

УДК 613.6+615.9+612.017.1+577.1:001.5

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ В УМОВАХ *IN VITRO*

Дмитруха Н.М.

ДУ «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ, dmytrukha@ukr.net

Ключові слова: важкі метали, імунотоксичність, нейтрофіли, лімфоцити, плазмоцити, інтерферон, імуноглобулін.

Вступ

Імунна система організму визнана однією з надчутливих до впливу несприятливих чинників оточуючого середовища [1-3].

На сьогодні відомо, що більшість хімічних речовин, які застосовуються в умовах виробництва та побуті справляють імунотоксичний ефект, призводячи до порушення захисної функції імунної системи [3].

Важкі метали — ртуть, кадмій, свинець, марганець — відносяться до небезпечних забруднювачів виробничого і навколишнього середовищ, які негативно впливають на функціонування як окремих органів, так і систем організму [4-6]. Встановлено, що надходження в організм людини важких металів, навіть у відносно малих дозах, знижує імунітет, підвищує сприйнятливість до інфекцій, стимулює розвиток алергічних, аутоімунних та онкологічних захворювань [7-9].

Виходячи з зазначеного вище дослідження імунотоксичної дії важких металів є однією з актуальних задач профілактичної токсикології. Слід відзначити, що в сучасних токсикологічних дослідженнях, поряд з традиційними експериментами на лабораторних тваринах, значна увага приділяється розробці та впровадженню альтернативних *in vitro* методів [10].

Метою даної роботи було з'ясування в умовах *in vitro* особливостей імунотоксичної дії важких металів (ртуть, свинець, кадмій, марганець) на клітини та білки крові, які виконують захисну функцію в організмі.

Матеріал та методи дослідження

Для досліджень були обрані лейкоцити периферичної крові білих нелінійних щурів (нейтрофіли, лімфоцити). Нейтрофіли є важливою ланкою неспецифічної резистентності, а також приймають участь в ініціації імунних реакцій. Лімфоцити крові виконують головну роль у формуванні специфічних клітинних (Т-лімфоцити) та гуморальних (В-лімфоцити) імунних реакцій [11, 12].

Під час досліджень клітини крові щурів інкубували з розчинами солей металів (хлорид ртуті, ацетат свинцю, сульфат кадмію, сульфат марганцю) у концентраціях: 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-11} моль/л на протязі 1 години. Після експозиції оцінювали функціональну активність нейтрофілів за показниками їх фагоцитарної (ФІ-фагоцитарний індекс, ФЧ-фагоцитарне число) і бактерицидної (НСТ-тест) здатності, а лімфоцитів - в реакції бластної трансформації з мітогенами: для Т-клітин (ФГА, Кон А) і В-клітин (ЛПС) [13, 14].

Наступним об'єктом були плазматичні клітини миші (гібридомні похідні від клітин міеломи Sp2/0), які є продуцентами моноклональних антитіл IgG. Життєздатність плазмоцитів миші після інкубації з розчинами солей металів визначали в МТТ-тесті з барвником тетразолієм (3-[4, 5-Dimethylthiazole-2-yl]-2, 5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue) (SIGMA, США) [15], а їх функціональну активність оцінювали за рівнем синтезованих моноклональних антитіл, які визначали імуноферментним методом за допомогою аналізатору «Sunrise TECAN» (Ав-

стрія) [14].

До групи біологічно активних білків крові відносяться інтерферони, імуноглобуліни. Інтерферони перешкоджають розмноженню вірусів, можуть гальмувати розвиток бактеріальних інфекцій, підвищувати активність багатьох ланок неспецифічної резистентності та специфічних реакцій. Імуноглобуліни або антитіла приймають участь у формуванні специфічного гуморального імунітету організму, їх синтез направлений на нейтралізацію чужорідних та власних видозмінених антигенів [11, 12].

В даній роботі визначали ступінь денатурації інтерферону людини (ФармБіотек, Київ) та імуноглобуліну людини (Біофарма, Київ) за дії важких металів. До розчину білка (кінцева концентрація 1 мг/мл) додавали розчини солей металів у концентраціях: 1, 10⁻¹, 10⁻², 10⁻³ моль/л у співвідношенні 1:1. Через 2 години інкубації при 37° С вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі «Ме-

фан» (Україна) при довжині хвилі 405 нм по відношенню до негативного контролю (білок і фізіологічний розчин). Відсоток денатурації в дослідній пробі білка обчислювали відносно до позитивного контролю (білок і 0,1 М HCl) [16].

