

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ КОЛОЇДНИХ РОЗЧИНІВ Fe_2O_3 З ЧАСТИНКАМИ РІЗНИХ РОЗМІРІВ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

О.С. Лагутіна

ДУ «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета роботи. Дослідження впливу колоїдних розчинів оксиду заліза Fe_2O_3 з частинками 19, 75 і 400 нм на клітинний склад периферичної крові та показники природного імунітету щурів Вістар.

Методи. Токсикологічні (відтворення субхронічної інтоксикації), імунологічні (оцінка функціональної активності нейтрофілів і макрофагів, вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК)), гематологічні (аналіз крові), біохімічні (визначення вмісту білків), статистичні.

Результати. Встановлено, що розчини Fe_2O_3 з НЧ 19 і 75 нм у щурів при введенні в очередину викликали лейко- та лімфопенію, збільшення відносної кількості моноцитів, нейтрофілів п/я та еозинофілів, стимулювали фагоцитарну і бактерицидну активність нейтрофілів крові, метаболічну активність перитонеальних макрофагів, зниження концентрації глобулінів і збільшення ЦІК в сироватці крові. Після відновного періоду підвищена активність фагоцитів зберігалась, тоді як рівень ЦІК знизився, а глобулінів наблизився до контрольних значень.

Висновки. Введення щуром колоїдних розчинів Fe_2O_3 з НЧ 19 і 75 нм викликало зміни у складі периферичної крові та активацію клітин природного імунітету, розвиток алергічної реакції, які залишались і після відновного періоду. Найбільшу активність проявляв розчин Fe_2O_3 19 нм, а найменшу Fe_2O_3 400 нм. З урахуванням зазначеного застосування Fe_2O_3 у формі наночастинок для діагностики та лікування захворювань у людини потребує проведення додаткових досліджень з оцінки їхнього впливу на інші показники імунної системи.

Ключові слова: наночастинок оксиду заліза, клітини крові, природний імунітет, імунна система.

Серед синтезованих наночастинок (НЧ) металів особлива увага сьогодні приділяється НЧ заліза та його оксидів. Завдяки унікальним парамагнітним властивостям НЧ оксидів заліза Fe_3O_4 (магнетит) і Fe_2O_3 (маггеміт) активно застосовуються у медицині для контрастного посилення при магнітно-резонансній томографії, лікуванні злоякісних новоутворень методом магнітно-рідинної гіпертермії, доставки лікарських засобів, клітинної сепарації і відновлення тканин тощо [1-3].

У більшості випадків використання НЧ оксидів заліза передбачає їхнє надходження до організму людини безпосередньо в кров'яне русло з подальшим розподіленням і накопиченням в органах і тканинах. При цьому залишається відкритим питання щодо особливостей кумуляції НЧ, механізму взаємодії з біологічними структурами, вплив на органи і системи організму [4].

На сьогодні доведено, що імунна система відіграє головну роль у забезпеченні захисту організму від різних сторонніх агентів. Будь-яка інтоксикація може стати причиною порушення імунного статусу, отже, сприяти зниженню адаптаційних і захисних можливостей організму [5].

Враховуючи важливе значення імунної системи у збереженні гомеостазу організму, а також високу біологічну активність НЧ, у тому числі металів, важливим є дослідження їхнього впливу на клітинні та гуморальні компоненти імунної системи за умови випадкового чи цільового потрапляння до організму.

За даними літератури [6, 7], НЧ металів при надходженні до організму можуть як стимулювати, так і пригнічувати імунну відповідь. І те, й інше може бути як бажаним при створенні нових вакцин, фармакологічних протипухлинних препаратів, так і шкідливим при некерованому потраплянні до організму. Якщо токсичний ефект НЧ металів призводить до пригнічення реакції імунної системи, це може знизити захист організму до різних інфекційних агентів та власних видозмінених антигенів і в подальшому стати причиною формування хронічного інфекційного чи онкологічного захворювання. В той же час надмірна стимуляція імунної відповіді може спричинити розвиток алергічних або аутоімунних реакцій.

З урахуванням зазначеного, **метою роботи було** дослідження впливу колоїдних роз-

чинів оксиду заліза Fe_2O_3 19, 75 і 400 нм на клітинний склад крові та показники природного імунітету організму щурів Вістар.

