фагоцитозу відіграють урати, вміст котрих корелює з МСМ ( $r=0,50$ ;  $p<0,01$ ), але лише при досягненні високих концентрацій. Решта із досліджених метаболічних показників не виявили свого впливу на фагоцитоз.

Відомо, що на поверхні лімфоцитів локалізовані рецептори для кальційтриолу. З огляду на це, з одного боку, та наявності порушень обміну кальцію у хворих на уролітіаз - з другого боку, нами проаналізовано зв'язки між вмістом в крові кальцію, магнію, уратів, екскрецією їх та оксалатів з сечею і рівнем імуноглобулінів G, A, M, ЦК та Т-лімфоцитів. Сформовано дві групи порівняння. У хворих на уролітіаз першої групи концентрація в сироватці кальцію знаходилася в нижній половині зони норми (2,20-2,49 мМ/л). У хворих другої групи мала місце гіпокальціємія: 1,60-2,10 мМ/л. При цьому концентрація магнію в обидвох групах була в зоні норми. У хворих з гіпокальціємією добова екскреція з сечею уратів виявилась на 20% вищою, а оксалатів - на 24% нижчою порівняно з показниками осіб з нормальним рівнем кальцію крові. Гіпокальціємія асоціюється з нижчим на 35% рівнем кальційурії і на 29% - магнійурії порівняно з відповідними показниками при нормокальціємії. Вміст лімфоцитів при нормокальціємії вірогідно не відрізнявся від норми (91%), тоді як гіпокальціємія поєднується з лімфопенією (80%). Якщо відносний вміст Т-лімфоцитів пересічно становив  $54,8\pm 3,1\%$  і  $52,4\pm 3,1\%$  (101% і 97% СН), то абсолютний їх вміст суттєво відрізнявся співрозмірно до концентрації кальцію: у хворих з нормальними показниками він склав пересічно  $1,03\pm 0,11$  Г/л (97%), тоді як у випадку гіпокальціємії - лише  $0,75\pm 0,10$  Г/л (71%). Гіпокальціємія поєднується з нормальним вмістом уратів -  $405\pm 60$  мкМ/л (104%), підвищеним - Igg A (132%), M (122%) та ЦК (132%), тоді як у хворих з нормальним вмістом кальцію відхилення даних показників виражені в меншій мірі чи навіть протилежні: урати -  $339\pm 21$  мкМ/л (87%), IgA - 117%, Ig M - 85%, ЦК - 96% СН.

*Факторний і дискримінантний аналіз імунного статусу.* Показано, що із 55 визначуваних параметрів імунітету суттєвими можна вважати 26, які в інформаційному полі сконцентровані у шести головних компонентах і містять понад 2/3 всієї інформації.

Методом дискримінантного аналізу із всієї сукупності зареєстрованих параметрів відібрано 15. Класифікуюча інформація сконденсована у трьох радикалах. При цьому I радикал поглинає 87% загальних дискримінантних можливостей, II - 8,5% і III - решту 4,5%. Віддалі Mahalanobis між групами склали: контроль - радіонукліди -  $13,6$  ( $p<10^{-6}$ ); контроль - стрес -  $19$  ( $p<10^{-6}$ ); контроль - ліквідатори -  $14,8$  ( $p<10^{-6}$ ); радіонукліди - стрес -  $7,3$  ( $p<10^{-6}$ ); радіонукліди - ліквідатори -  $4,4$  ( $p<10^{-6}$ ); стрес - ліквідатори -  $7,5$  ( $p<10^{-6}$ ), тобто групи чітко розмежовуються між собою. Відібрані 15 змінних, будучи включені у дискримінаційні функції, дозволяють із точністю 100% ретроспективно віднести кожному окрему особу до однієї із чотирьох груп.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукових задач, які з'ясовують роль малих доз  $^{137}\text{Cs}$  і хронічного психо-емоційного стресу за умов їх окремої та поєднаної дії на розвиток змін показників імунної системи ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології. Ці задачі вирішені шляхом експерименту на щурах та клінічних спостережень за пацієнтами.

1. В модельних експериментах на щурах з'ясовано, що мала доза інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  помірно (на 24%) пригнічує бактерицидність нейтрофілів та дещо підвищує (на 5%) активність фагоцитозу. Стрес спричиняє пригнічення індексу кіллінгу мікробів, помірне (на 9%) зменшення мікробного числа. Комбінована дія обох патогенних чинників призводить до максимального пригнічення усіх трьох параметрів фагоцитозу: активності - на 13%, інтенсивності - на 24%, завершеності - на 8%.

