

Учитывая, что при применении актовегина возможны аллергические реакции, мы обращали особое внимание на проявление этого фактора у пациентов. В первые 5 мин. инфузии у 8 (3,7%) больных отмечалось чувство жара, усиленное потоотделение, повышение температуры тела до 37°, ощущение учащенного сердцебиения, что бесследно исчезало в течение последующих 10–15 мин. введения препарата. Несмотря на вышесказанное, случаев исключения больного из исследования по причине индивидуальной непереносимости не было.

#### **Заключение**

Таким образом, включение актовегина в комплексную терапию пациентов с ИБС приводит к более раннему началу стабилизации стенокардии, улучшению клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Необходимо отметить небольшой процент побочных реакций во время лечения, а также то, что применение актовегина способствует субъективно лучшей переносимости пероральных нитратов.

#### **Выводы**

1. Клиническое значение исследования состоит в том, что при комбинированном лечении ИБС выявлено значительное улучшение клинических проявлений заболевания, результатов нагрузочных проб и показателей сократимости сердца.

2. Комбинированная терапия актовегина с другими антиангинальными препаратами хорошо переносится больными.

3. Актовегин в комбинации с антиангинальными средствами повышает толерантность к физическим нагрузкам как в плане увеличения мощности нагрузки, так и общего объема выполненных работ. Препарат уменьшает вызванную нагрузкой ишемию, что проявляется в виде увеличения времени до появления специфической депрессии сегмента ST и до возникновения ангинозной боли.

4. Терапия актовегином приводит к увеличению сократительной способности сердечной мышцы, что проявляется в виде увеличения фракции выброса, а также уменьшения конечно-диастолического размера левого желудочка. При этом следует отметить, что у пациентов с исходно низкими показателями фракции выброса отмечается наибольший процент прироста сократимости.

6. Наряду с антигипоксическим, инсулиноподобным, цитопротективным и репаративными эффектами ведущей точкой приложения актовегина у пациентов с ИБС является коррекция тканевого метаболизма в условиях гипоксии, что выражается в стабилизации биохимических показателей крови и улучшении контрактильной функции левого желудочка.

7. Проведение одного курса терапии актовегином в комбинации с антиангинальными средствами (пациенты 1 группы) показало большую эффективность данного препарата, чем у пациентов с повторным курсом. Возможно, это связано с недостаточным количеством пациентов во второй группе и требует дальнейшего изучения.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. О कोरोков, Н. А. Лечение болезней внутренних органов: в 3 т. / Н. А. О कोरोков. — Минск: Медицинская литература, 1997 г. — Т.3, кн.1: Лечение болезней сердца и сосудов. — 464 с.
2. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике / А. М. Шилов // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 2. — С. 18–24.
3. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС / И. В. Неверов // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 18. — С. 38–42.
4. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция / А. Х. Коган [и др.] // Патофизиология. — 1992. — № 2. — С. 5–15.
5. Бояринов, А. П. Метаболические эффекты нейротропного действия актовегина в условиях гипоксии. Актовегин. Новые аспекты клинического применения / А. П. Бояринов, А. А. Пенкнович, Н. В. Мухина — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002. — 85 с.

*Поступила 16.02.2012*

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

**УДК 612.017.1:546.815**

### **ИММУНОТОКСИЧЕСКИЕ И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВИНЦА НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

**В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец**

**Гродненский государственный медицинский университет**

В настоящее время изучение причинно-следственных связей между развитием патобиохимических сдвигов в организме и состоянием окружающей среды является одной из актуальнейших проблем биологии и медицины. Одним из самых распространенных тяжелых металлов в окружающей среде является свинец. Одной из основных мишеней для токсических эффектов свинца является иммунная система. Его катионы модулируют функциональную активность иммунокомпетентных клеток. В зависимости от концентрации и биологической доступности свинца, а также сопутствующих факторов может возникать иммуностимулирующий или иммуносупрессивный эффект. Проведенные к настоящему времени экспериментальные исследования позволили в качестве одного из механизмов негативного влияния свинца выделить его воздействие на морфофункциональные компоненты иммунной системы.