Матеріали і методи дослідження. Досліджували колоїдні розчини оксиду заліза Fe_2O_3 з частинками 19, 75 і 400 нм, що були отримані у відділі фотохімії Інституту фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України. Розмір частинок визначали за допомогою лазерного аналізатора частинок Zetasizer NanoZS (Німеччина).

Експеримент виконано на щурах-самцях лінії Вістар з початковою масою тіла 160–180 г. Під час експерименту тварини перебували в стаціонарних умовах віварію на стандартному харчовому і водному режимі. Щури були розділені на дві серії в кожній по 3 дослідні та 1 контрольна групи (по 10 щурів у групі). Першій дослідній групі щурів 5 разів на тиждень впродовж 6 тижнів інтраперитонеально (в очередину) вводили колоїдний розчин Fe_2O_3 з НЧ 19 нм (у дозі за залізом 0,16 мг/100 г маси тіла щура). Другій групі дослідних щурів в такій же дозі вводили розчин Fe_2O_3 з НЧ 75 нм, а щурам третьої дослідної групи аналогічно вводили розчин Fe_2O_3 з частинками 400 нм. Контрольним тваринам вводили стабілізатор НЧ – 0,1 % розчин желатину. Дослідження проводили після 30-ти введень Fe_2O_3 (I серія) та через 30 днів після припинення введення (відновного періоду) (II серія). Кров, перитонеальні макрофаги у контрольних і дослідних тварин забирали після декапітації. Експеримент проведено згідно з вимогами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, ...» (Страсбург, 1985), що були схвалені Комітетом з біоетики НАН України [8].

Аналіз крові в усіх групах щурів виконано на автоматичному аналізаторі MICROS 60 OT (HORIBA ABX, Франція) з підрахунком лейкоцитарної формули за стандартним методом. Серед показників природного імунітету визначали фагоцитарну активність нейтрофілів (ФАН) крові до полістиролового латексу ($d=1,5$ мкм), з підрахунком відносної кількості активних клітин. Бактерицидну здатність фагоцитів оцінювали в НСТ-тесті спонтанному, а їх резервні можливості в НСТ-тесті стимульованому [9]. Крім того, визначали функціональ-

ну активність перитонеальних макрофагів в МТТ-тесті. Виділення і постановку МТТ-тесту проводили згідно з методичними рекомендаціями [10,11].

У сироватці крові щурів визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та білків. ЦІК в реакції преципітації з поліетиленгліколем (ПЕГ) $M=6000$, для ЦІК високомолекулярних (в.м) брали 3,5 % ПЕГ, а для ЦІК низькомолекулярних (н.м.) – 7,0% ПЕГ [9]. Вміст загального білка, альбумінів і глобулінів визначали за допомогою біохімічного аналізатора VITALAB FLEXOR E (Нідерланди) з використанням стандартних тест-наборів Elitech (Франція) за інструкцією до них. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2007. Оцінку статистичної вірогідності результатів проводили за критерієм t – Стьюдента при $p \leq 0,05$ [12].

Результати дослідження та їх обговорення. Одержані результати показали, що 30-ти кратне введення дослідним щурам колоїдних розчинів Fe_2O_3 викликали зміни у складі клітин периферичної крові порівняно з контрольною групою (табл. 1). Так, у щурів, яким вводили Fe_2O_3 з НЧ 19 нм виявлено зниження кількості лейкоцитів (на 51,6%) та лімфоцитів (на 12,2%), збільшення числа моноцитів (в 2,2 раза), нейтрофілів паличкоядерних (на 89,1%), і еозинофілів (в 3,1 раза), порівняно з контрольними даними $p < 0,05$. Після введення щурам розчину Fe_2O_3 з НЧ 75 нм також визначено лейкопенію, збільшення кількості моноцитів і еозинофілів (на 35,4%, у 2,3 і 2,7 раза відповідно, $p < 0,05$ порівняно з контролем). За умови введення розчину Fe_2O_3 з частинками 400 нм суттєвих змін у клітинному складі периферичної крові встановлено не було, окрім підвищення числа еозинофілів (у 2,2 раза, $p < 0,05$) (табл.1).

