

УДК 61:612.017:615.371

**ВПЛИВ АДП-АНАТОКСИНУ НА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИЙ СТАТУС ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ****Волянський А.Ю.****Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків****Вступ**

Досить велика частина населення нашої країни має суттєві особливості відносно стану та функціональних резервів адаптаційних систем організму. Вказане пов'язано зі значним терміном проживання в умовах впливу малих доз радіаційного випромінювання, що значно підвищило на популяційному рівні вразливість до інфекційних, фізичних, хімічних, стресових та ін. впливів. Відомо, що населення "старіє", а з віком також знижується здатність організму адаптуватися до дії різноманітних негативних факторів навколишнього середовища. Зміни у віковому складі суспільства потребують розробки принципів вакцинації людей старшої вікової групи як засобу збереження активного довголіття [1, 2]. Визначено [3] залежність від віку гуморальної імунної відповіді людини на поліпептидні антигени *Streptococcus pneumoniae*. Відомо [4], що для Т-клітин людей похилого віку характерною є більш слабка відповідь на мітогенні стимули та значні порушення продукції ІЛ 2, одного з основних цитокінів, регулюючих імунну функцію, особливо Т-клітин. Отже, за сучасних умов для збереження здоров'я населення актуальними є розробки з оптимізації схем вакцинації та виявлення резервів стимуляції імунітету в умовах екологічних негараздів.

Резистентність до збудників визначається станом нейроендокринно-імунної системи організму, зокрема, функціональними можливостями гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГТАКС) [5]. Глюкокортикоїдні гормони кори наднирників здійснюють регуляцію метаболічної і функціональної активності клітин і органів імунної системи, проявляють себе в якості модуляторів імунних процесів та медіаторів нейроімунних і імуногормональних взаємодій [5, 6].

Гормони модулюють функціональну активність імунної системи шляхом впливу на специфічні до них рецептори, які здійснюють експресію імунокомпетентних клітин. Встановлено, що Т-супресори проявляють експресію й афінність рецепторів на мембрані до кортикостероїдів, і тому в 100 разів більш чутливі до їхньої дії, ніж Т-хелпери. Це є одним з механізмів регуляції синтезу і функції підкласів клітин у фізіологічних умовах [7].

Серед численних імуотропних ефектів глюкокортикоїдів важливим є їх здатність пригнічувати імунні процеси шляхом супресії ряду генів [8-10]. Механістично цей процес виглядає так: глюкокортикоїди завдяки своїм ліпофільним властивостям легко дифундують через мембрану клітини та зв'язуються з їх неактивними рецепторами у цитозолі, які потім піддаються конформаційним модифікаціям з послідуною ядерною транслокацією. Після димерізації глюкокортикоїдрецепторні комплекси взаємодіють з ядерними структурами, у процесі чого можуть модифікувати функції транскрипційних факторів AP-1, NF-κB и JAK STAT. Важливим компонентом імуносупресорної дії глюкокортикоїдів є пригнічення експресії генів, залежних від транскрипційних регуляторів - c-fos, c-jun і ядерного фактору NF-κB, які являють собою позитивні регулятори транскрипції деяких генів, відповідальних за залучення до функції і накопичення неімунних і імунних клітин [9-11]. Кортикостероїди здатні індукувати і утворення фактора росту, який в змозі пригнічувати імунну відповідь [6].

У процесі формування поствакцинального імунітету під впливом ІЛ-1, що виділяють макрофаги у відповідь на дію патогенних агентів, відбуваються зміни електрофізіологічної активності гіпоталамусу та стимулювання у нейронних популяціях паравентрикулярного ядра гіпоталамусу секреції кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ), який підвищує активність системи гіпофіз-кора наднирників [12, 13]. Зростання рівня глюкокортикоїдних гормонів у процесі імуногенезу відбувається за рахунок вільної, не зв'язаної з білком, фракції гор-

монів і може різко змінюватися при ушкодженні гіпоталамічних структур [14]. Динамічний взаємозв'язок цих процесів у механізмі формування імунної відповіді дозволяє використовувати зміни рівня загальних глюкокортикоїдів при антигенному навантаженні для оцінки глюкокортикоїдної функції ГТАКС.

