

61:612.017:615.371

**ГЛЮКОКОРТИКОЇДНА ЛАНКА РЕГУЛЯЦІЇ  
АНТИТІЛОГЕНЕЗУ ЗА УМОВ  
ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ  
В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Кучма І.Ю.**

**ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.  
Мечникова АМН України»**

Широке розповсюдження захворювань щитоподібної залози, її вразливість в екологічно несприятливих умовах життя та пов'язаність з імунним статусом організму негативно відбиваються на ефективності щеплення населення. Основою для розробки засобів зміцнення та корекції імунної системи організму є вивчення механізмів нейроендокринно-імунної регуляції [1, 2]. Гормональний шлях регуляції імунної системи з боку ЦНС здійснюється, головним чином, через системи гіпоталамус-гіпофіз- кора наднирників (ГГКН) і гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза (ГГЩЗ) [3-6]. Крім прямого впливу гормонів щитоподібної залози на імунну відповідь існує також кооперація між всіма ГГКН і ГГЩЗ [3]. Тому особливості глюкокортикоїдної ланки регуляції антитілогенезу за умов порушень тиреоїдного стану організму в експерименті можуть надати важливу інформацію для визначення гормональних маркерів процесу формування імунної відповіді на антигени при розробці додаткових критеріїв оцінки процесу вакцинації.

Глюкокортикоїдні гормони регулюють багатолікі імунопов'язані гени, а також експресію й функції імунних клітин. Шляхом регуляції мембранних процесів і транскрипції генів у клітинах вони беруть участь у становленні та "програмуванні" багатьох систем організму в період раннього онтогенезу [7, 8], а в дорослих регулюють безліч функцій [9-12]. Глюкокортикоїди забезпечують виживання господаря шляхом регуляції метаболічних, ендокринних, нервових, серцево-судинних та імунологічних реакцій відповідно до потреб організму [3]. Фізіологічна роль ендогенних глюкокортикоїдів як ключових регуляторів функції імунної системи [13] полягає в запобіганні надмірної активності імунних реакцій при збереженні специфічності [4, 5]. Вплив глюкокортикоїдів на імунологічні процеси є складнішим, ніж генералізована інгібіція активності імунної системи, і залежить від типу імунної відповіді та субпопуляцій імунокомпетентних клітин. Цим гормонам належить важлива роль у визначенні типу імунної відповіді (клітинної або гуморальної), вони впливають на баланс хелперів Th-1 та Th-2 [13, 14]. Глюкокортикоїди пригнічують диференціювання і секреторну активність Th-1, стимулюють диференціювання та синтез цитокінів Th-2, які взаємодіють із В-лімфоцитами і беруть участь у гуморальній імунній відповіді на позаклітинні антигени (гриби, паразити або алергени) [15]. Дослідженнями встановлено, що вісь ГГКН пов'язана з розвитком гуморальної імунної відповіді на щеплення [2, 3, 18, 19]. Зміни рівня кортикостерону у динаміці реакції на антигенне навантаження залежать від віку тварин та терміну після імунізації [20, 21].

У статті представлено результати дослідження імуногормональних взаємозв'язків за умов імунізації щурів у еутиреоїдному та гіпотиреоїдному стані організму в експерименті.

Мета роботи – дослідити особливості імуногормональних взаємозв'язків за умов порушень тиреоїдного статусу організму для вдосконалення критеріїв оцінки ефективності вакцинації.

**Матеріали та методи**

Експеримент проводили на чотирьох групах 3-місячних самців щурів лінії Вістар. Щурам першої групи (контрольна група, 7 особин) вводили фізіологічний розчин внутрішньочеревинно один раз на добу в об'ємі 0,25 мл на 100 г маси тіла. У щурів другої та третьої груп (по 15 особин в кожній) викликали гіпотиреоїдний стан організму тривалим (протягом всього експерименту) введенням внутрішньочеревно один раз на добу 1-метил-2-меркаптоїмідазолу (ММІ) в дозі 1,0 мг на 100 г маси тіла. Тварини другої групи були групою контролю гіпотиреоїдного стану організму протягом експерименту (група порівняння). Щурів третьої групи на 10-ту добу після первинного введення ММІ та щурів четвертої групи, що перебували у еутиреоїдному стані (15 особин), імунізували АДП-анатоксином. Вакцину вводили підшкірно одноразово в дозі 15 ЛФ дифтерійного та 5 ОЗ правцевого анатоксинів в 0,25 мл препарату. Цю дозу, як мінімально ефективну, було визначено нами раніше при розробці моделі імунної відповіді на АДП-анатоксин [22]. Зміни біохімічних показників та антитіл досліджували до імунізації та у динаміці розвитку імунної відповіді: на 13-ту добу після введення фізіологічного розчину (перша група), на 3, 7, 14, 21 та 28 добу після імунізації (друга - четверта групи). Кров відбирали шляхом декапітації тварин під легким ефірним наркозом, сироватку крові зберігали на холоді до використання у досліді. При проведенні досліджень дотримувалися рекомендацій Європейської конвенції з питань етики по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986 р.) [23].