Результати дослідження обраховані статистично на комп'ютері за допомогою стандартного пакету програм Excel з визначенням середніх величин та їхніх похибок ($M \pm m$), *t*-критерію Ст'юдента [17].

Результати дослідження та їх обговорення

Інкубація клітин крові інтактних білих щурів з розчином хлориду ртуті у концентраціях 10⁻³ і 10⁻⁵ моль/л викликала пригнічення фагоцитарної і бактерицидної активності нейтрофілів, тоді як за низьких концентрацій солі ртуті спостерігали стимуляцію функціональної активності фагоцитів. Сульфат кадмію при додаванні до крові щурів у концентраціях 10⁻³ - 10⁻⁷ моль/л чинив супресивну дію відносно нейтрофілів, знижував їх фагоцитарну і

бактерицидну здатність, а у найменшій концентрації 10⁻¹¹ моль/л не впливав на досліджувані показники. Додавання до периферичної крові щурів розчину ацетату свинцю викликало пригнічення фагоцитарної і бактерицидної активності нейтрофілів за концентрацій солі металу 10⁻³ моль/л і 10⁻⁵ моль/л. Концентрації ацетату свинцю 10⁻⁷ і 10⁻¹¹ моль/л суттєво не впливали на функціональну активність нейтрофілів. Інкубація клітин крові щурів з розчином сульфату марганцю у концентрації 10⁻³

Таблиця 1

Показники функціональної активності нейтрофілів периферичної крові білих щурів після інкубації з солями важких металів в умовах *in vitro*, ($M \pm m$)

Концентрація солі металу в пробі, моль/л	Фагоцитарна активність нейтрофілів		НСТ-тест, %	
	ФІ, %	ФЧ, умов.од.	спонтанний	стимульований
Контроль	21,3 ± 1,6	2,1 ± 0,1	10,3 ± 0,8	17,0 ± 0,5
Хлорид ртуті				
10 ⁻¹¹	31,5 ± 1,2*	3,1 ± 0,2*	14,8 ± 0,6*	23,2 ± 1,2*
10 ⁻⁷	29,0 ± 0,8*	3,3 ± 0,1*	13,8 ± 0,6*	21,0 ± 0,7*
10 ⁻⁵	12,25 ± 0,9*	1,9 ± 0,1	10,3 ± 0,8	12,8 ± 0,6*
10 ⁻³	8,8 ± 0,5*	1,2 ± 0,1*	8,5 ± 0,4*	12,8 ± 0,8*
Сульфат кадмію				
10 ⁻¹¹	24,2 ± 1,6	2,5 ± 0,2	14,3 ± 1,2	21,2 ± 1,1
10 ⁻⁷	21,8 ± 1,4	2,0 ± 0,06	11,7 ± 0,7	18,7 ± 0,6
10 ⁻⁵	15,3 ± 0,7*	1,8 ± 0,2	7,0 ± 0,3*	15,3 ± 0,7*
10 ⁻³	10,2 ± 0,6*	1,3 ± 0,07*	6,7 ± 0,4*	7,0 ± 0,4*
Ацетат свинцю				
10 ⁻¹¹	21,7 ± 1,7	2,2 ± 0,1	10,0 ± 0,8	18,3 ± 0,6
10 ⁻⁷	25,3 ± 3,0	2,3 ± 0,1	9,0 ± 0,6	15,6 ± 0,8
10 ⁻⁵	17,0 ± 2,6*	2,3 ± 0,2	7,2 ± 1,3*	14,2 ± 0,7*
10 ⁻³	13,3 ± 2,5*	1,4 ± 0,1*	6,0 ± 1,1*	13,5 ± 0,8*
Сульфат марганцю				
10 ⁻¹¹	20,5 ± 0,9	2,1 ± 0,05	12,3 ± 0,9	18,7 ± 0,9
10 ⁻⁷	20,0 ± 1,2	2,0 ± 0,1	12,0 ± 0,6	18,3 ± 0,7
10 ⁻⁵	15,3 ± 0,7*	1,8 ± 0,1	11,5 ± 1,2	15,8 ± 0,7
10 ⁻³	10,2 ± 0,6*	1,3 ± 0,1*	9,7 ± 0,7*	11,3 ± 0,5*

Примітка: в цій та наступній таблиці * – позначена вірогідна відмінність показників ($p < 0,05$ по відношенню до контролю).

