

незалежно від наявності чи відсутності коректора, проте на кінцевих термінах (без корекції – на 60 добу, з коректором – раніше, на 30 – слизова оболонка становилася товщою за контроль на 1,07% (без корекції) чи на 4,50% (за умов присутності інозину у якості коректора). Це може бути проявом вторинної гіпертрофії слизового шару з метою захисної від перегрівання реакції, тобто гіпертермія у режимі середнього ступеня тривалої дії оказує м'який стимулюючий ефект на проліферативні процеси у слизовій оболонці протоків СП. За результатами факторного аналізу автори з'ясували, що присутність коректору-інозину при впливі ГСС значною мірою знизила силу дії фактору гіпертермії на макропараметри СП: на масу органа підвищення температури мало статистично підтверджений вплив лише на 1 (сила дії фактору складала 89,1%) та 30 (74,3%) доби; на довжину СП – на 1 (83,0%) та 15 (72,8%) доби; на ширину та товщину – взагалі лише на 1 добі з силою впливу 66,8% та 59,5%. Проте на мікроскопічному рівні дія гіпертермії залишила значущі зміни, які, як й у випадку впливу екстремальною гіпертермією, сконцентрувалися на ядрах СП: сила дії фактору впливу ГСС на об'єм ядер клітин епітелію протоків з 1 по 30 доби складала 67,3%, 80,6%, 78,0% та 62,8%; та на діаметр ядер клітин епітелію протоків сила дії фактору перегрівання була найміцнішою - 89,9%-84,2% протягом усіх термінів експерименту.

Висновок

Хронічне перегрівання організму викликає зворотні порушення темпів росту сім'яних пухирців у щурів статевозрілого віку, який відновлюється через 30-60 діб, незважаючи на триваючий вплив гіпертермії. Важкі незворотні порушення (втрата об'єму та розмірів ядер епітелію протоків) реєструються на мікроскопічному рівні, проте можуть бути нейтралізовані призначенням інозину. Товщина слизової оболонки протоків сім'яних пухирців на пізніх термінах зазнає явної компенсаторної гіпертрофії незалежно від присутності коректора. Для прояву ефекту корекції препарат інозит потребує тривалого призначення (від 2 місяців).

Перспектива подальших розробок. Встановити морфологічні зміни у сім'яних пухирцях щурів, спричинені дією інших температурних режимів (наприклад, незначна або екстремальна гіпертермія).

Реферати

МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКАХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ СИСТЕМНОГО ПЕРЕГРЕВАНИЯ ОРГАНИЗМА

Холодкова Е. Л., Кравчук А. Н.

200 половозрелых крыс-самцов получали ежедневный перегрев в гипертермической камере (39,6-40,9оС). Вторая группа крыс (n=200) получала методом зондирования препарат инозин (Рибоксин-Дарница) по 1,2 г\сут с целью коррекции возможных негативных явлений. Еще 200 животных оставались интактными в качестве статистического контроля. Исследовались семенные пузырьки крыс после эвтаназии на 1,7,15,30 и 60 сутки эксперимента. Установлено, что само по себе перегревание в выбранном режиме не выглядит фатальным на макроскопическом уровне, вызвав лишь относительное уменьшение массы, объема и длины органа до 9,48% (p <0,05) по сравнению с контролем, однако названные изменения уже с 30 суток самостоятельно нивелируются. Более же глубокие нарушения гипертермия вызывает на микроскопическом уровне: достоверно зарегистрировано прогрессирующую потерю общего объема и размеров ядер эпителия на 9,88%-6,77%, причем такие изменения можно нейтрализовать только назначением корректирующего средства. Однако данный препарат для восстановления состояния ядерного состава эпителия семенных пузырьков требует длительного назначения (не менее 2 месяцев), потому что начинает проявлять корректирующий эффект лишь к концу первого месяца назначения.

Ключевые слова: семенные пузырьки, гипертермия, инозин, крысы половозрелые.

Стаття надійшла 1.10.2014 р.