Особливості глюкокортикоїдної функції ГТАКС змінюються з віком організму, що відбивається на характеристиках його імунної реактивності. За приклад можна привести результати комплексного імунологічного та ендокринологічного обстеження дітей, які визначили існування статевих і вікових розбіжностей у фагоцитарній активності (ФА): позитивну кореляцію ФА з рівнем гормонів росту виявлено у підлітків у різному віці та залежно від статі. Методом кореляційного аналізу і множинної регресії визначено вікові взаємини між ендокринною (Т3, Т4, ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактин, кортизол, інсулін) і імунною системами (рівні імуноглобулінів основних класів, ІL-2, ІL-4 і ін.) у 290 практично здорових дітей в онтогенезі (від 3 до 16 років) [15].

З метою вивчення вікових особливостей умов для розвитку повноцінного специфічного імунітету і здатності організму до повного розкриття потенційної імуногенності вакцинних препаратів досліджено глюкокортикоїдну ланку ГТАКС у динаміці процесу формування імунної відповіді у щурів щодо АДП-анатоксину.

### Матеріали і методи

Дослідження вікових особливостей глюкокортикоїдної функції ГТАКС в процесі формування імунної відповіді до дифтерійного та правцевого анатоксинів у складі АДП-анатоксину проводили з використанням інтактних самців щурів лінії Вістар 3- та 20-місячного віку. Експеримент проводився на 14 групах тварин: 1 та 8 групи були контрольними (3-та 20-місячного віку відповідно), 2 - 7 групи – піддослідні 3-місячні щури, 9 – 14 групи – піддослідні 20-місячні щури. Щури 2 та 9 груп отримували 0,25 мл фізіологічного розчину; іншим піддослідним тваринам вводили АДП-анатоксин в дозі 15 ЛФ дифтерійного та 5 ОЗ правцевого анатоксинів у 0,25 мл препарату. Дозу препарату як мінімально ефективну обрано при розробці моделі специфічної імунної відповіді на АДП-анатоксин. Вакцину вводили підшкірно, о 10 годині ранку. Кожна група складалася з трьох тварин. Дослідження проводили у динаміці розвитку імунної відповіді: до імунізації та через 3, 7, 14, 21 та 28 діб після щеплення. Кров для аналізів відбирали після декапітації, у тварин 1, 2, 8 та 9 груп - на третю добу після імунізації. Антитіла до дифтерійного та правцевого анатоксинів у складі АДП-вакцини визначали у сироватці крові в реакції пасивної гемаглютинації за допомогою стандартних комерційних наборів, виготовлених АОВТ "Біомед" ім. І.І. Мечникова. Концентрацію кортикостерону визначали у сироватці крові імуноферментним методом з використанням стандартних наборів реактивів "Corticosterone Immuno-assay" виробництва RDS (Велика Британія) та імуноферментного фотометру "Humanreader" (Германія). Статистичну обробку результатів досліджень виконували на ПК з використанням пакету прикладних програм "Excel". Аналіз результатів гормональних досліджень був виконаний методом лінійного регресійного аналізу. Експерименти виконано у відповідності до Європейської конвенції з питань етики по захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

### Результати дослідження

Визначено суттєві вікові особливості процесу формування імунної відповіді до дифтерійного та правцевого анатоксинів у складі вакцини АДП. У 3-х місячних тварин протидифтерійні антитіла (АТ) визначалися у сироватці крові вже на 14 добу після щеплення, а на 21 добу їх рівень був найвищим за період експерименту і складав 1,0 МО/мл. До 28 доби кількість дифтерійних антитоксинів знижувалася на 88 % і складала 0,125 МО/мл від максимального рівня. Протиправцеві АТ з'являлися у кровотоці на 14 добу (0,15 МО/мл), концент-

рація їх поступово зростала і на 21–28 добу експерименту складала 1,0 МО/мл та 2,0 МО/мл відповідно. У 20-місячних тварин правцеві антитоксини визначено тільки на 21 добу після щеплення, при цьому досягнутий рівень антитіл (0,75 МО/мл) підтримувався до 28 доби. Протидифтерійна імунна відповідь була значно слабкіша у молодих щурів. Рівень АТ на 21-28 добу після імунізації складав тільки 0,007 МО/мл.