Після 30 діб відновного періоду у щурів 1-ї і 2-ї дослідних груп загальна кількість лейкоцитів дещо збільшилась порівняно з попереднім терміном експерименту, (на 40,6% і 35,5% відповідно, $p < 0,05$), проте була нижчою за контрольні значення, залишалось підвищеним число моноцитів (на 34,9% і 28,0 %, $p < 0,05$) і еозинофілів (у 2,3 і 1,9 раза, $p < 0,05$). В 1-й дослідній групі

також були збільшеними лімфоцити (на 13,2%) і нейтрофіли п/я (на 75,4%), проте знизилась нейтрофіли с/я (на 29,1%), $p < 0,05$. порівняно з контрольною групою. У тварин 3-ї дослідної групи загальна кількість лейкоцитів була нижче, ніж у контролі (на 20,6%), всі інші показники за відновний період наблизились до контрольних значень (табл.1).

Отже, узагальнюючи результати гематологічних досліджень, можна дійти висновку, що введення шурам розчинів Fe_2O_3 , які містили наночастинки викликало лейкопенію зі зниженням відносної кількості лімфоцитів, а також збільшеним відсотком моноцитів, нейтрофілів паличкаядерних

та еозинофілів. Найістотніші зміни відбувалися після введення розчину Fe_2O_3 з НЧ 19 нм. Встановлені порушення можуть свідчити про активацію природного імунітету і пригнічення клітинної ланки набутого імунітету. Найявне підвищення еозинофілів може вказувати на розвиток алергічної реакції.

Дослідження функціональної активності клітин природного імунітету, показало, що введення шурам Fe_2O_3 з НЧ 19 нм стимулювало поглинальну та бактерицидну (респіраторний вибух) здатність нейтрофілів крові, їхні резервні можливості ((збільшення ФАН на 33,2%, НСТ-тесту спонтанного — у 3,7 раза і НСТ-стимульованого —

Таблиця 1

Показники периферичної крові контрольних і дослідних шурів після введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 , (M±m)

Показники	Групи варин, n=10			
	Контрольна	Fe_2O_3 19 нм	Fe_2O_3 75 нм	Fe_2O_3 400нм
<i>Серія I (після 30-ти введень)</i>				
Лейкоцити $\times 10^9$ /л	11,95±1,55	5,78 ±0,59 *	7,72±0,38*	9,55 ±1,51
Лімфоцити,%	61,25±6,05	53,80±0,58*	56,75±3,07	66,00±4,83
Моноцити,%	5,75±0,48	12,40±0,87*	13,0±0,81*	4,75±0,63
Нейтрофіли с/я,%	27,00±6,34	24,00±0,71	27,75±3,01	22,75±1,80
Нейтрофіли п/я, %	2,75±0,48	5,20±0,37*	3,50±0,29	2,50±0,65
Еозинофіли,%	1,50±0,65	4,60±0,51*	4,00±0,91*	3,25±0,48*
<i>Серія II (після 30-ти днів відновного періоду)</i>				
Лейкоцити $\times 10^9$ /л	12,69±0,60	7,48±0,31*	8,18±0,27*	10,08±1,07
Лімфоцити,%	61,43±1,62	69,50±3,20	63,00±1,00	68,50±5,07
Моноцити,%	6,25±0,48	8,43±0,37 *	8,00±0,91 *	5,00±0,82
Нейтрофіли с/я,%	26,43±1,32	18,75±3,07*	25,80±0,86	21,50±3,40
Нейтрофіли п/я, %	1,71±0,36	3,00±0,45*	2,00±0,41	2,00±0,58
Еозинофіли,%	1,57±0,81	3,50±0,29*	3,00±0,37	2,80±0,71

Примітка: в цій та інших таблицях * – позначена вірогідна відмінність з $p < 0,05$ показників у дослідній групі шурів у порівнянні з такими в контрольній групі.