Рівень антитіл (АТ) до дифтерійного та правцевого анатоксинів АДП-вакцини визначали у сироватці крові в реакції пасивної гемаглютинації з використанням стандартних комерційних наборів "Діагностикум еритроцитарний дифтерійний антигенний рідкий" (з активністю 1:3200) та "Діагностикум еритроцитарний правцевий антигенний рідкий" (з активністю 1:1280, 1:2800), виготовлених АОБТ "Біомед". Концентрацію кортикостерону визначали імуноферментним методом з використанням стандартних наборів реактивів "Corticosterone Immunoassay" (виробництва RDS, Велика Британія) та імуноферментного фотометру "Numareader" (Германія). Розрахунки концентрації кортикостерону виконували з використанням комп'ютерної програми «Наркотест». Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою пакету прикладних програм "Excel" та "Statistika V. 6".

**Результати дослідження**

Введення щурам лінії Вістар 1-метил-2-меркаптоїмідазолу протягом експерименту в дозі 1 мг на 100 г маси тіла супроводжувалося суттєвим зниженням сироваткової концентрації тироксину та трийодтироніну, зменшенням маси серця та масового коефіцієнту

серця, ректальної температури тіла, що відповідало створенню гіпотиреоїдного стану організму [24].

Під впливом ММІ відбувалися зміни глюкокортикоїдного статусу організму (табл. 1).

**Таблиця 1. Концентрація кортикостерону сироватки крові щурів за умов імунізації АДП-анатоксином, (нг/мл, M ± m)**

Термін, доба		Еутиреоїдні щури	Гіпотиреоїдні щури
До імунізації (група порівняння)		58,70 ± 1,29	75,04 ± 1,80
Після імунізації	3 (фіз. р-н)	56,09 ± 1,51	74,35±3,43
	3	85,48 ± 1,31 ***	53,62±1,29 **
	7	95,15 ± 1,51 ***	99,23±5,69 **
	14	114,02 ± 3,33 ***	60,92±3,30 *
	21	104,29 ± 6,32 **	91,26±4,25 *
	28	80,86 ± 1,76 **	55,41±1,19 **

Примітки: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ; де  $P$  - рівень значущості  $t$ -критерію Стьюдента для різниці відносно концентрації кортикостерону до імунізації.

Сироваткова концентрація кортикостерону у щурів контрольної групи під впливом ММІ зростала протягом експерименту в середньому на 28 % ( $P \leq 0,05$ ) від рівня у (58,70 ± 1,29) нг/мл у еутиреоїдних тварин та (75,04 ± 1,8) нг/мл у гіпотиреоїдних. Однак, гіпотиреоїдний стан сприяв зміні статусу у вісі ГГКН, приводячи до зменшення реактивності глюкокортикоїдних гормонів у відповідь на імунізацію. У гіпотиреоїдних імунізованих щурів глюкокортикоїдний стан протягом експерименту виявився нижчим, ніж у еутиреоїдних (крім рівня на 7 добу після щеплення). На 3, 14 та 28 добу сироваткова концентрація кортикостерону у гіпотиреоїдних тварин була нижче, ніж у еутиреоїдних, на 59,4 % ( $p < 0,01$ ), 87,2 % ( $p < 0,001$ ) та 45,9 % ( $p < 0,01$ ), відповідно.

Зміни сироваткової концентрації кортикостерону протягом експерименту описано за допомогою емпіричної функції регресії. Як показали дослідження, зміни гормонального рівня після імунізації характеризувалися коливальним процесом (табл. 2). Математичну модель отримано нами у вигляді поліному. Рівнів варіювання факторів, що розглядали, для дози препарату (A) було два (група порівняння, та група з імунізацією), факторів t (термін після імунізації) – шість (до імунізації, через 3, 7, 14, 21 та 28 діб після щеплення). Тому шукані залежності були апроксимовані поліномом відносно A - першого ступеня та відносно t - п'ятого ступеня з парними взаємодіями:

$$Y = b_0 + b_1t + b_2t^2 + b_3t^3 + b_4t^4 + b_5t^5 + (b_6 + b_7t + b_8t^2 + b_9t^3 + b_{10}t^4 + b_{11}t^5)A; \quad (1)$$

де Y – відгук (логарифм концентрації гормону);  $b_i$  - емпіричні коефіцієнти.

Обробка даних методом лінійного регресійного аналізу з виключенням невіргодних коефіцієнтів регресії дозволила одержати наступну емпіричну функцію регресії (ЕФР):

$$LgK = 1,82 + 0,311A + 0,0000001t^4 + 0,00362t; \quad (2)$$

$R^2 = 68\%$ ;  $SLgK = 0,054$  нг/мл; де K - сироваткова концентрація кортикостерону, нг/мл;  $R^2$  - коефіцієнт детермінації; SY - середньоквадратичне відхилення залишкової помилки ЕФР.