моль/л знижувала фагоцитарну і бактерицидну активність нейтрофілів. При дозі 10^{-5} моль/л сульфат марганцю пригнічував тільки показник ФІ. Дві інші концентрації (10^{-7} і 10^{-11} моль/л) не впливали на поглинальну активність та бактерицидність фагоцитів крові (табл. 1).

Отримані дані дозволяють констатувати, що солі важких металів у найбільшій концентрації (10^{-3} моль/л) можуть чинити пряму токсичну дію на нейтрофіли крові, що призводило до зниження їх функціональної — фагоцитарної та бактерицидної — активності. Найбільшу токсичну дію на нейтрофіли крові щурів чинив хлорид ртуті, найменшу — сульфат марганцю.

Хлорид ртуті у концентраціях 10^{-3} і 10^{-5} моль/л пригнічував спонтанну проліферацію лімфоцитів та їхню відповідь на мітогени (ФГА, Кон А і ЛПС). Концентрації солі ртуті 10^{-7} - 10^{-11} моль/л не впливали на бластоутворення лімфоцитів. Інкубація клітин крові щурів з розчином сульфату кадмію у концентраціях 10^{-3} та 10^{-5} моль/л пригнічувала проліферацію лімфоцитів

на Т- і В-клітинні мітогени. Сульфат кадмію у концентрації 10^{-7} моль/л стимулював проліферацію лімфоцитів на мітоген ФГА, а 10^{-11} моль/л у відповідь на ЛПС. Додавання до крові щурів ацетату свинцю у дозах 10^{-3} - 10^{-7} моль/л пригнічувало спонтанне бластоутворення лімфоцитів та їхню відповідь на мітогени ФГА і Кон А. Концентрації ацетату свинцю 10^{-5} і 10^{-7} моль/л стимулювали проліферативну активність лімфоцитів до ЛПС. Найменша з дослідних концентрацій ацетату свинцю 10^{-11} моль/л стимулювала спонтанну проліферативну активність лімфоцитів крові та знижувала її на мітогени ФГА і Кон А. Інкубація крові щурів з сульфатом марганцю в умовах *in vitro* у концентраціях 10^{-3} і 10^{-5} моль/л викликала зниження спонтанного бластоутворення лімфоцитами та у відповідь на Т-клітинні мітогени. Концентрації сульфату марганцю 10^{-7} і 10^{-11} моль/л не впливали на функціональну активність лімфоцитів крові щурів (табл. 2).

Отримані дані дозволяють констатувати, що інкубація

Таблиця 2.

Показники проліферативної активності лімфоцитів периферичної крові білих щурів після інкубації з солями металів в умовах *in vitro*, ($M \pm m$)

Концентрація солі металу в пробі, моль/л	Активність лімфоцитів в реакції бластної трансформації, %			
	спонтанна	з мітогенами		
		ФГА	Кон- А	ЛПС
контроль	23,5 ± 1,3	18,3 ± 0,8	6,2 ± 0,8	8,9 ± 0,6
хлорид ртуті				
10^{-11}	26,0 ± 2,5	17,7 ± 1,8	8,0 ± 1,5	9,8 ± 2,0
10^{-7}	21,8 ± 0,5	16,8 ± 2,3	7,3 ± 0,5	10,8 ± 2,5
10^{-5}	16,9 ± 1,0*	13,0 ± 0,9*	-3,6 ± 0,9*	6,2 ± 1,2*
10^{-3}	16,0 ± 5,0*	9,2 ± 0,8*	-5,8 ± 1,0*	4,1 ± 1,9*
сульфат кадмію				
10^{-11}	26,5 ± 2,0	21,7 ± 1,8	8,0 ± 0,5	15,8 ± 3,0*
10^{-7}	21,8 ± 1,5	23,0 ± 0,9*	-3,6 ± 0,9*	8,2 ± 1,2
10^{-5}	36,0 ± 1,0	15,3 ± 0,3*	-6,3 ± 0,8*	-4,9 ± 1,1*
10^{-3}	38,0 ± 5,0*	9,2 ± 0,8*	-5,8 ± 1,0*	-4,1 ± 0,9*
ацетат свинцю				
10^{-11}	27,7 ± 2,9*	6,7 ± 0,8*	4,1 ± 0,6*	9,0 ± 0,8
10^{-7}	28,0 ± 1,1*	12,5 ± 1,1*	3,3 ± 0,6*	17,8 ± 0,8*
10^{-5}	9,8 ± 0,8*	6,3 ± 2,1*	1,3 ± 0,6*	16,5 ± 1,0*
10^{-3}	3,7 ± 2,5*	5,3 ± 1,4*	-2,3 ± 1,3*	9,7 ± 1,7
сульфат марганцю				
10^{-11}	24,7 ± 1,9	19,7 ± 0,6	9,1 ± 2,6	9,0 ± 0,8
10^{-7}	22,0 ± 1,7	16,5 ± 1,1	8,3 ± 0,6	7,8 ± 2,8
10^{-5}	16,8 ± 1,8*	9,3 ± 2,1*	4,0 ± 0,6*	6,5 ± 2,0
10^{-3}	8,7 ± 1,5*	5,3 ± 1,4*	2,3 ± 0,3*	6,7 ± 1,7