у 2,3 раза, $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Після введення шурам розчину Fe_2O_3 з НЧ 75 нм фагоцитарна і бактерицидна активність нейтрофілів також підвищилася відносно контрольних показників (на 36,7%, у 3,4 і 2,3 раза відповідно, $p < 0,05$). В дослідній групі тварин, яким вводили розчин Fe_2O_3 з частинками 400 нм, дані показники теж були вірогідно підвищеними (ФАН — на 22,2%, НСТ-спонтанний — у 1,8 раза, НСТ — стимульований — у 2,1 раза, $p < 0,05$). Через 30 діб відновного періоду у шурів, яким вводили колоїдні розчини Fe_2O_3 з НЧ 19 і 75 нм фагоцитарна і бактерицидна активність нейтрофілів залишались вірогідно високими (ФАН- на 26,1% і 33,8%; НСТ-спонтанний — на 91,2% і 79,5%, а НСТ-стимульований — на 83,3% і 55,8%). У шурів 3-ї дослідної групи порівняно з контрольною значення ФАН і НСТ-тесту стимульованого наблизились до контрольних, тоді як НСТ-спонтанного залишалося підвищеним (на 30,5%) (табл. 2).

Одержані нами результати кореспондують з даними авторів [13], які в експерименті на мишах лінії BALB/c вивчали вплив НЧ Fe_3O_4 40-60 нм на клітини імунної системи і встановили, що введення НЧ викликало зменшення кількості лімфоци-

тів та зниження їхньої проліферативної активності, підвищення активності фагоцитуючих клітин (нейтрофілів, макрофагів). Це може вказувати на активацію клітин природного імунітету та пригнічення клітинної ланки набутого імунітету.

При дослідженні функціональної активності макрофагів, виділених з перитонеального ексудату, було визначено збільшення показників оптичної густини розчину у дослідних шурів, яким вводили усі три колоїдні розчини, проте найбільше після введення Fe_2O_3 з НЧ 19 нм. Після відновного періоду метаболічна активність макрофагів шурів, яким вводили Fe_2O_3 з НЧ, дещо зменшилась, але порівняно з даними в контрольній групі залишалась підвищеною. У шурів, яким вводили Fe_2O_3 400 нм, показник МТТ-тесту не відрізнявся від контролю (рис. 1).

На рис. 2 представлені мікрофотографії МТТ-тесту в макрофагах перитонеального ексудату контрольних і дослідних шурів. Збільшення показників МТТ-тесту, а саме, більш інтенсивне утворення кристалів формазану в макрофагах шурів, яким вводили Fe_2O_3 з НЧ 19 нм свідчать про активацію дихальної функції мітохондрій, зокрема активності ферменту сукцинатдегідрогенази, що відновлювала жовту сіль метил-

Таблиця 2

Фагоцитарна та бактерицидна активність нейтрофілів крові контрольних і дослідних шурів після введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 , ($M \pm m$)

Показники, термін дослідження	Групи варин, n=10			
	Контрольна	Fe_2O_3 19 нм	Fe_2O_3 75 нм	Fe_2O_3 400нм
<i>Серія I (після 30-ти введень)</i>				
ФАН, %	46,40±0,75	61,80±1,07*	63,42±1,08*	56,72±0,85*
НСТ-спонтанний, %	12,20±1,01	44,82±2,30*	41,20±0,82*	22,52±2,01*
НСТ-стимульований, %	23,31±1,03	54,03±1,40*	53,82±0,71*	48,63±0,81*
<i>Серія II (після 30-ти днів відновного періоду)</i>				
ФАН, %	43,80±1,50	55,20±1,02*	58,60±0,87*	48,60±0,64
НСТ-спонтанний, %	15,54±0,60	29,83±3,51*	27,90±3,00*	17,20±1,02
НСТ-стимульований, %	26,52±1,01	48,60±3,00*	41,33±2,91*	34,60±1,33*