Всі коефіцієнти регресії високо вірогідні ( $P < 0,001$ ); якість отриманої ЕФР характеризується значенням високдостовірного ( $P < 0,001$ ) коефіцієнту детермінації  $R^2$ , що перевищував 50 %.

Зміни сироваткової концентрації кортикостерону у щурів, щеплених на тлі гіпотиреоїдного стану організму, на 68 % ( $P < 0,001$ ) пов'язані з терміном після імунізації і описуються параболою четвертого порядку (ЕФР (2)).

Отримане рівняння регресії дозволяє кількісно визначити середнє значення кортикостерону у будь-який період від 14 до 28 доби після щеплення.

Визначено суттєві особливості гуморальної імунної відповіді на щеплення за умов гіпотиреоїдного стану організму під впливом ММІ (табл. 2). Активність синтезу дифтерійних та правцевих антитоксинів на тлі гіпотиреоїдного стану організму була значно знижена відносно його рівня у еутиреоїдних тварин. Протидифтерійні антитіла визначалися у сироватці крові з 14 доби після імунізації АДП-анатоксином, їх рівень підвищувався на 21 добу на 0,112 МО/мл ( $P \leq 0,01$ ) и залишався незмінним до 28 доби. На 21 добу після щеплення рівень протидифтерійних АТ був у 8 разів ( $P \leq 0,01$ ) нижче за рівень у еутиреоїдних щурів, а на 28 добу був практично однаковим у щеплених тварин обох груп. Протиправцеві антитіла у гіпотиреоїдних щурів визначалися у кровотоці з 21 доби після імунізації на рівні, у 4 рази ( $P \leq 0,01$ ) нижчою визначеного у еутиреоїдних щурів. На 28 добу сироваткова концентрація протиправцевих антитіл знижувалася на 45,34 % відносно рівня на 21 добу і складала лише 6,2 % ( $P \leq 0,01$ ) від рівня у еутиреоїдних тварин.

Таблиця 2. Концентрація специфічних антитіл сироватки крові щурів за умов імунізації АДП–анатоксином на тлі введення 1-метил-2-меркаптоїмідазолу, (МО/мл,  $M \pm m$ )

Доба після імунізації	Протидифтерійні АТ		Протиправцеві АТ	
	Еутиреоїдні щури	Гіпотиреоїдні щури	Еутиреоїдні щури	Гіпотиреоїдні щури
3	0	0	0	0
7	0	0	0	0
14	0,007 ± 0,001	0,013 ± 0,009	0,150 ± 0,001	0
21	1,000 ± 0,010	0,125 ± 0,001**	1,000 ± 0,010	0,225 ± 0,052 *
28	0,125 ± 0,001	0,123 ± 0,002	2,000 ± 0,012	0,123 ± 0,032 **

Примітки: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; P – рівень значущості t-критерію Стьюдента для різниці середніх рівнів між групами еутиреоїдних та гіпотиреоїдних щурів.

Проведено аналіз зв'язків між гормональною ланкою регуляції імунної відповіді на АДП-анатоксин і рівнем специфічного антитілогенезу у еутиреоїдних (21 особина) та гіпотиреоїдних (15 особин) щурів. Результати статистичного аналізу надано з використанням емпіричних функцій регресії (ЕФР):

$$\lg(\text{АТПД}_{21}) = 2,42 - 0,0432K_0, \quad r = -0,90 \quad (P < 0,001); \quad (3)$$

$$\lg(\text{АТПД}_{21}) = -2,40 + 0,0280K_3, \quad r = 0,99 \quad (P < 0,001); \quad (4)$$

$$\lg(\text{АТПД}_{21}) = -1,89 + 0,0165K_{14}, \quad r = 0,98 \quad (P < 0,001); \quad (5)$$

$$\lg(\text{АТПП}_{21}) = 1,74 - 0,0313K_0, \quad r = -0,82 \quad (P < 0,05); \quad (6)$$

$$\lg(\text{АТПП}_{21}) = -1,81 + 0,0212K_3, \quad r = 0,95 \quad (P < 0,001); \quad (7)$$

$$\lg(\text{АТПП}_{21}) = -1,47 + 0,0129K_{14}, \quad r = 0,97 \quad (P < 0,001); \quad (8)$$

де  $\lg(\text{АТПД}_{21})$  - логарифм рівня протидифтерійних антитіл на 21 добу після щеплення, МО/мл;  $\lg(\text{АТПП}_{21})$  - логарифм рівня протиправцевих антитіл на 21 добу після щеплення, МО/мл;  $K_0$ ,  $K_3$  та  $K_{14}$  - концентрації кортикостерону до вакцинації та на 3 та 14 добу після щеплення, відповідно, нг/мл; r - коефіцієнт парної кореляції; P – рівень значущості.