**Ключевые слова:** свинец, иммунная система, лимфоциты.

## IMMUNOTOXIC AND IMMUNOREGULATORY EFFECTS OF LEAD IMPACT ON MAMMALS

V. M. Sheibak, A. Y. Pavliukovets

Grodno State Medical University

At present the study of cause-and-effect relations between the development of pathobiochemical shifts in organism and environment is one of the most topical problems of biology and medicine. Lead is one of the most common heavy metals in environment. The immune system is one of the main targets for the toxic effects of lead. Its cations modulate the functional activity of immune competent cells. Depending on the concentration and biological availability of lead, as well as on its co-factors immunostimulating or immunosuppressive effects can appear. The experimental studies that have been conducted up to now make it possible to single out the impact of lead on the morphofunctional components of the immune system as one of the mechanisms of its negative effects.

Key words: lead, immune system, lymphocytes.

В настоящее время изучение причинно-следственных связей между развитием патобиохимических сдвигов в организме и состоянием окружающей среды является одной из актуальнейших проблем биологии и медицины. В Программе глобального мониторинга и номенклатуре ВОЗ тяжелые металлы отнесены к наиболее опасным загрязнителям окружающей среды [1]. Среди них одним из самых распространенных в окружающей среде является свинец. Наиболее чувствительными системами к воздействию солей тяжелых металлов и, в частности, свинца, являются нервная и иммунная системы, регулирующие основные гомеостатические параметры организма. Отравление солями свинца (сатурнизм) было одним из первых клинических описаний его негативного воздействия на организм. Гиппократ описал свинцовые колики (370 г. до н.э.), а Плиний (23–79 гг. н.э.) — признаки отравления свинцом. В последующем подобные описания становились все более частыми и подробными [2]. За период с 1927 по 1981 гг. в отечественной печати опубликовано около 175 работ русских авторов, посвященных отдельным случаям производственного отравления свинцом, обследованию состояния здоровья работающих на различных свинцовых производствах. В этот период появляются и работы об отравлениях свинцом бытового характера [3]. Растущая урбанизация населения предполагает все более возрастающую нагрузку на организм этим элементом. Так, в почве около автомобильных дорог содержание свинца превышает ПДК в 3–6 раз [4]. В крови рабочих металлургических заводов, занятых в производстве аккумуляторов, стекла и хрусталя, красок, обнаруживается до 40–60 мкг% свинца (против обычного содержания  $15,6 \pm 9,3$  мкг%). Воздействию свинца подвергается и население, напрямую не связанное с производственными вредностями. Особую опасность свинец представляет для детей младшего и школьного возраста [5]. Показана возможность проникновения свинца через

плаценту и грудное молоко. Поступление свинца в организм плода и новорожденного является причиной развития мальформаций и последующей задержки психомоторного развития [6].

Клинические и экспериментальные исследования причин и механизмов развития свинцовой интоксикации особенно активно проводятся в последние десятилетия в связи с развитием промышленного производства и повышенным вниманием к экологии человека. Показано, что по сравнению с другими тяжелыми металлами свинец обладает наиболее высокой кумулятивной способностью при наличии стабильных источников его поступления в организм. Поскольку свинец не является необходимым компонентом организма животных и человека, его присутствие нарушает, в первую очередь, обмен макро- и микроэлементов. Вследствие антагонистических взаимоотношений накопление в организме свинца приводит к снижению содержания ряда других жизненно важных и иммунологически значимых микроэлементов, таких как кальций, цинк, селен. В настоящее время основной проблемой становится выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе негативного действия катионов свинца, для разработки наиболее эффективных методов лечения и профилактики свинцовых интоксикаций [7].