2. Виявлено супутні патологічні відхилення порівняно з контрольними у низки параметрів мієло-лімфоїдної тканини, а саме: відносного вмісту в лейкоцитограмі периферійної крові паличко- і сегментоядерних нейтрофілів та моноцитів, в спленоцитограмі - вмісту лімфобластів, фібробластів і еозинофілів, а також збільшення маси гемо-лімфатичного вузла. Патологічні відхилення максимально виражені за умов комбінованої дії радіаційного та стресорного чинників. Поряд із патологічними виявлено і компенсаторні відхилення від норми (зниження вмісту в селезінці нейтрофілів, у гемолімфатичному вузлі - пролімфоцитів і плазмоцитів в поєднанні із підвищенням - ендотеліоцитів).

3. В клінічних спостереженнях за хворими на хронічний калькульозний пієлонефрит в фазі ремісії чи латентного процесу констатовано, що виразність імунодисфункції (депресії фагоцитарної, кіллерної та Т-ланок в поєднанні із активізацією В-ланки імунітету) мінімальна (-47÷-9% і +35% відповідно) у осіб, не підлеглих дії ні інкорпорованих радіонуклідів, ні хронічного психо-емоційного стресу, натомість імунодисфункція максимально виражена у ліквідаторів аварії на ЧАЕС (-52÷-12% і +67% відповідно).

4. Відхилення від норми параметрів, що забезпечують імунітет тою чи іншою мірою в осіб, яких обстежували, зумовлені метаболічними факторами: підвищенням в крові рівня молекул середньої маси, зниженням вмісту кальцію та ступенем вираженості диспротеїнемії.

5. Шляхом застосування методів факторного і дискримінантного аналізів виділено низку параметрів імунітету та білково-азотистого і ліпідного метаболізму, які пояснюють максимальну долю дисперсії, містять інформацію про характерні особливості кожної із груп спостереження, тобто найбільш інформативні.

6. Встановлено внутрішньосистемну і міжсистемну скорельованість параметрів захисних систем і продемонстровано високу інформативність коефіцієнту спряження, суттєво відмінного при різних фазах патологічного

запального процесу в нирках. Він мінімальний в осіб з асептичним уролітіазом, в 1,4 рази вищий за наявності супутнього латентного калькульозного пієлонефриту та в 1,9 рази вищий у фазі ремісії.

7. Імунні прояви "чорнобильського синдрому" є наслідком поєднаної дії радіаційного та стресорного чинників, кожен із яких зокрема за даних рівнів інтенсивності малоефективний стосовно виявлених відхилень параметрів імунного статусу.

### **Список опублікованих наукових праць за темою дисертації**

#### **Монографія:**

1. Чорнобиль, імунітет, нирки / Флюнт І.С., Попович І.Л., Чебаненко Л.О., Чапля М.М., Білас В.Р. - К.: Комп'ютерпрес, 2001.- 210 с.

#### **Розділи у монографіях:**

2. Вплив малих доз  $^{137}\text{Cs}$  і хронічного стресу на мієло-лімфоїдну тканину щурів та деякі метаболічні механізми / Івасівка С.В., Чапля М.М., Білас В.Р., Ковальчук Г.Я., Гучко Б.Я.// Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 141-154.

3. Чапля М.М. Особливості стану захисних систем осіб, підлеглих дії малих доз  $^{137}\text{Cs}$  і хронічного стресу та їх комбінації // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 155-190.

#### **Статті:**

4. Чапля М.М. Фактори метаболічної депресії фагоцитозу в урологічних хворих // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 47-49.

5. Чапля М.М. Імуномодуюча дія літогенних субстанцій у хворих на сечокам'яну хворобу, котрі лікуються на курорті Трускавець // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия: Междун. науч.-практ. конф. (Ялта, 29 сен.-2 окт. 1999 г.).- Мед. реаб., курортол., фізіотер.- 1999.- № 3 (дод.).- С.116.

6. Чапля М.М. Роль факторів чорнобильської катастрофи - інкорпорованих радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  та хронічного психо-емоційного стресу - у порушеннях імунітету // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 3.- С. 18-28,

7. Роль інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  та психо-емоційного стресу у імунотропних та метаболічних ефектах у щурів / Чапля М.М., Білас В.Р., Гучко Б.Я., Попович І.Л.// Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 4.- С. 57-72.