Використання логарифму величини імунного відгуку (наприклад, АТПД<sub>21</sub>) є математичним прийомом, що дозволяє у розрахунках по ЕФР завжди одержувати позитивні значення концентрації речовини (АТПД<sub>21</sub>).

ЕФР (3), (5) ілюструються графіками на діаграмах розсіяння (рис. 1, 2).

ЕФР (3), (5) ілюструються графіками на діаграмах розсіяння (рис. 1, 2).

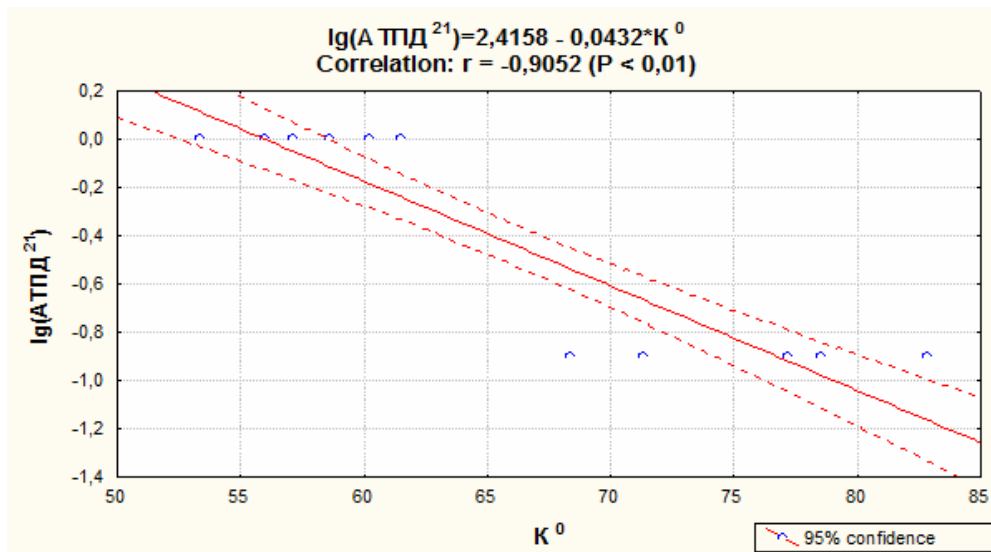


Рис. 1. Діаграма розсіяння (точки) для величин  $\lg(\text{АТПД}_{21})$  та  $K_0$ : суцільна лінія – емпірична функція регресії  $\lg(\text{АТПД}_{21})$  по  $K_0$ ; пунктир – 95-відсотковий довірчий інтервал для «істинної» функції регресії [ЕФР (1)].

Як визначено ЕФР (3) та (6), активність протидифтерійного і протиправцевого антитілогенезу на 21

добу після щеплення негативно пов'язана з сироватковою концентрацією кортикостерону до вакцинації ( $r = -0,90$  та  $r = -0,82$  відповідно), що узгоджується з відомим фактом негативного впливу стресорного

стану організму на розвиток імунної реакції. У індуктивній фазі імунної відповіді (3 та 14 доба після щеплення) визначено позитивний зв'язок між активністю специфічного антитілогенезу та сироватковою

концентрацією кортикостерону (ЕФР (4) - (5) та (7) - (8)). Зміни рівня протидифтерійних