Свинец — протоплазматический яд широкого спектра действия, вызывающий преимущественно изменения в нервной, сердечно-сосудистой системе и крови. Нарушаются ферментативные реакции синтеза гемоглобина, образования коферментов, реакции репликации ДНК, снижается иммунобиологическая резистентность организма [8]. Из окружающей среды катионы свинца и металлический свинец в виде аэрозоля абсорбируются в желудочно-кишечном тракте и поступают в организм вместе с вдыхаемым воздухом. Органический свинец (например, тетраэтилсвинец) может абсорбироваться через кожу. Основными органами-мишенями при ингаляторном пу-

ти поступления ацетата свинца считают печень и легкие [9]. Проникновение свинца через дыхательный тракт является самым опасным для организма. Всасывание свинца происходит на всем протяжении дыхательных путей, откуда он проникает непосредственно в кровь. Легочная абсорбция наиболее эффективна при размере частиц менее 1 мкм (аэрозоли, содержащие свинец). Дети аккумулируют более 50 % поступающего в организм свинца, тогда как взрослые — только 10–20 %.

Аккумуляция свинца усиливается при голодании и недостаточном содержании в пище кальция, железа или цинка. Большая часть включается в кости скелета, который содержит более чем 90 % свинца, накапливаемого организмом. В меньшей степени свинец откладывается в головном мозге, селезенке и лимфоузлах. Циркулирующий в крови свинец является мобильным по сравнению с его катионами, фиксированными в костной ткани. При хроническом поступлении уровень свинца в крови отражает количество «биологически активного свинца» в организме. Поскольку в крови до 95–99 % свинца секвестрируется в эритроцитах, где он связывается с гемоглобином и другими компонентами клетки, его содержание принято определять не в плазме, а в цельной крови. Время полувыведения свинца из крови 25 дней, из мягких тканей 40 дней и более чем 25 лет — из кости. Экскретируется свинец в основном с мочой, фекалиями и грудным молоком [10].

Токсичность свинца, вероятно, обусловлена его родством к клеточным мембранам и митохондриям, что в результате приводит к вмешательству в окислительное фосфорилирование и нарушению активности АТФ-аз [11]. Он способен замещать в биохимических реакциях катионы кальция и цинка. Свинец изменяет активность  $Ca^{2+}$ -зависимых внутриклеточных мессенджеров и протеинкиназы С. Кроме того, он стимулирует образование микровезикул в клетках, которые могут переносить катионы металла в ядро, что приводит к изменению экспрессии генов. При этом, если низкие концентрации свинца стимулируют биосинтез белка, то относительно высокие, напротив, снижают количество тРНК и тормозят активность лейцил-тРНК-синтазы [12].

Катионы свинца могут модулировать активность иммунокомпетентных клеток. В зависимости от концентрации и биологической доступности свинца, а также некоторых сопутствующих факторов можно ожидать иммуностимулирующий или иммуносупрессивный эффект. Поскольку хроническая свинцовая интоксикация характеризуется увеличением частоты и тяжести инфекционных заболеваний, это подтверждает иммуносупрессивное дейст-

вие свинца. Одним из механизмов воздействия на иммунный гомеостаз является подавление катионами свинца иммунорегуляторной активности Т-лимфоцитов, следствием чего является иммунодефицит или усиление аутоиммунных реакций. Вместе с тем, катионам свинца присущи как иммуносупрессия, так и стимуляция клеток иммунной системы [13].