МТТ-тест в макрофагах

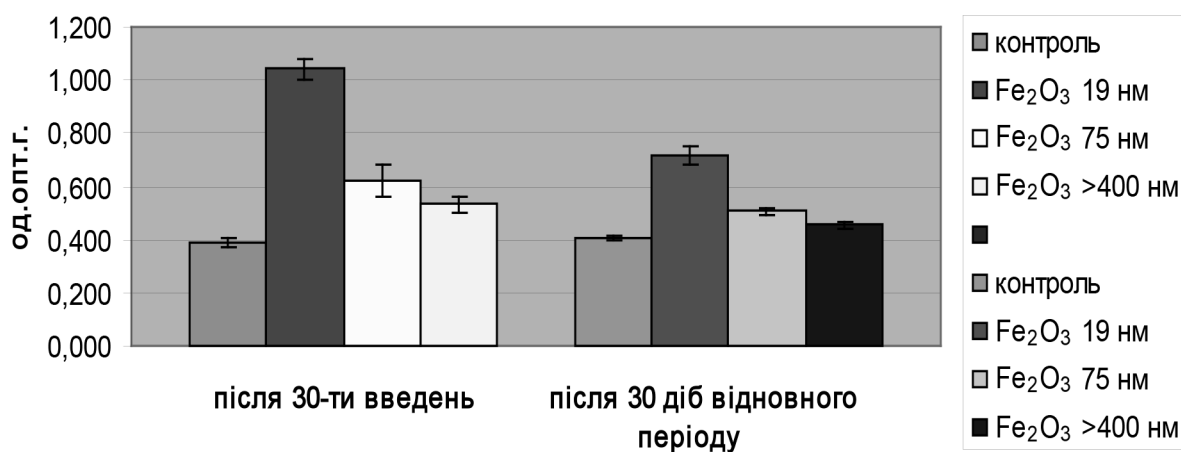


Рис. 1. Дані МТТ-тесту (од.опт.г.) у перитонеальних макрофагах контрольних і дослідних щурів після 30-ти введень в очередину колоїдних розчинів Fe₂O₃ з частинками 19, 75 і 400 нм та через 30 діб відновного періоду.

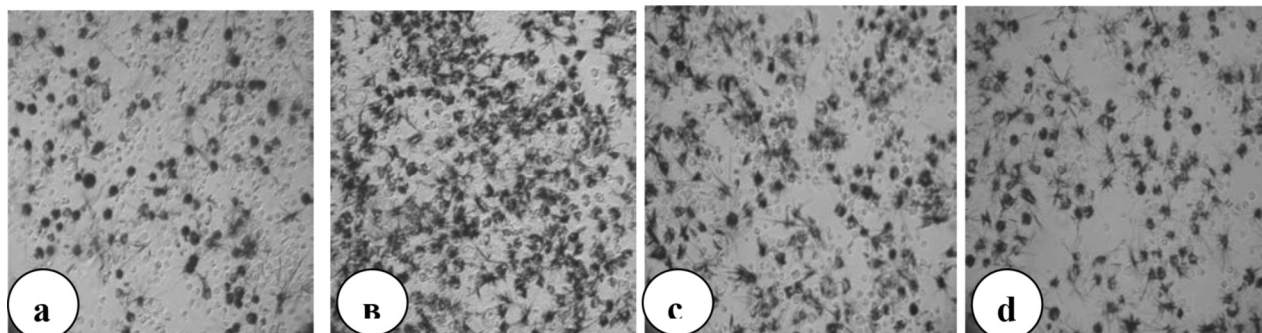


Рис. 2. Мікрофотографії інтенсивності утворення кристалів формазану в перитонеальних макрофагах контрольних щурів (а) і дослідних щурів, яким вводили колоїдні розчини Fe₂O₃ з частинками 19 нм (в), 75 нм (с) і 400 нм (д), (МТТ-тест, Ок.10, Об. 10).

тетразолію до темно-синіх кристалів формазану (рис.2).

За даними літератури [14], механізм розвитку токсичної дії наночастинок металів пов'язаний з окислювальним стресом, порушенням функцій мітохондрій, збільшенням проникності мембрани та загибеллю клітини. Одержані нами результати також свідчать, що наночастинок оксиду заліза при введенні до організму щурів стимулюють оксидативний стрес (респіраторний вибух) в нейтрофілах та перитонеальних макрофагах. Ці дані кореспондують з результатами досліджень інших авторів [15-17], які показали, що за умови інтра-трахеального введення в рівних масових дозах мікро- і наночастинок Fe₃O₄ останні мали значно більш виражену біологічну активність і викликали підвищення фаго-

цитарної і бактерицидної активності альвеолярних макрофагів.

Відомо, що НЧ металів, потрапляючи в біологічні середовища живого організму, зазнають певних модифікацій при взаємодії з білками, ліпідами та іншими органічними компонентами клітини. Володіючи високою поверхневою енергією, вони можуть руйнувати ковалентне зв'язування високомолекулярних білків, а також адсорбувати білки на своїй поверхні [18].