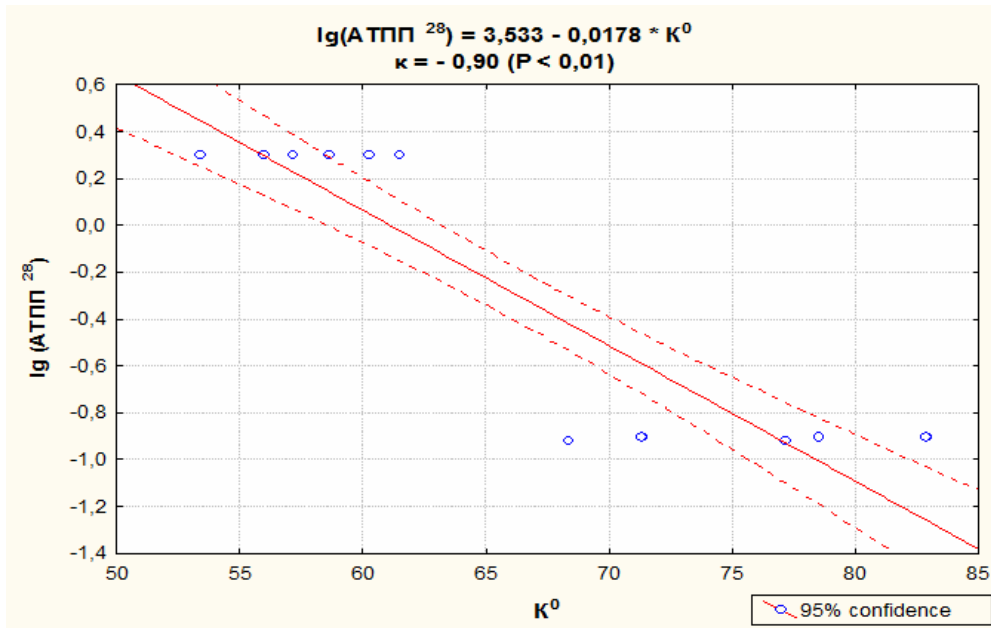


Рис. 2. Діаграма розсіювання (точки) для величин  $Ig(ATPP_{21})$  та  $K_{14}$ : суцільна лінія – емпірична функція регресії  $Ig(ATPP_{21})$  по  $K_{14}$ ; пунктир – 95-відсотковий довірчий інтервал для «істинної» функції регресії [ЕФР (2)].

антитіл на 98,0 % та 96,0 %, а протиправцевих – на 90,3 % та 94,1 % пов'язані з коливаннями сироваткової концентрації кортикостерону (на 3 та 14 добу після щеплення відповідно).

Щодо активності антілогенезу на 28 добу після щеплення, то аналіз даних виявив достовірний позитивний зв'язок протидифтерійного антілогенезу з сироватковою концентрацією кортикостерону лише на 7 добу після імунізації ( $r=0,63$ ).

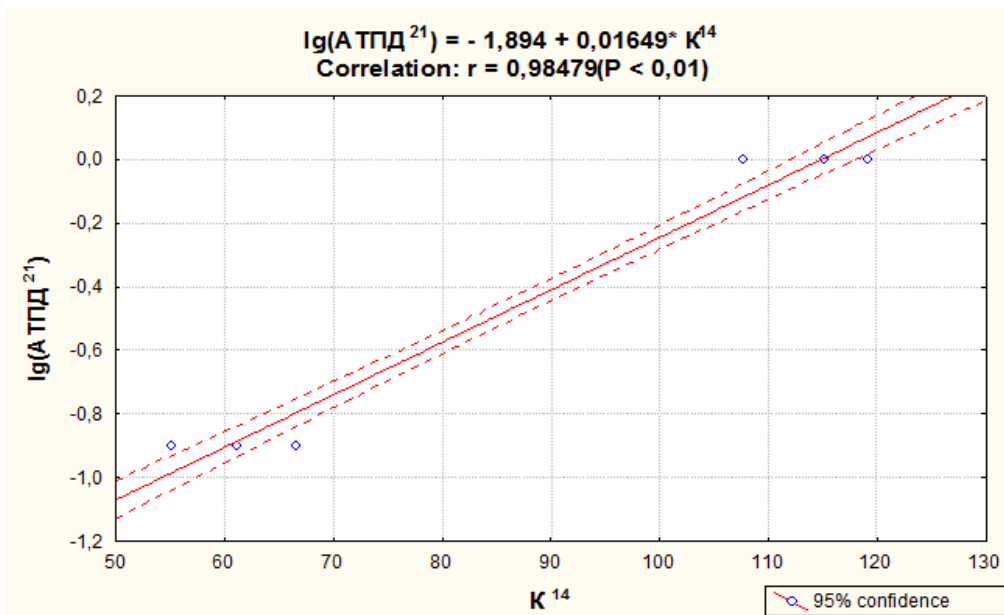


Рис. 3. Діаграма розсіювання (точки) для величин  $Ig(ATPP_{28})$  та  $K_0$ : суцільна лінія – емпірична функція регресії  $Ig(ATPP_{28})$  по  $K_0$ ; пунктир – 95-відсотковий довірчий інтервал для «істинної» функції регресії [ЕФР (3)].

Протиправцевий антітілогенез був негативно пов'язаний з сироватковою концентрацією кортикостерону до вакцинації та позитивно - з його рівнем

на 3 добу після щеплення ( $K_0$  та  $K_3$  та, відповідно). Ці зв'язки означено ЕФР та представлено на рисунках 3 та 4:

$$\lg(\text{АТПП}28) = 3,5330 - 0,0178\text{K}0, \quad r = -0,90 \quad (P < 0,01); \quad (9)$$

$$\lg(\text{АТПП}28) = -2,911 + 0,03748\text{K}3, \quad r = 0,99 \quad (P < 0,01), \quad (10)$$

де  $\lg(\text{АТПП}28)$  - логарифм рівня протиправцевих анти-тіл на 28-му добу після щеплення, МО/мл.