Мікробні токсини правця, що мають відносно високу антигенну активність, викликали більш значну відповідну гуморальну імунну реакцію. У 3-місячних щурів концентрація правцевих антитоксинів перевищувала рівень дифтерійних на 0,143 МО/мл ( $P < 0,01$ ) на 14 добу і на 1,993 МО/мл на 28 добу ( $P < 0,001$ ). У 20-місячних тварин рівень протиправцевого антитілогенезу перевищував рівень у молодих на 0,743 МО/мл ( $P < 0,001$ ) на 21-28 добу після імунізації.

Вік щурів впливав і на реактивність антитоксичного імунного процесу. Імунну реакцію на АДП-анатоксин у 3-місячних щурів визначено на тиждень раніш, ніж у 20-місячних, і вона мала розбіжності в залежності від виду анатоксину і терміну після імунізації. У молодих тварин рівень протидифтерійних АТ перевищував рівень у старих на 21 добу на 0,993 МО/мл ( $P < 0,001$ ), а на 28 добу на 0,118 МО/мл ( $P < 0,01$ ). Рівень протиправцевих АТ у молодих щурів був вище, ніж у старих на 21 добу на 0,25 МО/мл ( $P < 0,001$ ), а на 28 добу - на 1,25 МО/мл ( $P < 0,001$ ).

Особливості процесу формування антитоксичної імунної відповіді супроводжувалися достовірними віковими розходженнями у глюкокортикоїдному статусі щурів (табл.).

Імунізація 3-місячних щурів в індуктивній фазі імуногенезу супроводжувалася послідовним зростанням концентрації кортикостерону сироватки крові, яке складало на 3-тю добу 48,4 % ( $P < 0,001$ ), на 7-му – 65,2 % ( $P < 0,001$ ), а на 14-ту добу – 98 % ( $P < 0,001$ ) відносно рівня до щеплення. У продуктивній фазі імунної відповіді рівень кортикостерону знижувався на 21-шу добу на 9 %, а на 28-му добу вже на 29 % ( $P < 0,001$ ) відносно значення на 14 добу, але залишався на підвищеному рівні відносно вихідного.

Таблиця. Динаміка зміни концентрації кортикостерону сироватки крові щурів різного віку за умов імунізації АДП-анатоксином

Термін, доба		Кортикостерон, нг/мл, $M \pm m$	
		3 місяця	20 місяців
До імунізації		58,70 $\pm$ 1,29	43,52 $\pm$ 1,09
Після імунізації	3 (з фізіологічним розчином)	56,09 $\pm$ 1,51	45,02 $\pm$ 1,21
	3	85,48 $\pm$ 1,31***	51,98 $\pm$ 3,83
	7	95,15 $\pm$ 1,51***	62,57 $\pm$ 3,46*
	14	114,02 $\pm$ 3,33***	71,37 $\pm$ 1,76***
	21	104,29 $\pm$ 6,32**	50,52 $\pm$ 1,85
	28	80,86 $\pm$ 1,76***	44,11 $\pm$ 1,09

Примітка: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ; P – достовірність різниці відносно рівня до імунізації.

У 20-місячних тварин формування антитоксичної імунної відповіді супроводжувалося зростанням рівня кортикостерону починаючи з 7-ої доби (на

31 %,  $P < 0,001$  відносно вихідного), на 14-ту добу концентрація гормону у сироватці крові досягала найвищого рівня у 71,37 нг/мл (на 27,85 нг/мл,  $P < 0,001$  вище вихідного), після чого зменшувалася до вихідного рівня.

Визначено достовірні вікові розбіжності як між вихідним рівнем кортикостерону, так і між глюкокортикоїдною активністю кори наднирників за умов імунізації. Концентрація кортикостерону сироватки крові молодих щурів перевищувала рівень у старих до імунізації на 13,42 нг/мл ( $P < 0,001$ ), на 3 добу – на 33,5 нг/мл ( $P < 0,001$ ), на 7 добу – на 32,58 нг/мл ( $P < 0,001$ ), на 14 добу – на 42,65 нг/мл ( $P < 0,001$ ), на 21 добу – на 53,77 нг/мл ( $P < 0,001$ ), на 28 добу – на 36,75 нг/мл ( $P < 0,001$ ).

Результати дослідження глюкокортикоїдної функції ГГАКС у щурів різного віку за умов імунізації було апроксимовано з використанням методу лінійного регресійного аналізу [16]. Метою математичного опису процесу було отримання емпіричної математичної моделі регуляторних змін у глюкокортикоїдному статусі організму в динаміці процесу формування антитоксичної імунної відповіді в залежності від терміну після імунізації та віку тварин. Отримана модель дозволяє також здійснити наближену екстраполяцію та інтерполяцію змін глюкокортикоїдного статусу організму в певному інтервалі значень імунної відповіді.