Многие эффекты свинца на иммунитет связаны с активацией транскрипционных факторов. Ядерный фактор  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) является представителем группы структурно подобных и эволюционно стабильных белков у млекопитающих типа Rel (c-Rel), Rel A (p-65), Rel B, NF- $\kappa B1$  (p50 и его предшественник p105) и NF- $\kappa B2$  (p52 и его предшественник p100). Они играют основную роль в запуске и координации молекулярных механизмов приобретенных и врожденных иммунных реакций на уровне транскрипции. Свинец в физиологических концентрациях активирует NF- $\kappa B$ , главным образом, в  $CD4^+$  Т-лимфоцитах. Антитела к субъединицам p65 и p50 блокируют индуцируемую свинцом активацию NF- $\kappa B$ , но не c-Rel, указывая на то, что в этом процессе участвует гетеродимер p65:p50 (NF- $\kappa B$ ). Функциональную активацию свинцом экспрессии генов не наблюдали в отношении генов, кодирующих NF- $\kappa B$  в четырех различных линиях Т-клеток, с предварительной генетической модификацией соответствующих участков ДНК [14].

Эффекты свинца, в отношении В-лимфоцитов, которые отвечают за развитие гуморального иммунного ответа, также неоднозначны. Показано, что свинец тормозит гуморальный иммунный ответ, что проявляется более низкой продукцией антител. У лиц, контактировавших со свинцом в производственных условиях, при содержании свинца в крови выше 21–90 мкг% увеличивается частота респираторных заболеваний и тормозится продукция IgM, IgE и IgA [15]. Выраженную супрессию гуморального иммунного ответа наблюдали у крысят, подвергавшихся воздействию свинца на ранних стадиях онтогенеза. Свинец также влияет на дифференциацию В-лимфоцитов в антитело-продуцирующие клетки (плазмциты) [16]. Вдыхание аэрозоля, содержащего свинец, оказывает более выраженный иммуносупрессивный эффект, чем поступление аналогичного количества свинца в желудочно-кишечный тракт. Гуморальный иммунитет новорожденных мышей, подвергнутых аэрозольному воздействию нитрата свинца в дозе 2,5 мкг<sup>3</sup>, начиная с 14-дневного возраста и в течение 28 дней, сравнивали с аналогичной группой, получавшей нитрат свинца внутривентриально в дозе 125 мкг/день. Мышей каждой группы иммунизировали эритроцита-

ми барана ( $10^8$ ) внутривенно, внутрибрюшинно или интратрахеально. Иммуитет оценивали по реакции гемагглютинации и наличию антителообразующих клеток в селезенке и торакальных лимфоузлах. Наиболее выраженная иммунодепрессия наблюдалась при введении свинца в виде аэрозоля в торакальных лимфоузлах, которая была сопоставима с наблюдаемой при внутривенном введении [17].

С другой стороны, стимулируемая катионами свинца повышенная экспрессия молекул МНС II класса на поверхности В-лимфоцитов способствует кооперации В-клеток с Т-лимфоцитами и, следовательно, может усиливать их пролиферацию. Одновременно свинец повышал дифференциацию В-лимфоцитов, увеличивая число плазмоцитов. Ряд исследователей отмечают, что при интоксикации свинцом повышается продукция IgE [18].

Несмотря на то, что накопление свинца в организме сопровождается увеличением способности лимфоцитов к спонтанной пролиферации, одновременно угнетается способность клеток отвечать на дополнительные митогенные стимулы, что может быть обусловлено уменьшением активности сукцинатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Свинец ингибирует у мышей пролиферацию лимфоцитов, стимулируемую липополисахаридом (ЛПС). Лимфоциты, выделенные из крови лиц, находящихся в рабочей зоне с концентрацией свинца в воздухе  $64\text{--}266\text{ мкг/м}^3$ , становятся менее чувствительными к стимуляции ФГА и конканавалином А. При этом тяжесть супрессии зависит от продолжительности нахождения обследуемых в загрязненном помещении [19].

Свинец может модулировать выраженность иммунных реакций (у мышей), непосредственно ингибируя образование Th1 и стимулируя появление Th2 клеток [20]. Если катионы свинца на начальном этапе поступления в организм способны оказывать неспецифическое стимулирующее действие на лимфоциты крови, то в последующем спонтанная пролиферативная активность лимфоцитов падает, хотя восстанавливается их способность к бласттрансформации. Эти изменения происходят на фоне снижения метаболической активности и энергетического потенциала лимфоцитов.