Під час експерименту було визначено, що вміст загального білка в сироватці крові щурів, яким вводили Fe₂O₃ з НЧ, суттєво не змінювався в обидва терміни спостереження, тоді як у тварин, що отримували Fe₂O₃ з частинками 400 нм, він був зниженим (на 16,8%). У сироватці крові щурів 1-ї і 2-ї дослідних груп визначено незначне

збільшення вмісту альбумінів (на 11,5% і 12,4%). В усіх дослідних групах, особливо за введення Fe₂O₃ з частинками 400 нм, спостерігалось зниження вмісту глобулінів (в 1-й групі — на 13,6%, 2-й — на 16,0%, 3-й — на 30,3%) (табл. 3). Останнє може бути наслідком пригнічення їхнього синтезу або надмірної активності імуноглобулінів, які є антитілами до утворення імунних комплексів (антиген-антитіло) з екзогенними чи ендогенними антигенами.

Через 30 діб відновного періоду вміст білків в 3-й дослідній групі відрізнявся від контрольних значень, зокрема рівень загального білка був нижчим (на 20,6%), за рахунок зменшення альбумінів (на 10,6%) і глобулінів (на 30,6%), тоді як у 1-й групі тварин був підвищеним тільки вміст альбумінів (на 17,1%), а у 2-й групі — вміст білків був на рівні контрольних (табл.3).

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові

дослідних щурів показало, що у тварин, яким вводили Fe₂O₃ з НЧ 19 нм, рівень ЦІК в.м. був підвищеним (на 22,4%), а за введення Fe₂O₃ з НЧ 75 нм були збільшені рівні ЦІК обох розмірів (ЦІК н.м. — на 27,8%, ЦІК в.м. — 25,2%, p<0,05 порівняно з даними в контрольній групі). Після відновного періоду вміст ЦІК у щурів 1-ї дослідної групи зменшився (ЦІК н.м. — на 33,3%, а ЦІК в.м. — на 21,4%), p<0,05 порівняно з контрольними даними. (табл. 3).

У щурів 2-ї дослідної групи рівні ЦІК обох розмірів також були нижчими за контрольні (на 11,1% і 14,3% відповідно). У щурів 3-ї групи, яким вводили Fe₂O₃ 400 нм, відзначали збільшені рівні ЦІК як після 30-ти введень (ЦІК н.м. — на 44,4% і, а ЦІК в.м. — на 100,7%), так і після 30-ти днів відновного періоду (у 2 і 2,5 рази відповідно, p<0,05 у порівнянні з даними в контрольній групі) (табл. 3). Таке збільшення вмісту ЦІК у сироватці крові

Таблиця 3

Вміст білків та ЦІК у сироватці крові контрольних і дослідних щурів після введення колоїдних розчинів Fe₂O₃, (M±m)

Показники, серія досліді	Групи варин, n=10			
	Контрольна	Fe ₂ O ₃ 19 нм	Fe ₂ O ₃ 75 нм	Fe ₂ O ₃ 400нм
<i>Серія I (після 30-ти введень)</i>				
Загальний білок, г/л	74,9±4,5	73,0±1,7	72,3±2,2	62,3±0,5*
Альбуміни, г/л	33,0±1,0	36,8±0,4	37,1±1,1	33,1±0,6
Глобуліни, г/л	41,9±1,3	36,2±1,0*	35,2±1,6*	29,2±0,5*
ЦІК н.м., од.опт.г	0,090±0,004	0,099±0,007	0,115±0,006*	0,130±0,010*
ЦІК в.м., од.опт.г	0,143±0,005	0,175±0,008*	0,179±0,008*	0,290±0,020*
<i>Серія II (після 30-ти днів відновного періоду)</i>				
Загальний білок, г/л	75,4±0,8	79,8±3,5	79,2±0,9	59,9±1,3*
Альбуміни, г/л	38,1±0,3	44,6±3,0*	39,9±0,6	34,0±0,3*
Глобуліни, г/л	37,3±0,6	35,2±1,0	39,3±0,8	25,9±1,0*
ЦІК н.м., од.опт.г	0,090±0,004	0,060±0,007*	0,080±0,011	0,180±0,010*
ЦІК в.м., од.опт.г	0,140±0,005	0,110±0,004*	0,120±0,009*	0,350±0,020*

дослідних щурів може вказувати на їхнє активне утворення та повільну елімінацію з організму. Зменшення вмісту ЦІК у крові після припинення введення НЧ Fe_2O_3 19 нм і 75 нм може бути результатом їх виділення або відкладення в органах і тканинах. Посилаючись на дані літератури [18], можна припустити, що зменшення вмісту ЦІК у сироватці крові щурів, яким вводили НЧ Fe_2O_3 , може бути обумовлене здатністю НЧ осаджувати білки (глобуліни), що, в свою чергу, веде до зменшення їхнього вмісту та зниження функціональної активності.