Вік тварин ( $G$ , міс) має два рівня варіювання (3 та 20 міс), а термін після імунізації ( $t$ , доба) – більш двох, тому зміни у концентрації кортикостерону у сироватці крові щурів протягом формування імунної відповіді апроксимуються поліномом ( $U_k$ ) першого ступеню відносно  $G$  і третього ступеню відносно  $t$  з парою взаємодій:

$$K = E(U_k); U_k = b_0 + b_1 G + b_2 t + b_3 t^2 + b_4 t^3 + b_5 Gt + b_6 Gt^2; \quad (1)$$

де:  $K$  - концентрація кортикостерону, нг/мл;  $E(U_k)$  - функція аргументу  $U_k$ , що приймає значення:  $E(U_k) = 0$ , коли поліном  $U_k < 0$  та  $E(U_k) = U_k$ , коли  $U_k \geq 0$ ;  $b_i$  ( $i = 0, 1, \dots, 6$ ) - емпіричні коефіцієнти регресії.

Зміни концентрації кортикостерону сироватки крові щурів різного віку у динаміці імунної відповіді на АДП-анатоксин апроксимовано ЕФР:

$$K = E(62,2 - 0,88 G + 7,60 t - 0,241 t^2 - 0,222 Gt + 0,00614 Gt^2); \quad (2)$$

$R^2 = 95\%$ ;  $F(5,38) = 136$  [ $P(F) < 10^{-5}$ ];  $S_{0k} = 5,6$  нг/мл;

де:  $R^2$  - коефіцієнт детермінації;  $F$  - критерій Фішера;  $S_{0k}$  – середньо-квадратичне відхилення остаточної похибки поліному.

Всі отримані коефіцієнти регресії високо значущі ( $P < 10^{-5}$ ); область визначення  $3 < G < 20$  міс;  $0 < t < 28$  діб; область екстраполяції та інтерполяції:  $2 < G < 25$  міс;  $0 < t < 33$  діб.

Як видно з ЕФР (1), зміни рівня кортикостерону протягом формування імунної відповіді на 95 % [ $P(F) < 10^{-5}$ ] пов'язані з віком щурів та зі змінами терміну після щеплення, і на 5 % зі впливом інших, неврахованих факторів.

Для тварин 3-х місячного віку ця формула має вид (рис. 1):