Натуральные киллеры (NK клетки) составляют 5–15 % периферических лимфоцитов крови здоровых доноров и присутствуют в селезенке, лимфатических узлах, миндалинах и костном мозге. NK клетки обладают способностью лизировать клетки-мишени и являются источником иммунорегуляторных цитокинов. Цитотоксическая функция осуществляется двумя различными и независимыми механизмами: непосредственным воздействием на

клетки-мишени и опосредованно, — с участием Fc-рецептора связывающегося с Fc-участком иммуноглобулина. Непосредственное воздействие на клетку-мишень осуществляется цитотоксическими факторами, такими как гранулин, NK-лизин и перфорины. Рецепторопосредованная цитотоксичность зависит от поверхностного маркера  $CD16^+$ . Низкие концентрации свинца (100 ppm или 1000 ppm) не вызывают у крыс нарушения функционирования NK клеток. Нагрузка спленоцитов свинцом *in vitro* также не выявила нарушения активности NK клеток. Однако число и процент  $CD16^+$  клеток в группе лиц с высоким уровнем свинца в крови был значительно ниже, чем в контрольной группе. Очевидно, что  $CD16^+$  лимфоциты, также являются одной из мишеней для свинца [21].

Цитокины являются важными медиаторами иммунных реакций, обеспечивая координацию иммунного ответа. Эти биорегуляторные молекулы определяют тип и длительность иммунного ответа, контролируют пролиферацию клеток, ангиогенез, гемопоэз, воспаление, репарацию и регенерацию тканей, а также многие другие процессы, связанные с активной защитой организма от биологической агрессии. С другой стороны, цитокины могут оказывать негативное действие, когда продуцируются в избытке клетками иммунной системы, усиливая температурную реакцию, повышая проницаемость сосудов и повреждение ткани. Хроническая нагрузка свинцом работающих снижает в сыворотке крови уровни ИЛ-1 $\beta$ , и ИНФ- $\gamma$ . *In vitro* в присутствии различных концентраций свинца уменьшались титры ИНФ- $\gamma$  и повышалась продукция ФНО- $\alpha$  [22]. Свинец усиливает иммуномодулирующие эффекты цитокинов на  $CD4^+$  лимфоциты, повышая их продукцию Th2 [13].

Свинец, изменяя цитокиновый профиль, повышает чувствительность мышей к *Listeria monocytogenes* [23]. Реакция гепатоцитов и купферовских клеток крыс на свинец в комбинации с ЛПС (0,1–1000 нг/мл) различается. В культуре гепатоцитов не наблюдали существенного увеличения высвобождения провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , тогда как в купферовских клетках уровень ФНО- $\alpha$  повышался [24]. Поступление свинца в желудочно-кишечный тракт в течение 10 дней подавляет экспрессию мРНК ТРФ- $\beta$ . Нарушается толерантность к пищевым антигенам (овальбумину) [25].

Свинец влияет на экспрессию рецепторов на плазматической мембране лимфоцитов. Процент  $CD8^+$  клеток в группе с высоким уровнем свинца был выше, чем в контроле. При этом  $CD45RO^+$  Т-клетки памяти могут быть также чувствительны к эффектам свинца. Даже незначительное увеличение уровня свинца в крови (более 25 мкг%)

снижало абсолютное число и процент  $CD3^+$  и  $CD4^+$  клеток. Свинец повышал относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов и  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, одновременно снижая концентрацию IgM. В другом исследовании у рабочих, подвергавшихся воздействию свинца, процентное и количественное содержание В-лимфоцитов положительно коррелировало с уровнем тяжелого металла в крови, но не было обнаружено различий в процентном содержании  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  клеток, а также NK клеток между опытной и контрольной группами рабочих [26].