Таким чином, одержані результати дослідження впливу колоїдних розчинів оксиду заліза Fe_2O_3 з частинками різними за розміром на склад та функціональну активність клітини крові, а також вміст білків, що забезпечують імунну відповідь організму щурів, дозволяють дійти наступних висновків.

ВИСНОВКИ

1. Введення щурам Fe_2O_3 з НЧ викликало зміни клітинного складу крові, а саме лейко- та лімфопенію, збільшення числа

моноцитів та еозинофілів, які були більш виразними у щурів після введення Fe_2O_3 з НЧ 19 нм.

2. Колоїдні розчини Fe_2O_3 після введення щурам стимулювали функцію клітин природного імунітету (фагоцитарну та бактерицидну активність нейтрофілів крові, перитонеальних макрофагів), інтенсивність яких зберігалась і через 30 днів відновного періоду.

3. Колоїдні розчини Fe_2O_3 при надходженні до організму щурів стимулювали утворення імунних комплексів, вміст яких після відновного періоду зменшився у щурів, яким вводили Fe_2O_3 з НЧ, і залишався високим після введення Fe_2O_3 400 нм. Збільшення рівня ЦІК у сироватці крові може вказувати на активацію імунної відповіді, а зниження може бути результатом їх активного видалення з організму або відкладення в органах і тканинах.

4. З урахуванням виявлених змін застосування Fe_2O_3 у формі наночастинок для діагностики та лікування захворювань у людини потребує проведення додаткових досліджень з оцінки їхнього впливу на інші показники імунної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чекман І.С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І.С. Чекман // Укр. біохімічний журнал. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 122 – 129.
2. Дудченко Н. О. Магнітні наночастинки медико-біологічного призначення: методи синтезу, дослідження властивостей, застосування / Н.О. Дудченко // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 1027–1059.
3. Чехун В. Ф. Создание новых лекарственных форм на основе нанокompозитных материалов для решения современных проблем онкологии / В. Ф. Чехун // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 261 – 274.
4. Lanone S. Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms / S. Lanone, J. Wozzkowski // Curr. Mol. Med. – 2006. – V. 6(6). – P. 651 – 663.
5. Імунологія: Підручник / А.Ю. Вершигора та ін. / за заг. ред. Є. У. Пастер. – К.: Вища шк., 2005. – 599 с.
6. Nanoparticles and the immune system / B.S. Zolnik [et al.] // Endocrinology. 2010. – V. 151. – P. 458 – 465.
7. Impact of nanoparticles on the immune system / P.D. Dwivedi [et al.] // J. Biomed Nanotechnol. – 2011. – V. 7(1). – P. 193 – 194.
8. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині /Л.В.Беркало [та ін.] /за ред. І.П. Кайдашева – Полтава: Полімет, 2003.– 320 с.
9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, Strasbourg, 1986. <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>
10. Імунологія: Практикум / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е.Вихоть. – Вища шк. Изд-во при Киев. ун-те., 1989. – 304 с.
11. Методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів» / І.М.Трахтенберг, З.Р. Ульберг, І.С. Чекман [та ін.]. – Київ, 2013. – 108 с.
12. Антамонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антамонов. – К.: ФМД, 2006. – 558 с.
13. Белова О.Б. Функциональная активность клеток системы иммунитета интактных мышей при взаимодействии с наночастицами ферромагнетика в условиях in vivo и in vitro / О.Б. Белова, Ю.Д. Винничук, Н.М. Бережная // Онкология. – Т.13, № 3. – 2011. – С.192-1296.
14. Hu X. In vitro evaluation of cytotoxicity of engineered metal oxide nanoparticles / X. Hu, S. Cook, P. Wang // Sci. Total Environ. – 2009. – V. 407 (8). – P. 3070 – 3072.
15. Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats / M.T. Zhu [et al.] // Toxicology. – 2008. – V. 247, Iss. 2–3. – P. 102 – 111.
16. Katsnelson B. Some peculiarities of pulmonary clearance mechanisms in rats after intratracheal instillation of magnetite (Fe_3O_4) suspensions with different particle sizes in the nanometer and micrometer ranges: are we defenseless against nanoparticles / B. Katsnelson // Occup Environ