клітин периферичної крові щурів з розчинами солей важких металів в умовах *in vitro* впливала на процес фагоцитозу в нейтрофілах і проліферацію лімфоцитів (спонтанне ділення та у відповідь на Т- і В-клітинні мітогени). Направленість виявлених змін залежала від концентрації металів у інкубаційному середовищі. Виявлені порушення свідчать про пряму цитотоксичну дію катіонів металів на клітини крові, що відобра-

жалось на їх функціональній активності. Т-лімфоцити були більш вразливими до токсичної дії катіонів металів, ніж В-клітини.

Порівняння результатів *in vitro* досліджень з даними, отриманими в субхронічних експериментах [18-21], дозволило встановити однакову спрямованість порушень функціональної активності нейтрофілів і лімфоцитів в залежності від концентрації металів у інкубаційному середовищі та рівня вмісту в крові піддослідних щурів.

Дослідження, які були виконані на плазмочитах мишей, показали, що додавання до інкубаційного середовища цих клітин розчину ацетату свинцю у діапазоні концентрацій від 10^{-3} до 10^{-6} моль/л стимулювало їх проліферацію і збільшення кількості. При цьому рівень синтезованих ними моноклональних антитіл був нижче ніж в контролі. Інкубація плазмочитів миші з розчином сульфату кадмію у концентраціях 10^{-3} - 10^{-6} моль/л спричиняла загибель значної кількості клітин, що відповідно позначилось і на синтезі антитіл, рівень яких знижувався зі зростанням концентрації металу в інкубаційному

середовищі. Додавання до культури плазмочитів сульфату марганцю у концентраціях 10^{-3} - 10^{-6} моль/л також викликало загибель клітин і зниження рівня синтезованих ними антитіл, проте встановлені порушення були менш виражені ніж за дії сульфату кадмію (рис. 1).

Отримані результати дослідження дозволяють припустити, що катіони металів можуть впливати на проліферацію плазмочитів та їх функціональну активність — синтез антитіл. Сульфат кадмію і сульфат марганцю чинили цитотоксичний ефект на плазмочити і, таким чином, знижували синтез антитіл. Ацетат свинцю стимулював проліферацію і збільшував кількість плазмочитів, проте антитілопродукуюча активність цих клітин була нижче ніж в контролі.

Дослідження, які були виконані на білках крові людини показали, що додавання до них солей важких металів викликало зміни оптичної густини розчину, що є свідченням порушення структури (денатурації) білка. Інкубація інтерферону з ацетатом свинцю спричиняла найбільшу денатурацію при концентраціях 1 і 10^{-1} моль/л. Зміни оптичної густини розчину інтерферону, але

дещо меншої інтенсивності, були відмічені після додавання хлориду ртуті, сульфату кадмію і сульфату марганцю в таких же концентраціях (1 і 10^{-1} моль/л). Інкубація імуноглобуліну людини з ацетатом свинцю викликала його денатурацію в усіх досліджуваних концентраціях. Достовірні зміни показників оптичної густини розчину імуноглобуліну людини відносно контролю були відмічені після додавання сульфату кад-