У работающих в контакте со свинцом нарушен хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилами крови и макрофагами. В нейтрофилах снижается производство энергетических субстратов. Среди возможных механизмов — нарушение метаболизма жирных кислот, повышенная продукция свободных радикалов, подавление антиоксидантной системы, снижение высвобождения ФНО- $\alpha$  [27].

Индукцибельная синтаза оксида азота (iNOS) активируется провоспалительными цитокинами и ЛПС [28]. Повышенная выработка оксида азота индуцирует апоптоз в тимоцитах и спленоцитах. Свинец снижает продукцию NO *in vitro* макрофагами селезенки мыши. Он блокирует продукцию NO в макрофагах, стимулируемую конканавалином А, ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  [29]. На этом фоне усиливается роль гуморальных факторов (опсонинов, комплемента, циркулирующих иммунных комплексов).

Являясь двухвалентным катионом, в условиях *in vitro* свинец способен проявлять  $Ca^{2+}$ -миметическое действие в отношении циклических нуклеотидов, что может лежать в основе механизма стимуляции свинцом пролиферативной активности лимфоцитов. В то же время свинец оказывает выраженный иммунодепрессивный эффект, что обычно связывают с угнетением макрофаго-зависимых этапов иммуногенеза и нарушением синтеза цитокинов, что также опосредовано изменением  $Ca^{2+}$ -зависимой медиации. Вероятно, свинец может воздействовать на клетки, проникая через кальциевые каналы и (или) реагируя с поверхностными клеточными рецепторами [30]. Известно, что в макрофагах и лимфоцитах передача гормонального сигнала осуществляется с помощью  $Ca^{2+}$ -зависимого механизма. При этом  $Ca^{2+}$ -каналы блокируются катионами свинца только при его высоких концентрациях (более 2 моль/л), что наблюдается довольно редко *in vivo* (при острых отравлениях металлами). В условиях длительной нагрузки субтоксическими дозами свинца регистрируется его мощное угнетающее воздействие на  $Ca^{2+}$ -зависимые протеинкиназы с последующей полной дезорганизацией  $Ca^{2+}$ -

зависимых сигнальных путей, регулирующих индукцию генов, кодирующих синтез большинства цитокинов и факторов роста. Помимо этого токсическое действие свинца реализуется в виде прямого воздействия на белки плазматических мембран, G-белки, факторы внутриклеточной коммуникации. Функциональные изменения переходят в патоморфологические нарушения со стороны органов иммунной системы. В частности, в селезенке помимо изменения массы наблюдается увеличение количества лимфатических узелков в белой пульпе, выраженная плазматическая реакция красной пульпы.

Таким образом, проведенные к настоящему времени экспериментальные исследования и клинико-лабораторное обследование работающих на производстве в контакте со свинецсодержащими соединениями показали негативное влияние солей свинца как на структурные, так и на функциональные компоненты иммунной системы. Между тем в различных исследованиях обнаруживается неоднозначность оценки влияния свинца на иммунную систему. Вероятно, могут быть выделены периоды начальной и хронической интоксикации в отношении клеток иммунной системы, которые характеризуются противоположной направленностью, участием на каждом этапе различных субпопуляций лейкоцитов и охватывающих весь спектр иммунного ответа — от выраженной супрессии до реакций гиперчувствительности. В основе данного феномена лежит угнетение активности ключевых внутриклеточных ферментов и факторов, ответственных за реализацию специфических иммунных функций. По мере накопления в организме свинца, вероятно, превалирует активация В-клеточного аффекторного звена иммунитета и нарастают контррегулирующие Т-супрессорные механизмы реализации иммунного ответа. Вероятно, для полного понимания механизма токсического действия катионов свинца в отношении клеток иммунной системы необходим комплексный подход с использованием методов биохимического анализа, включающего как определение активности ключевых ферментов, так и концентраций субстратов, участвующих в реализации белоксинтетической функции этих клеток.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Biological monitoring of metals / C. Elinder [et al.] // Geneva, WHO. — 1994. — P. 78.
2. Nowack, R. Lead intoxication — new insights into an old problem / R. Nowack, E. Ritz // *Pediatr Nephrol.* — 1992. — Vol. 6. — P. 287–291.
3. Lead toxicity: a probable cause of abdominal pain in drug abusers / A. Froutan [et al.] // *Medical Journal of Islamic Republic of Iran.* — 2011. — Vol. 25. — P. 16–20.
4. Оцінка ризику для здоров'я населення в зв'язку з викидами канцерогенних речовин автотранспортом / В. В. Самогуга [и др.] // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* — 2006. — № 3. — С. 118–122.