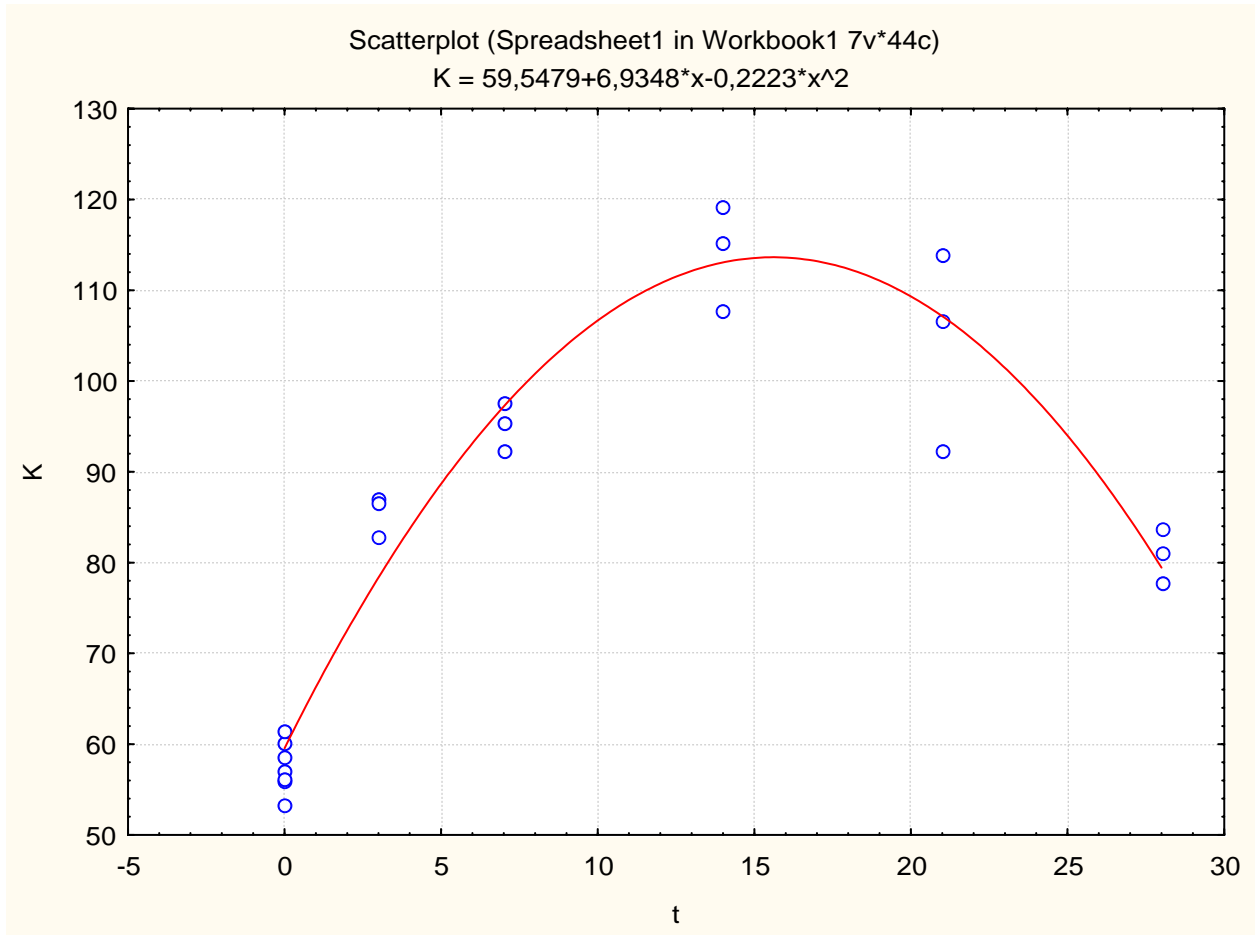
$$K = (U_k); U_k = 59,66 + 6,93 t - 0,222 t^2; \quad (3)$$

Для тварин 20-ти місячного віку ця формула має вид (рис. 2):

$$K = E(U_k); U_k = 44,57 + 3,17 t - 0,118 t^2; \quad (4)$$

Враховуючи впливову роль глюкокортикоїдної функції ГГАКС на імунну реактивність організму, отримані регресійні рівняння можливо використовувати в якості експериментальних математичних моделей для прогнозу рівня кортикостерону сироватки крові у динаміці формування імунної відповіді в дослідженому інтервалі значень ( $3 < G < 20$  міс;  $0 < t < 28$  діб) за умов щеплення щурів АДП-анатоксином. Важливість визна-

чення рівня кортикостерону у інтактних щурів може бути означено потребами подальших досліджень особливостей імуногормональних взаємозв'язків за умов імунізації АДП-анатоксином на тлі змін фізіологічного стану організму, пов'язаними з ендокринним чи діетарним дисбалансом.