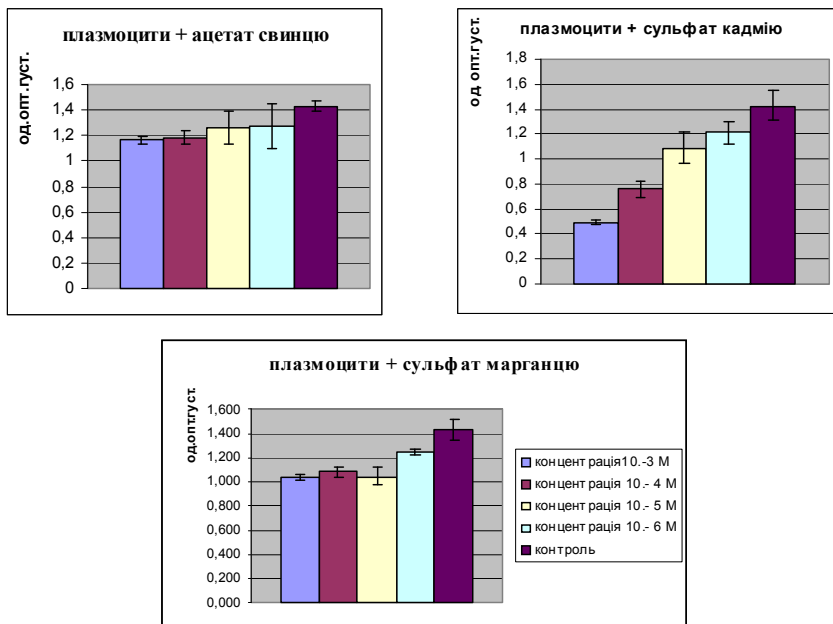


Рис. 1. Зміни антитілопродукуючої активності плазматичних клітин миші під впливом солей важких металів (ацетат свинцю, сульфат кадмію, сульфат марганцю) в умовах *in vitro*.

мію, сульфату марганцю і хлориду ртуті тільки у концентрації 1 моль/л, інші ж концентрації цих солей металів (10^{-1} - 10^{-3} моль/л) не змінювали структуру імуноглобуліну (рис. 2).

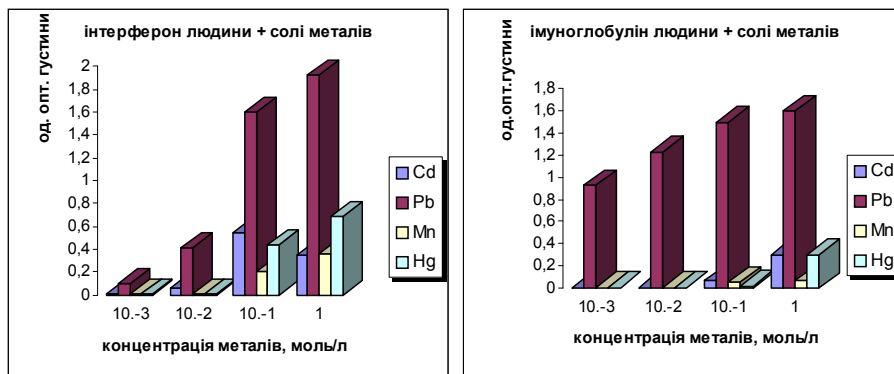


Рис. 2. Показники оптичної густини розчинів інтерферону та імуноглобуліну людини після інкубації з хлоридом ртуті, ацетатом свинцю, сульфатами кадмію і сульфатом марганцю в умовах *in vitro*.

За даними літератури [22] конформаційні зміни білків плазми крові відбуваються

в наслідок приєднання важких металів до сульфгідрильних та інших (амінні, карбоксильні) активних груп, що порушує їх структуру та функціональну активність.

В роботах [7, 8], а також наших попередніх дослідження встановлено [23-25], що особи з підвищеним вмістом у крові важких металів, мали порушення показників неспецифічної резистентності та специфічної імунологічної реактивності, часто хворіли на інфекційні захворювання.

Отже, результати досліджень імунотоксичності важких металів в умовах *in vitro* дозволяють припустити, що виявленні зміни імунітету, у тому числі поствакцинального, у осіб, експонованих важкими металами, можуть бути обумовлені прямою токсичною дією катіонів металів на імунокомпетентні клітини та їхнім впливом на структуру білків крові, зокрема, інтерферон та імуноглобулін.