5. Revich, B. A. Lead in hair and urine of children and adults from industrial areas. / B. A. Revich // Archives of Environmental Health. — 2008. — Vol. 59. — P. 49–51.
6. Trace elements in human milk: correlation with blood levels, inter-element correlations and changes in concentration during the first month of lactation // A. A. Almeida [et al.] // J. of Trace Elem. in Med. and Biol. — 2008. — Vol. 22. — P. 196–205.
7. Heavy metal contamination in soil, water and their presence in livestock and products: a review / V. Rajaganapathy [et al.] // J. Environ. Sci. Technol. — 2011. — Vol. 4. — P. 234–249.
8. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat / M. I. Nabil [et al.] // Asian Pacific J. of Tropical Biomed. — 2011. — Vol. 2. — P. 41–46.
9. Valverde, M. Genotoxicity induced in CD-1 mice by inhaled lead differential organ response / M. Valverde, T. I. Fortoul, F. Diath-Barriga // Mutagenesis. — 2002. — Vol. 17. — P. 55–61.
10. Olewińska, E. Level of DNA damage in lead-exposed workers / E. Olewińska, A. Kasperczyk, L. Kapka // Ann. Agric. Environ. Med. — 2010. — Vol. 17. — P. 231–236.
11. Bcl-xL overexpression blocks bax-mediated mitochondrial contact site formation and apoptosis in rod photoreceptors of lead-exposed mice / L. He [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 2003. — Vol. 100. — P. 1022–1027.
12. The effects of lead ions on activities of tRNA<sup>Leu</sup> and leucyl-tRNA synthetase from mice liver / H. D. Rodovicus [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2003. — Vol. 39. — P. 683–688.
13. Effect of lead exposure on lymphocyte subsets and activation markers / K. P. Mishra [et al.] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 2010. — Vol. 32. — P. 446–449.
14. Inorganic lead activates NF-kappa B in primary human CD4+ T-lymphocytes / D. Pyatt [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 227. — P. 380–385.
15. Mishra, K. P. Effect of lead exposure on serum immunoglobulins and reactive nitrogen and oxygen intermediate / K. P. Mishra, S. Naik // Hum. Exp. Toxicol. — 2006. — Vol. 25. — P. 661–665.
16. McCabe, M. J. The heavy metal lead exhibits B cell stimulatory factor activity by enhancing B cell IgA expression and differentiation / M. J. McCabe, D. A. Lawrence // J. Immunol. — 1990. — Vol. 145. — P. 671–677.
17. Hillam R. P. Comparison of local and systemic immunity after intratracheal, intraperitoneal, and intravenous immunization of mice exposed to either aerosolized or ingested lead / R. P. Hillam, A. N. Ozkan // Environmental Research. — 1986. — Vol. 39. — P. 265–277.
18. Serum IgE elevation correlates with blood lead levels in battery manufacturing workers / Y. Heo [et al.] // Hum. Exp. Toxicol. — 2004. — Vol. 23. — P. 209–213.
19. К вопросу об иммунотоксическом действии соединений тяжелых металлов / В. А. Стежка [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. — 2004. — № 4. — С. 32–38.
20. Kasten-Jolly, J. Impact of developmental lead exposure on splenic factor / J. Kasten-Jolly, Y. Heo, D. A. Lawrence // Toxicol. and App. Pharm. — 2010. — Vol. 247. — P. 105–115.
21. Effect of lead exposure on the immune response of some occupationally exposed individuals / K. P. Mishra [et al.] // Toxicol. — 2003. — Vol. 188. — P. 251–259.
22. Modification of bovine interferon and tumor necrosis factor production by lead in vivo and in vitro / T. Kaminska [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. — 1998. — Vol. 46. — P. 323–328.
23. Kim, D. Immunotoxic effects of inorganic lead on host resistance of mice with different circling behavior preferences / D. Kim, D. A. Lawrence // Brain Behav. Immunol. — 2000. — Vol. 14. — P. 305–317.
24. Milisevic, N. Lead stimulate intercellular signaling between hepatocytes and kupfer cells / N. Milisevic, P. Maier // Eur. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 14. — P. 317–328.
25. Orally administrated lead chloride induced bias of mucosal immunity / C. Goebel [et al.] // Cytokine — 2000. — Vol. 12. — P. 1414–1418.
26. Immunologic finding among lead exposed workers / L. Pinkerton [et al.] // Am. J. Ind. Med. — 1998. — Vol. 33. — P. 400–408.
27. Zelikoff, J. T. Inhalation of particulate lead oxide disrupt pulmonary macrophage-mediated functions important for host defense and tumor surveillance in the lung / J. T. Zelikoff, E. Parsons, R. Schlesinger // Environ. Res. — 1993. — Vol. 62. — P. 207–222.
28. Zamora, R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T. R. Billiar // Molec. Med. — 2000. — Vol. 6, № 5. — P. 347–373.
29. Lead inhibits nitric oxide production transiently by mRNA level in murine macrophage cell lines / M. Kanematsu [et al.] // Biol. Pharm. Bull. — 1996. — Vol. 19. — P. 949–951.
30. Garza, A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity / A. Garza, R. Vega, E. Soto // Med. Sci. Monit. 2006. — Vol. 12. — P. 57–65.