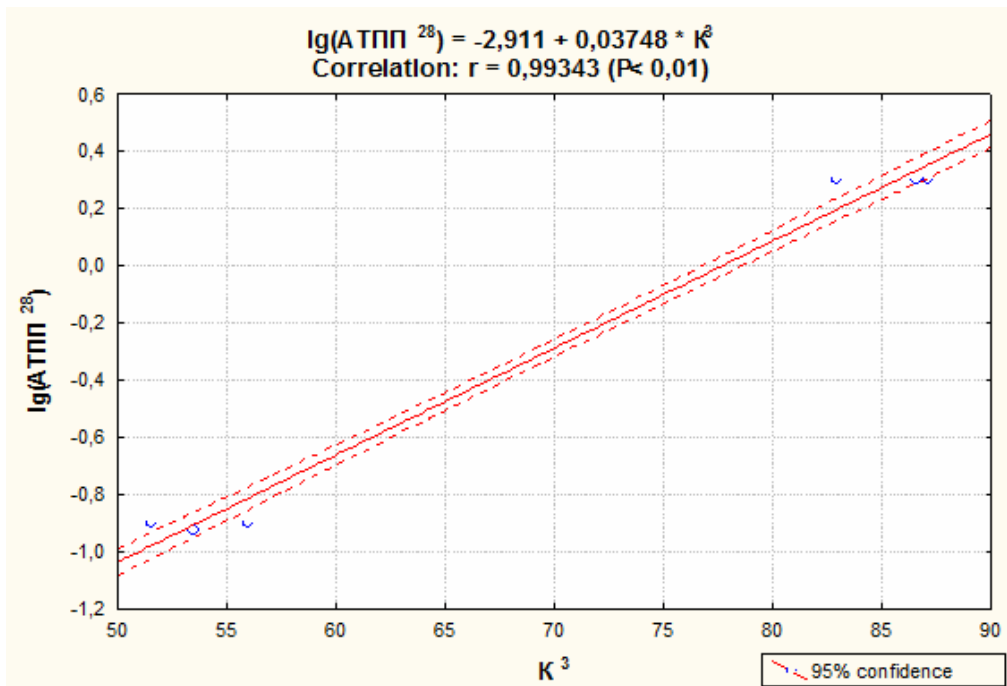


Рис. 4 - Діаграма розсіяння (точки) для величин  $\lg(\text{АТПП}28)$  та  $\text{K}3$ : суцільна лінія – емпірична функція регресії  $\lg(\text{АТПП}28)$  по  $\text{K}3$ ; пунктир – 95-відсотковий довірчий інтервал для «істинної» функції регресії [ЕФР (4)].

Зростання рівня глюкокортикоїдів в індуктивній фазі імуногенезу у відповідь на будь-яке антигенне навантаження є обов'язковою складовою при формуванні поствакцинальної імунної відповіді [25, 26]. Вказане сприяє забезпеченню специфічності імунної реакції шляхом супресії клональної експансії клітин з низькою афінністю до цього антигену [26]. Значення для імунного процесу кортикостерону підтверджується встановленим фактом [25], що величина базального рівня кортикостерону є важливою для початку синтезу імуноглобулінів класу М, а підвищення рівня цього гормону на 5-ту й 7-му добу після введення антигену є важливим для переключення синтезу на імуноглобуліни класу G. Раніше нами показано, що глюкокортикоїдна реактивність в індуктивній фазі імунної відповіді на АДП-анатоксин позитивно пов'язана з імуногенністю антигенів [27, 28], але відомо, що при перевищенні фізіологічної норми її рівень може супресивно впливати на антитілогенез [19, 29,30]. Отримані результати узгоджуються з фактом, що індуктивна фаза імуногенезу має найбільшу потребу у глюкокортикоїдних гормонах в фізіологічних концентраціях для нормального розвитку імунної відповіді [13, 14, 25]. Виявлений позитивний характер зв'язку між сироватковою концентрацією кортикостерону у індуктивній фазі експерименту та концентрацією специфічних антигін у продуктивній фазі реакції відповіді свідчить, що глюкокортикоїдна реактивність при імунізації еутиреоїдних та гіпотиреоїдних тварин відбувалася в межах фізіологічної норми, що забезпечувало розвиток повно-

цінного специфічного антитілогенезу. Відповідно результатам проведеного аналізу сироватковий рівень кортикостерону у індуктивній фазі імунної відповіді доцільно вважати біохімічним маркером ефективності імунізації за умов порушень еутиреоїдного стану організму у бік гіпотиреоїдного в експерименті. Результати проведеного парного кореляційного аналізу дають також підставу вважати за необхідне продовження статистичної обробки матеріалу методом багатомірного регресійного аналізу з метою визначення кількісних характеристик імуногормональних взаємозв'язків. Отримана ЕФР динаміки змін глюкокортикоїдних гормонів сироватки крові протягом формування поствакцинальної гуморальної імунної відповіді у щурів з експериментальним гіпотиреозом може знайти застосування при розробці методів медикаментозної корекції вакцинального процесу.