Висновки:

1. Інкубація імунокомпетентних клітин з розчинами солей важких металів в умовах *in vitro* змінювала фагоцитарну здатність нейтрофілів та проліферативну активність лімфоцитів, антитілоутворюючу активність плазмочитів. Виявлені порушення є результатом мембрано- та цитотоксичної дії катіонів металів на клітини. Найбільшу токсичну дію на нейтрофіли і лімфоцити щурів чинили хлорид ртуті

і сульфат кадмію, на плазмочити миші — сульфат кадмію, найменшу — сульфат марганцю.

2. Додавання солей металів до імуноглобуліну та інтерферону людини спричиняло їх денатурацію, ступінь якої залежала від сполуки металу та його концентрації у розчині. Найбільшу структурну конформацію білків сироватки крові людини викликав ацетат свинцю, дещо меншу — сульфат кадмію і хлорид ртуті, найменшу — сульфат марганцю. Солі важких металів проявляли токсичний ефект на білки у значно більших концентраціях ніж на імунокомпетентні клітини крові.
3. Використані в даній роботі культури клітин та білки крові в якості *in vitro* моделей дозволяють з'ясувати особливості та окремі механізми імунотоксичної дії важких металів, і можуть бути використані під час пошуку та відбору засобів біологічної профілактики.

Література

1. Pfeifer J., Richter I., Rodova, V., Kral V. Иммуитет и влияние окружающей среды - попытка обобщения связей / / Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. – 1989. – Т.33, № 2. – С.135–140.
2. Винарська О.І., Черниченко І.О., Ніко-

- нова Н.О. та інші Вплив комбінованої дії хімічних з'єднань на імунну систему // Довкілля та здоров'я. – 1999. – № 3 (10). – С. 25 – 27.
3. Жминько П.Г. Нарушение функции системы иммунитета под воздействием пестицидов и некоторые задачи иммуотоксикологии на современном этапе (обзор) // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 2. – С. 53–58.
 4. Кундиев Ю. И., Трахтенберг И.М. Эколого-гигиенические аспекты проблемы тяжелых металлов как техногенных загрязнителей // Гигиена труда. – К., 1991. – Вып. 27. – С. 3–8.
 5. Гильденскиольд Р.С., Новиков Ю.В., Хамидулин Р.С. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор) // Гигиена и санитария. – 1992. – № 5 – 6. – С. 6–9.
 6. Трахтенберг И. М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды // Довкілля та здоров'я. – 1997. – №2. – С.48–51.
 7. Касохов А.Б. Нарушение иммунологической реактивности в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 5. – С.37– 41.
 8. Паранько Н.М., Рублевская Н.И. Гигиеническая характеристика загрязнения тяжелыми металлами окружающей среды промышленного региона и иммунный статус детей // Гигиена и санитария. – 1999. – № 2. – С.51 – 54.
 9. Druet P. Metal-induced autoimmunity // Human and Experimental Toxicology. –1995. –Vol. 14, № 1. – P.120–121.
 10. Трахтенберг И.М., Коваленко В.М., Кокшарьова Н.В., Жминько П.Г., Чумак В.Т., Баула О.П. Альтернативні методи і тест-системи. Лікарська токсикологія. /За редакцією академіка АМНУ І.М. Трахтенберга . – К.: Авіцена, 2008. – 272 с.
 11. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология - Одесса: Агропринт, 1999. – 604 с.
 12. Имунологія: Підручник / [Вершигора А.Ю., Пастер Є.У., Колибо Д.В. та ін.] : за заг.ред. Є.У. Пастер. – К.: Вища школа. – 2005. – 599 с.
 13. Сепиашвили Р. И. Введение в иммунологию – Цхалтубо-Кутаиси, 1987. – 230 с.
 14. Иммунология. Практикум / [Пастер Е.У., Овод В.В., Позур В.К. и др.] – К.: Вища школа, 1989. – 284 с.
 15. Shrivastava R. *In vitro* tests in pharmacotoxicology // Alternatives to Laboratory Animals. – 1997. – V.25. – P. 339-340.
 16. Прокопенко В.В. , Набока Ю.Н., Метелица Л.А. и др. Чувствительность молекулярных, надмолекулярных и клеточных биообъектов к катионам тяжелых металлов // Современные проблемы токсикологии. – 1999. – №3. – С.18-21.
 17. Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации .– К.: Вища школа, 1991. – 271 с.
 18. Дмитруха Н.М. Експериментальне дослідження впливу важких металів (свинцю та кадмію) на неспецифічну резистентність організму білих щурів // Современные проблемы токсикологии.– 2004. – №4. – С.27-31.
 19. Кундиев Ю.И., Стежка В.А., Дмитруха Н.Н. и др. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от особенностей и выраженности материальной кумуляции свинца в организме // Медицина труда и промышленная экология. -2001.- №5. - С 11-17.
 20. Дмитруха Н.М. Експериментальне дослідження впливу важких металів (свинцю та кадмію) на неспецифічну резистентність організму білих щурів //Современные проблемы токсикологии. – 2004.– № 4.– С.27-31.

21. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Покровская Т.Н. и др. Сравнительная оценка иммуотоксического действия свинца на нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты периферической крови крыс в опытах *in vivo* и *in vitro* // Сб. Проблемы медицины труда, Киев, 1998. - С. 149-159.
22. Bauer R., Muller A., Richter M. et al. Influence of heavy metal ions on antibodies and immune complexes investigated by dynamic light scattering and enzyme-linked immunosorbent assay // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects.*-1997.-Vol. 1334.- №1.- P.98-108.
23. Дмитруха Н.М. Стан імунної системи організму працівників типографії, експонованих важкими металами в умовах виробництва // Сб. Гигиена Труда, 2004. - Выпуск 35. - С.119-128.
24. Дмитруха Н.М. Стан імунної системи організму працівників типографії, експонованих важкими металами в умовах виробництва / Н.М. Дмитруха // Сб. Гигиена Труда, 2004. - Выпуск 35. - С.119-128.
25. Dmytrukha N., Korolenko T., Kozlov K. State of immune system in workers occupationally exposed to heavy metals / / In book of 27 International Symposium “Industrial Toxicology 2007”, Bratislava, 2007- P.27- 32.

Резюме

**ИССЛЕДОВАНИЕ
ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ
ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO***

Дмитруха Н.Н.

В работе представлены результаты исследований токсического действия тяжелых металлов (ртуть, свинец, кадмий, марганец) в условиях *in vitro* на иммунокомпетентные клетки (нейтрофилы и лимфоциты крови крыс, плазмоциты мыши), белки крови человека (интерферон, иммуноглобулин). Показано, что инкубация клеток с тяжелыми металлами оказывала цитотоксическое действие,

изменяла их функциональную активность: фагоцитарную и бактерицидную способность нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов, синтез антител плазмоцитами. Высокие концентрации солей металлов оказывали супрессивный эффект, а низкие — стимулирующий. Добавление солей тяжелых металлов к интерферону и иммуноглобулину человека вызывало нарушение их структуры вследствие взаимодействия катионов металлов с активными группами этих белков. Выявленные изменения зависели от концентрации металлов в растворе.

Ключевые слова: тяжелые металлы, иммуотоксичность, нейтрофилы, лимфоциты, плазмоциты, интерферон, иммуноглобулин.

Summary

**STUDING IMMUNOTOXIC EFFECTS OF
HEAVY METALS *IN VITRO***

Dmytrukha N.M.

The paper presents results of *in vitro* studies of heavy metal (mercury, lead, cadmium and manganese) toxic effects on immune cells (rat neutrophils and lymphocytes, mice plasmocytes) and on human blood proteins (interferon and immunoglobulin). It is shown that cell incubation with heavy metals have cytotoxic effect and changing their functional activity: neutrophils phagocytic and bactericidal activity, lymphocyte proliferation and antibody synthesis by plasmocytes. High concentrations of metals cause a suppressive effect and low concentrations — stimulation. Adding heavy metals salts to human interferon and immunoglobulin caused disorders in their structure because of the interaction of metal cations with active groups of these proteins. The revealed changes depended on the metal concentration in the solution.

Key words: heavy metals, immunotoxicity, neutrophils, lymphocytes, plasmocytes, interferon, immunoglobulin.

*Впервые поступила в редакцию 28.05.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*