Поступила 18.01.2012

УДК 613.648.4:612.64

## ПЛОДОВИТОСТЬ ОБЛУЧЕННЫХ В МАЛЫХ ДОЗАХ САМЦОВ КРЫС И ТЕРАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ У ИХ ПОТОМСТВА

Н. А. Карпенко, Ю. Б. Ларьяновская

Институт проблем эндокринной патологии  
им. В. Я. Данилевского НАМН Украины, г. Харьков

ГСНП «Чернобыльский радиоэкологический центр», г. Чернобыль, Украина

Исследована плодовитость и состояние потомства самцов крыс, подвергнутых внутреннему облучению в условиях Зоны отчуждения ЧАЭС с поглощенной дозой в гонадах через 1,5 мес. 94, 9 и 3 мГр. Показано, что вследствие ухудшения половой активности и качества сперматозоидов интегральный показатель плодовитости самцов (Ф<sub>1</sub>) составляет 5,5, 10,1 и 64,1 % по отношению к контролю (100 %). Не обнаружено увеличения частоты появления врожденных пороков развития у потомства облученных самцов, что может быть следствием элиминации дефектных гамет и зигот на доимплантационном этапе.

**Ключевые слова:** внутреннее облучение, самец крысы, плодовитость, потомство, тератогенез.

## FECUNDITY OF MALE RATS IRRADIATED WITH LOW DOSES AND TERATOGENIC EFFECTS IN THEIR POSTERITY

N. A. Karpenko, Yu. B. Laryanovskaya

Institute of Endocrine Pathology Problems named  
after V. Ya. Danilevsky, NAMS of Ukraine, Kharkov  
SSSE «Chernobyl Radioecological Centre», Chernobyl, Ukraine

The fecundity and state of male rats' posterity has been studied after 1,5 month internal irradiation in conditions of Chernobyl zone of alienation with absorbed doses of 94, 9 and 3 mGy. It was shown that due to deteriora-