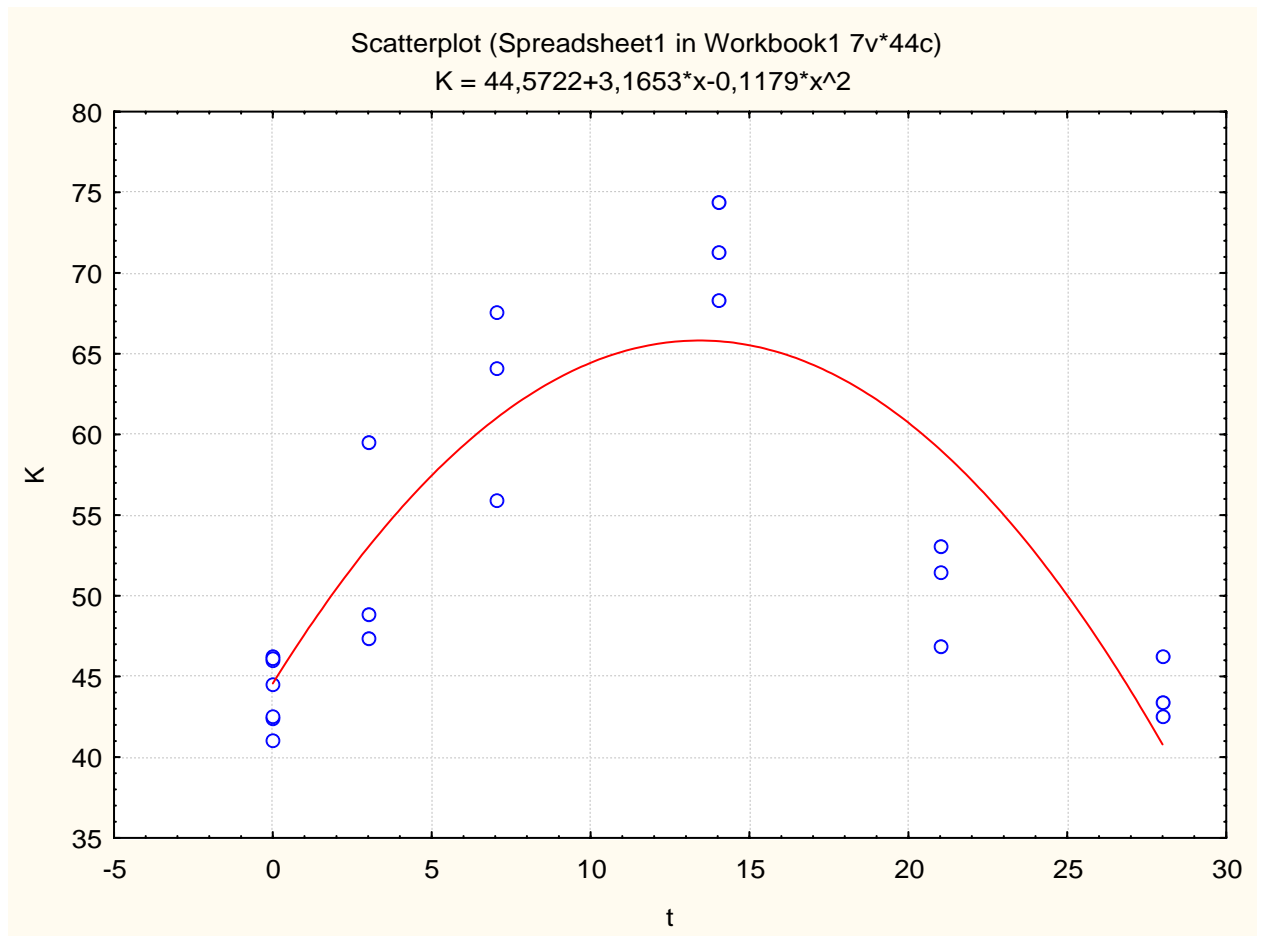


Умовні ознаки: t - термін після імунізації, доба; K - концентрація кортикостерону сироватки крові, нг/мл.

Рис.1 Концентрація кортикостерону сироватки крові 3-місячних щурів у динаміці формування антитоксичного імунітету

У дослідженні визначено, що імунна реакція на різні по імуногенності анатоксини мала різні часові характеристики, а рівень кортикостерону по різному впливав на розвиток реакції відповіді. Відомо [14, 17], що рівень залучення глюкокортикоїдної функції ГГКС у процес формування імунної відповіді залежить від сили і дози антигену. Правцевий анатоксин є провідним антигеном, імунна відповідь на нього характеризується більшою силою і терміном дії порівняно з дифтерійним антигеном, тому саме правцевий анатоксин визначає ступінь і характер залучення кортикостерону у регуляцію імунної відповіді на АДП-анатоксин. Відомо, що зростання рівня кортикостероїдів у відповідь на антигенне навантаження обов'язково супроводжує початок імунної відповіді і сприяє забезпеченню специфічності реакції шляхом супресії клональної експансії клітин з низькою афінністю до цього антигену [6, 10, 12, 14]. У проведеному експерименті глюкокортикоїдна реактивність в індуктивній фазі імунної реакції не перевищувала фізіологічної норми, оскільки не заважала формуванню реакції відповіді. У продуктивній фазі підвищений рівень кортикостероїдів може супресорно впливати на антитілоге-

нез, тому його зниження розглядається в якості сигналу про завершення індуктивної фази імунної відповіді [10, 14]. У данному експерименті тривалість перебування в кровотоці високого рівня кортикостерону, що спричиняє протиправцеву імунну відповідь, може викликати супресорний вплив на протидифтерійний антитілогенез у продуктивній фазі імунної відповіді.