8. Чапля М.М., Попович І.Л. Роль факторів чорнобильської катастрофи - інкорпорованих радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  та хронічного психо-емоційного стресу - у порушеннях природженого і набутого імунітету // Трускавецький бальнеологічний альманах: Мат. V конф. Асоціації учених, присвяченої 180-річчю курорту та 60-річчю м. Трускавця (Трускавець, 7 вересня 2007 р.).- Трускавець, 2007.- С. 121-131.

## АНОТАЦІЯ

**Чапля М.М. Роль факторів Чорнобильської катастрофи - інкорпорованих радіонуклідів  $^{137}\text{Cs}$  та хронічного психо-емоційного стресу - у порушеннях природженого і набутого імунітету (експериментально-клінічне дослідження).- Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія.- Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2008.

В експерименті на щурах з'ясовано, що мала доза інкорпорованого  $^{137}\text{Cs}$  помірно пригнічує фагоцитоз, хронічний психо-емоційний стрес спричиняє відчутніше його пригнічення, натомість комбінована дія обох патогенних чинників призводить до максимальної депресії усіх трьох параметрів фагоцитозу. Виявлено супутні патологічні відхилення низки параметрів мієло-лімфоїдної тканини. Патологічні відхилення максимально виражені за умов комбінованої дії радіаційного та стресорного чинників.

В клініко-фізіологічних спостереженнях за хворими на хронічний калькульозний пієлонефрит в фазі ремісії чи латентного процесу констатовано, що виразність імунодисфункції мінімальна у осіб, не підлеглих дії ні інкорпорованих радіонуклідів, ні хронічного психо-емоційного стресу, натомість імунодисфункція максимально виражена у ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

**Ключові слова:** хронічний стрес,  $^{137}\text{Cs}$ , імунодисфункція у щурів та осіб, підлеглих дії патогенних факторів аварії на ЧАЕС.

## АННОТАЦИЯ

**Чапля Н.Н. Роль факторов Чернобыльской катастрофы - инкорпорированных радионуклидов  $^{137}\text{Cs}$  и хронического психо-эмоционального стресса - в нарушениях врожденного и приобретенного иммунитета (экспериментально-клиническое исследование).- Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология.- Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2008.

В экспериментах на крысах выяснено, что малая доза инкорпорированного  $^{137}\text{Cs}$  умеренно угнетает фагоцитоз, хронический психо-эмоциональный стресс вызывает ощутимые его угнетение, тогда как комбинированное действие обеих патогенных факторов приводит к максимальной депрессии всех трех параметров фагоцитоза. Выявлены сопутствующие патологические отклонения ряда параметров миело-лимфоидной ткани. Патологические отклонения максимально выражены при условиях комбинированного действия радиационного и стрессорного факторов.

В клиничко-физиологических наблюдениях за больными хроническим калькулёзным пиелонефритом в фазе ремиссии или латентного процесса

констатировано, что выраженность иммунодисфункции минимальная у лиц, не подвергшихся действию ни инкорпорированных радионуклидов, ни хронического психо-эмоционального стресса, тогда как иммунодисфункция максимально выражена у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

**Ключевые слова:** хронический стресс,  $^{137}\text{Cs}$ , иммунодисфункция у крыс и лиц, подверженных действию патогенных факторов аварии на ЧАЭС.

## ANNOTATION

**Chaplya N.N. A role of the factors of chernobyl accident - incorporated radionucleides  $^{137}\text{Cs}$  and chronic psycho-emotional stress - in infringements of the inherent and acquired immunity (experimental-clinical research).- Manuscript.**

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.03.04 - pathological physiology.- Ternopil State Medical University name after I.Ya. Horbachevsky of the Ministry of Health Ukraine, Ternopil, 2008.

In the dissertation the theoretical generalization and new decision of scientific tasks is induced which find out a role of small dozes  $^{137}\text{Cs}$  and chronic психо-emotional stress in conditions of their separate and combined action on development of changes of immune parameters in the liquidators of failure on ChNPP with the different forms of urological pathology. These tasks are solved by modeling experiment on rats and clinical supervision over the patients.

In modelling experiments on rats is found out, that the small doze incorporated  $^{137}\text{Cs}$  moderately oppresses bacteriocidity of neutrophyles, does not influence intensity phagocytose and raises its activity a little. Chronic психо-emotional (zoosocial) stress causes more appreciable changes, whereas the combined action results both patogene factors in the maximal oppression of all three parameters phagocytose (activity, intensity and completeness)..