- Health. – 2010. – V.16, № 4. – P.508 – 524.
17. Взаимодействие наночастиц оксида железа Fe_3O_4 и альвеолярных макрофагов in vivo / Б.А. Канцельсон [и др.] // Бюлл. Эксперим. биологии и медицины. – 2011. – № 11. – С. 560 – 563.
18. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy / P. Aggarwal P. [et al.] // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2009. – 61, № 6. – P. 428 – 437.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ Fe_2O_3 С ЧАСТИЦАМИ РАЗНОГО РАЗМЕРА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

О.С. Лагутина

ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Цель работы. Исследование влияния коллоидных растворов оксида железа Fe_2O_3 с частицами 19, 75 и 400 нм на клеточный состав периферической крови и показатели естественного иммунитета крыс Вистар.

Методы. Токсикологические (воспроизведение субхронической интоксикации), иммунологические (оценка функциональной активности нейтрофилов и макрофагов, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)), гематологические (анализ крови), биохимические (определение содержания белков), статистические.

Результаты. Установлено, что растворы Fe_2O_3 с НЧ 19 и 75 нм у крыс при введении в брюшину вызвали лейко- и лимфопению, увеличение относительного количества моноцитов, нейтрофилов п/я и эозинофилов, стимулировали фагоцитарную и бактерицидную активность нейтрофилов крови, метаболическую активность перитонеальных макрофагов, снижение концентрации глобулинов и увеличение ЦИК в сыворотке крови. После восстановительного периода повышенная активность фагоцитов сохранялась, тогда как уровень ЦИК снизился, а глобулинов приблизился к контрольным значениям.

Выводы. Введение крысам коллоидных растворов Fe_2O_3 с НЧ 19 и 75 нм вызвало изменения в составе периферической крови и активацию клеток естественного иммунитета, развитие аллергической реакции, которые оставались и после восстановительного периода. Наибольшую активность проявлял раствор Fe_2O_3 19 нм, а наименьшую Fe_2O_3 400 нм. С учетом указанного, применение Fe_2O_3 в форме наночастиц для диагностики и лечения заболеваний у человека требует проведения дополнительных исследований по оценке их влияния на другие показатели иммунной системы.

Ключевые слова: наночастицы оксида железа, клетки крови, природный иммунитет, иммунная система.

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF Fe_2O_3 COLLOIDAL SOLUTION WITH DIFFERENT SIZE PARTICLES ON IMMUNE SYSTEM

O. Lahutina

Institute of Occupational Health of HAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

SUMMARY. The purpose of the study was to find out the influence of colloidal solution of iron oxide Fe_2O_3 particles with a size of 19, 75 and 400 nm on peripheral blood cells and natural immunity of Wistar rats.

Methods. Toxicological (subchronic intoxication), immunological (evaluation of the functional activity of neutrophils and macrophages, the levels of circulating immune complexes (CIC)), hematologic (blood cells), biochemical (protein content), statistics.

Results. Established that NP Fe_2O_3 19 and 75 nm after 30 intraperitoneal injections to rats caused leuko- and lymphopenia, increased the number of eosinophils and monocytes, stimulated phagocytic and bactericidal activity of neutrophils, metabolic activity of peritoneal macrophages, reduced concentration of globulins and increased CIC levels after 30 injections. Following the recovery period increased activity of phagocytes was preserved, while CIC level decreased and globulin levels was close to control values.

Conclusions. Intraperitoneal injections of Fe_2O_3 colloidal solutions with NP Fe_2O_3 19 and 75 nm caused changes in the peripheral blood and stimulation of natural immunity, development of allergic reactions. The greatest activity showed Fe_2O_3 solution with 19 nm and least Fe_2O_3 400 nm. In view of this the data, the application of Fe_2O_3 nanoparticles for diagnostic and treatment of human diseases requires further research to assess their impact on the immune system.

Key words: iron oxide nanoparticles, blood cells, natural immunity, the immune system.

Надійшла до редакції 20.11.2016 р.