Умовні ознаки: t - термін після імунізації, доба;

K - концентрація кортикостерону сироватки крові, нг/мл.

Рис.2. Концентрація кортикостерону сироватки крові 20-місячних щурів у динаміці формування антитоксичного імунітету.

У молодих щурів формування протидифтерійної імунної відповіді з максимальним утворенням антитіл на 21 добу після щеплення (1,0 МО/мл) відбувалося на тлі значно більш підвищеного рівня кортикостерону, ніж протиправцева, яка досягла максимального рівня антитіл на добу пізніше (2,0 МО/мл), коли концентрація кортикостерону вже знижувалася (на 29 %;  $P < 0,001$ ) відносно рівня на 14 добу (індуктивна фаза). У старих щурів синтез антитоксинів не залежав суттєво від терміну після імунізації, концентрація дифтерійних та правцевих антитоксинів на 21-28 добу дорівнювала 0,007 МО/мл та 0,75 МО/мл відповідно. При цьому підвищення рівня кортикостерону за умов імунізації спостерігалось лише в індуктивній фазі імуногенезу (7–14 доба), а у продуктивній фазі він знижувався до вихідного. Цю вікову особливість можна розглядати як прояв механізму підтримки розвитку імунної відповіді. Порівняно незначне зростання рівня кортикостероїдів у старих щурів за умов імунізації свідчить про виснаження функціональних можливостей глюкокортикоїдної функції ГТАКС у старих тварин, і як наслідок - послаблення імунної реактивності. Виявлені вікові особливості процесу формування імунної відповіді на збудник погоджуються з концепцією І.І. Мечникова про те, що старіння пов'язано з інфек-

цією та імунною дисрегуляцією (перша теорія старіння). Вікові розбіжності у розвитку імунної реакції можуть перешкоджати формуванню повноцінного специфічного імунітету до збудників. Вивчення вікових особливостей імуногормональних взаємозв'язків за умов імунізації в експериментах на тваринах може надати вагому інформацію для вирішення задач підвищення ефективності вакцинацій шляхом визначення резервів гормональної регуляції імуногенезу.

### Висновки

- Глюкокортикоїдну функцію ГТАКС щурів залучено до процесу формування гуморальної імунної відповіді на АДП-анатоксин.
- З віком щурів знижується вихідний рівень кортикостерону та його реакційноздатність у динаміці імунної відповіді.
- З віком щурів знижується стимулюючий ефект імунізації щодо синтезу дифтерійних та правцевих антитоксинів.
- Отримано регресійні рівняння зміни концентрації кортикостерону сироватки крові молодих та старих щурів у динаміці формування імунної відповіді в дослідженому інтервалі значень за умов щеплення АДП-анатоксином.

### Література

1. Покровский В.И. Вакцинопрофилактика: вопросы без ответов /Тер. Архив.-2002.-№ 11.-С. 5-6.
2. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases /Clin Infect Dis. 2000 Jun; V. 30(6).-P. 931-933.
3. Age-dependent preference in human antibody responses to Streptococcus pneumoniae polypeptide antigens /Lifshitz S., Dagan R., Shani-Sekler M., Grossman N., Fleminger G., Friger M., Mizrahi Nebenzahl Y. //Clin. and Exp. Immunol.-2002.-V. 127.-№ 2.-P. 344-353.
4. Interleukin-2 gene expression in murine lymphocytes after structural analogs of thymic and hypothalamic peptides application : Abstr. 2nd Europ. Congr. Biogerontol.: from Molecules to Humans, Saint Petersburg, Aug. 25\_s28, 2000 /Kazakova T.B., Barabanova S.V., Golovko O.I., Nosov M.A., Parkhomenko E.P., Glushikhina M.S., Korneva E.A. // Успехи геронтол.-2000.-№ 5.-С. 54.
5. Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction //Immunol.and Cell Biol.-2001.-79, № 4.-P. 350-357.
6. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ.–М.: Мир, 2000.–592 с. Гл. Регуляция иммунного ответа.–С. 237–257.
7. Дранник Г. Н., Гриневич Ю. А., Дизик Г. М. Иммунотропные препараты.–К.: Здоровья.–1994.–288 с.
8. 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.
9. Almawi W.Y., Melemedjian O.K. Negative regulation of nuclear faktor- B activation and function by glucocorticoids /J. Molecular Endocrinol.-2002.-V. 28.-P. 69-78.
10. Rook G.A.W. Glucocorticoids and immune function //Best Pract. and Res. Clin. Endocrinol. and Metab.–1999.–Vol. 13, № 4.–P.567–581.
11. Refojo D., Liberman A.C., Holsboer F., Arzt E. Transcription factor-mediated molecular mechanisms involved in the functional cross-talk between cytokines and glucocorticoids //Immunol. and Cell Biol.-2001.-Vol. 79, № 4.-P. 385-394.