#### Висновки

1. Зміни сироваткової концентрації кортикостерону щурів у процесі формування імунної відповіді на тлі гіпотиреоїдного стану організму, викликаного введенням 1-метил-2-меркаптоїмідазолу, описано емпіричними функціями регресії.
2. Визначено кореляційні зв'язки між глюкокортикоїдною ланкою регуляції імунної відповіді на АДП-анатоксин та рівнем специфічного антиліогенезу в еутиреоїдних та гіпотиреоїдних щурів.
3. Сироваткову концентрацію кортикостерону слід вважати біохімічним маркером ефективності імунізації

за умов порушень еутиреоїдного стану організму у бік гіпотиреоїдного в експерименті.

### Список літератури

1. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы //Иммунология.-2002.-Т. 23.-№ 1.-С. 4-8.
2. Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction //Immunol. Cell Biol.-2001.-V. 79.-№ 4.-P. 350-357.
3. Eskandari F., Webster J.I., Sternberg E.M. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases //Arthritis Res. Ther.-2003.-V. 5.-P. 251-265.
4. Besedovsky H.O., del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses //Endocr. Rev.-1996.-V. 17.-P. 64-102.
5. Besedovsky H.O., del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view //Brain. Behav. Immun.-2007.-V. 21.-P. 34-44.
6. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems //J. Neuroimmunol.-2006.-V. 172.-P. 38-58.
7. Owen D., Andrews M.H., Matthews S.G. Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour //Neurosci. Biobeh. Rev.-2005.-V. 29.-P. 209-226.
8. Seckl J.R. Meaney M.J. Glucocorticoid «programming» and PTSD risk //Ann. N.Y. Acad. Sci.-2006.-V. 1071.-P. 351-378.
9. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // Endocr. Rev.-2000.-V. 21.-P. 55-89.
10. Raison C.L., Miller A.H. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders //Am. J. Psychiatry.-2003.-V. 160.-P. 1554-1565.
11. De Kloet E.R. Hormones and stressed brain //Ann. N.Y. Acad. Sci.-2004.-V. 1018.-P. 1-15.
12. Datson N.A., Morsink M.C., Meijer O.C., de Kloet E.R. Central corticosteroid actions: Search for gene targets //Eur. J. Pharmacol.-2008.-V. 583.-P. 272-289.
13. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies //Ann. N. Y. Acad. Sci.-2004.-V. 1024.-P. 124-137.
14. Elenkov I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance //Ann. N.Y. Acad. Sci.-2004.-V. 1024.-P. 138-146.
15. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease //Altern. Med. Rev.-2003.-V. 8.-P. 223-246.
16. Shanks N., Kusnecov A.W. Differential immune reactivity to stress in BALB/cByJ and C57BL/6J mice: *in vivo* dependence on macrophages //Physiol. Behav.-1998.-V. 65.-P. 95-103.

17. Moncek F., Kvetnansky R., Jezova D. Differential responses to stress stimuli of Lewis and Fischer rats at the pituitary and adrenocortical level //Endocr. Regul.-2001.-V. 35.-P. 35-41.
18. Волянский А.Ю., Смирненко Л.Л., Божко М.Г. и др. Иммуногормональные взаимосвязи при формировании поствакцинального иммунитета //Буковинський медичний вісник.-2003.-Т. 7.-№ 3.-С. 102-106.
19. Волянский А.Ю., Смирненко Л.Л., Стеценко В.И., Кучма І.Ю. Гормональное звено механизма иммуносупрессии //Annals of Mechnikov Institute.-2007.-№ 1.-С. 10-12.-Web: [www.imiamn.org/journal.htm](http://www.imiamn.org/journal.htm)
20. Волянский А.Ю., Смирненко Л.Л., Кучма І.Ю., та інш. Вікові особливості глюкокортикоїдного статусу щурів за умов імунізації АДП-анатоксином //Биологический вестник.-2006.-Т. 10.-№ 2.-С. 113-116.
21. Волянский А.Ю. Влияние АДП-анатоксина на глюкокортикоидный статус щуров разного возраста // Annals of Mechnikov Institute.-2006.-№ 4.-С. 14-22. Web: <http://hniimi.da.ru.-Journal>.
22. Волянский А. Ю., Смирненко Л. Л., Кучма І. Ю. та інш. Моделирование процесса специфического антителогенеза за умов імунізації щурів АДП-анатоксином //Инфекційні хвороби.-2006.-№ 4.-С. 62-66.
23. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных // Ланималогия.-1993.-№ 1.-С. 29-30.
24. Кучма І.Ю., Смирненко Л.Л., Никитченко Ю.В., Волянский А.Ю., Цейтлін Н.А. Гормональный статус щуров за умов імунізації на тлі експериментального гіпотиреозу // Annals of Mechnikov Institute.-2009.-№ 1.-С. 9-13. Web: [www.imiamn.org/journal.htm](http://www.imiamn.org/journal.htm)
25. Fleshner M., Deak T., Nguyen K.T. et al. Endogenous glucocorticoids play a positive regulatory role in the anti-keyhole limpet hemocyanin *in vivo* antibody response // J. Immunol. 2001. V. 166. P. 3813-3819.
26. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ.-М.: Мир, 2000.-592 с. Гл. Регуляция иммунного ответа.-С. 237-257.
27. Волянский А.Ю., Смирненко Л.Л., Кучма І.Ю., Никитченко Ю.В., Крестецька С.Л. Вікові особливості глюкокортикоїдного статусу щурів за умов імунізації АДП-анатоксином // Биологический вестник.-2006.-Т. 10.-№ 2.-С. 113-116.
28. Волянский А.Ю. Влияние АДП-анатоксина на глюкокортикоидный статус щуров разного возраста // Annals of Mechnikov Institute.-2006.-№ 4.-С. 14-22.-Web: <http://hniimi.da.ru.-Journal>.
29. Хайтов Р.М., Лесков В.П. Иммунитет и стресс // Рос. физиол. ж.-2001.-Т. 87, № 8.-С. 1060-1072.
30. Ashwell J.D., Lu F.W.M., Vacchio M.S. Glucocorticoids in T cell development and function // Annu. Rev. Immunol. 18.-Palo Alto (Calif.), 2000.-P. 309-345.