The accompanying pathological deviations(rejections) of a number(line) of parameters myelo-lymphoid tissue as much as possible expressed at combined action radiating and stressor factors are revealed. Alongside with pathological are revealed and compensatory deviation from norms as much as possible expressed at action of a small doze  $^{137}\text{Cs}$ , is moderate - at stress and descend on is not present at a combination of both simulated factors. A number of parameters of metabolic and endocrine status naturally connected with pathological and compensatory changes myelo-lymphoid tissue, caused researched factors is revealed. In cliiniical supervision over the patients chronic calculosa pyelonephritis in a phase remission or latent process is ascertained, that expressiveness of immunodysfunction minimal at the persons who have not undergone to action incorporated radionucleides, chronic психо-emotional stress, at the same time immunodysfunction is as much as possible expressed at the liquidators of failure on ChNPP. The patients living in territories, polluted  $^{137}\text{Cs}$ , and also working in conditions of chronic психо-emotional stress,

occupy an intermediate place concerning a degree expressiveness of immunodysfunction.

The deviations from norm of immune parameters in this or that measure are caused by metabolic factors: by increase in blood level of molecules of middle mass, decrease of calciumemia and degree of dysproteinemia.

On the data of the correlation analysis, the parameters of phagocytose are most closely connected to a level of MMM (inversely) and bilirubine (directly). The second pair with less strong connections form urea (inversely) and thymol test (directly). More weaker correlation connections with by phagocytic parameters are revealed rather activities of amylase both aspartataminotransferase and globulinaemia.

By application of methods factor and dyscriminant analyses a number of parameters of immunity, protein-nitric and lipid metabolism is allocated which most informativ and can be recommended as the screening-tests and predictors at an estimation expressiveness of immunodysfunction at the patients with chronic pyelonephritis calculosa, and also risk of relapse active inflamatory process in kidneys.

Is established intrasystem and intersystem relationships of parameters of protective systems and is shown high informativity factor of interface, it is essential excellent at different phases pathological inflamatory process in kidneys. The definition intrasystem and intersystem factors interface too can be recommended in quality enough informativ of the characteristic of condition of functional protective systems and to be applied with the purpose of estimation of efficiency of healing-preventive measures.

The immunological display of "chornobylian syndrome" are a consequence of the combined action radiating and stressoring factors, each of which, separately is low effective at the given levels of intensity.

**Key words:** chronic stress, <sup>137</sup>Cs, immunodysfunction at rats and persons subject to action patogenic factors of failure on ChNPP.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

CD - кластер диференціації  
D – інтегральний індекс  
d – відхилення від інтегрального індексу  
Ig – імуноглобуліни  
N - нейтрофіли  
NK- натуральні кіллери  
17-КС – 17-кетостероїди  
АЗКЦ - антитілозалежна клітинна цитотоксичність  
АлТ - аланінова трансаміназа  
АсТ - аспарагінова трансаміназа  
Бк - беккерель  
БЦЗН - бактерицидна здатність нейтрофілів  
ВГЛ - великий грануловмісний лімфоцит  
Гр – грей  
ДК - дієнові кон'югати  
Еа-РУЛ - "активні" лімфоцити  
Е-РУЛ - лімфоцити, що утворюють розетки з еритроцитами барана спонтанно  
Е<sub>ТФР</sub>-РУЛ - теофілінрезистентні лімфоцити  
Е<sub>ТФЧ</sub>-РУЛ - теофілінчутливі лімфоцити  
Зв - зіверт  
ІБЦ - індекс бактерицидності  
ІК - індекс кілінгу  
Кі – кюрі  
КС – коефіцієнт спряження  
Л - лейкоцити  
ЛП – ліпопротеїди  
МДА – малоновий діальдегід  
МКА - мінералокортикоїдна активність  
МСМ - молекули середньої маси  
МіФІ – мікрофагоцитарний індекс  
МіФЄ - мікрофагоцитарна ємність  
МЧ - мікробне число  
НАД\*Н – нікотинамідаденіндинуклеотид  
ПКА – природна кіллерна активність  
ПОЛ - перекисне окислення ліпідів  
РБТЛ - реакція бласттрансформації лімфоцитів  
СН - середня норма  
СОД - супероксиддисмутаза  
ФГА - фітогемагглютинін  
ФІ - фагоцитарний індекс  
ФЧ - фагоцитарне число  
ХС - холестерин  
ЦК - циркулюючі імунні комплекси