12. Besedovsky H., Sorkin E., Felix D., Haas H. Hypothalamic changes during the immune response /Eur. J. Immunol.-1977.-V. 7.-P. 323–325.
13. Harbuz M.S., Chover-Gonzaalez A.J.Ch., Jessop D. S. /Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis and Chronic Immune Activation //Ann. N.Y. Acad. Sci.-2003.-992.-P. 99–106.
14. Корнева А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука.–1988.–251 с.
15. Федоров Г.Н. Корреляционные взаимоотношения между эндокринной и иммунной системами в онтогенезе /Мед. иммунология.-2002.-Т. 4.-№ 2.-С. 223-224.
16. Цейтлин Н. А. Из опыта аналитического статистика.-Харьков, “Константа”, 2005.-427 с.
17. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние.–1988.–166 с.



УДК 61:612.017:615.371

**ВПЛИВ АДП-АНАТОКСИНУ НА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИЙ СТАТУС ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ**  
**Волянський А.Ю.**

**Український науково-дослідний протичумний інститут ім.І.І.Мечнікова**  
**МОЗ України, м.Одеса**

Досліджували особливості глюкокортикоїдного статусу у інтактних самців щурів лінії Вистар 3-х і 20-ти місячного віку за умов імунізації АДП-анатоксином. Виявлено вікові особливості глюкокортикоїдної функції гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАКС), вікові і видові розбіжності активності протидифтерійного і протиправцевого антитілогенезу у динаміці процесу формування антитоксичної імунної відповіді. Отримано емпіричні математичні моделі регуляторних змін у глюкокортикоїдному статусі організму в динаміці процесу формування антитоксичної імунної відповіді в залежності від терміну після імунізації та віку тварин.

Ключові слова: кортикостерон, імунізація, АДП-анатоксин, антитілогенез,  
щери лінії Вистар.

УДК 61:612.017:615.371

**ВЛИЯНИЕ АДС-АНАТОКСИНА НА ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ СТАТУС КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА**  
**Волянский А.Ю.**

**Украинский научно-исследовательский противочумный институт**  
**им. И.И. Мечникова МЗ Украины, г.Одесса**

Исследовали возрастные особенности глюкокортикоидного статуса у интактных самцов крыс линии Вистар 3-х и 20-ти месячного возраста при иммунизации АДС-анатоксином. Выявлены возрастные особенности функционального состояния глюкокортикоидной функции ГГАКС, возрастные и видовые различия активности протидифтерийного и противостолбнячного антителогенеза в динамике процесса формирования антитоксического иммунного ответа. Получены эмпирические математические модели изменений глюкокортикоидного статуса организма в динамике процесса формирования антитоксического иммунного ответа в зависимости от срока после иммунизации и возраста животных.

Ключевые слова: кортикостерон, крысы, иммунизация,  
антителогенез, АДС-анатоксин.

**THE INFLUENCE OF ADT-ANATOXIN ON GLUCOCORTICOID STATUS OF RATS OF DIFFERENT AGE**

**Volyanskiy A.Y.**

**The Mechnikov Ukrainian research antiplague institute the Ministry of Public Health Services of Ukraine, Odessa**

We examined the age-specific glucocorticoid status characteristics of intact male rats line Wistar aged 3 and 30 months during the immunization with ADT-anatoxin. The age-specific features of glucocorticoid function GG ACS functional state and the age-related and specific differences of anti-diphtheria and anti-tetanus antibody genesis during the antitoxic immune response development process were identified. The empirical mathematical models of body glucocorticoid status changes in the dynamics of formation process of the antitoxic immune response are received depending on term after immunization and age of animals.

Key words: corticosterone, rats, immunization, antibody genesis, ADT-anatoxin.