61:612.017:615.371

**ГЛЮКОКОРТИКОЇДНА ЛАНКА РЕГУЛЯЦІЇ  
АНТИТЕЛОГЕНЕЗУ ЗА УМОВ  
ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ  
В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Кучма І.Ю.**

Досліджено глюкокортикоїдну ланку регуляції антитілогенезу в динаміці формування гуморальної імунної відповіді на дифтерійний та правцевий анатоксини АДП-вакцини у еутиреоїдних та гіпотиреоїдних 3-місячних самців щурів лінії Wistar. Зміни сироваткової концентрації кортикостерону у процесі формування імунної відповіді на тлі гіпотиреоїдного стану організму, викликаного введенням 1-метил-2-меркаптоїмідазолу, означено емпіричною функцією регресії. Сироватковий рівень глюкокортикоїдних гормонів до вакцинації та в індуктивну фазу формування гуморального імунної відповіді пов'язаний з активністю специфічного антитілогенезу, що ілюстровано діаграмами розсіяння та математично описано моделями кореляції та емпіричними функціями регресії.

**Ключові слова:** гіпотиреоїдний стан організму, антитілогенез, кортикостерон, АДП-анатоксин, щури.

61:612.017:615.371

**ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЕ ЗВЕНО РЕГУЛЯЦИИ  
АНТИТЕЛОГЕНЕЗА ПРИ ГИПОТИРЕОИДНОМ  
СОСТОЯНИИ ОРГАНИЗМА  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Кучма И.Ю.**

Исследовали глюкокортикоидное звено регуляции антителогенеза в динамике формирования гуморального иммунного ответа к дифтерийному и столбнячному анатоксинам АДС-вакцины у эутиреоидных и гипотиреоидных 3-месячных самцов крыс линии Wistar. Изменения сывороточной концентрации кортикостерона в процессе формирования иммунного ответа на фоне гипотиреоидного состояния организма, вызванного введением 1-метил-2- меркаптоимидазола, описано эмпирической функцией регрессии. Сывороточный уровень глюкокортикоидных гормонов до вакцинации и в индуктивной фазе формирования гуморального иммунного ответа связан с активностью специфического антителогенеза, что иллюстрировано диаграммами рассеяния и математически описано моделями корреляции и эмпирическими функциями регрессии.

**Ключевые слова:** гипотиреоидное состояние организма, антителогенез, кортикостерон, АДС-анатоксин, крысы.

61:612.017:615.371

**GLUCOCORTICOID PART OF ANTIBODY  
GENESIS REGULATION AT THE HYPOTHYROID  
STATE OF THE ORGANISM  
IN EXPERIMENT**

**Kuchma I.J.**

A glucocorticoid part of antibody genesis regulation in dynamics of formation of the humoral immune answer to diphtheritic and tetanic anatoxins of ADS-vaccine at euthyroid and hypothyroid 3-month's Wistar males rats was investigated. Changes of corticosteron serum concentration in the course of the immune answer formation at the background of an organism hypothyroid state, induced by 1-1-2-mercaptoimidazol introduction, was described by empirical function of regression. Serum level of glucocorticoid

hormones before vaccination and in an inductive phase of humoral immune answer formation were bound to specific antibody genesis activity, that are illustrated by charts of dispersion and mathematically described by models of correlation and empirical functions of regression.

**Keywords:** an organism hypothyroid state, antibody genesis, corticosteron, ADT-anatoxin, rats.