MACRO-AND MICROSCOPIC CHANGES IN THE SEMINAL VESICLES OF THE LABORATORY RATS UNDER THE SYSTEMIC OVERHEATING OF THE BODY.

Kholodkova H. L., Kravchuk A. N.

200 adult male rats received daily overheating in hyperthermic chamber (39,6-40,9oS). The second group of rats (n = 200) received by sensing drug inosine (Riboksin-Darnica) 1.2 g \ day for the correction of possible adverse effects. Another 200 animals remained intact as a statistical control. We investigated the seminal vesicles of rats after euthanasia at 1,7,15,30 and 60 days of the experiment. It has been established that in itself an overheating in the selected mode does not appear fatal macroscopic level, causing a relative decrease in mass, volume and length of the body to 9.48% (p <0.05) compared with the control, but the changes already mentioned 30 nights independently leveled. Above deep hyperthermia causes violations at the microscopic level: reliably recorded progressive loss of total and nuclear size of the epithelium to 9.88% -6.77%, and such changes can be neutralized only purpose correction means. However, this drug to restore the state of the nuclear composition of the epithelium of the seminal vesicles requires prolonged use (more than 2 months) because it starts to show the effect of the adjustment until the end of the first month of use.

Key words: seminal vesicles, hyperthermia, inosine, mature rats.

Рецензент Шепітько В.І.

УДК 579.61: 616.34-002

Г. С. Христюк, Л. Б. Сухолуб, О. М. Шербак, Н. М. Шульга, В. В. Казмирчук

ШВИДКІСТЬ ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО ХІТОЗАНУ

Експериментально досліджено швидкість формування резистентності грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida* до хітозанів з різною молекулярною масою. При тридцятикратному культивуванні мікроорганізмів на середовищах, що містили зростаючі концентрації досліджених речовин, було встановлено повільне формування резистентності до них. Отримані результати свідчать про можливість використання хітозанів у якості протимікробної складової при створенні нанокompозитних матеріалів біомедичного призначення.

Ключові слова: хітозан, мікроорганізми, резистентність, нанокompозитні матеріали.

Робота є фрагментом НДР АМН 97/2011 «Теоретичне та експериментальне обґрунтування розробки нанокompозитних покриттів на основі біополімерів та протимікробних засобів для медичних імплантів» № ДР 0111U004731.

Хітозан є одним з перспективних біополімерів для інженерії тканин та застосування в якості складової композитних матеріалів для ортопедії та стоматології. Комбінація біосумісності, протимікробної активності, здатність створювати структури з прогнозованим об'ємом пор та контрольованою швидкістю деградації роблять його перспективним матеріалом для кісткових імплантів. Хітозан, як природний полікатион, може зв'язувати такі аніонні молекули, як глікозаміноглікани, ДНК, що робить його потенційним субстратом для генно-активованих матриць для використання в якості генної терапії в ортопедії [10]. Хітозан – нетоксичний, біосумісний полісахарид, здатний до біорезорбції, володіє широким спектром біологічної активності [8, 9, 12]. Структурна формула хітозану приведена на рис. 1.

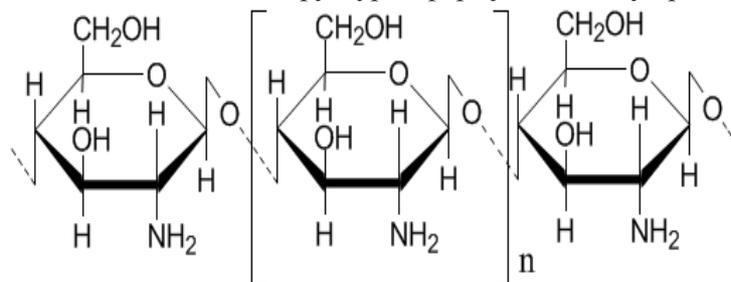


Рис.1. Структурна формула хітозану.

Хітозан важко розчиняється у воді в результаті ефекту гідрофобної взаємодії, коли енергія водневих зв'язків між молекулами води переважає енергію їх взаємодії з молекулами хітозану. В той же час водневі зв'язки визначають здатність хітозану розчинятися в органічних кислотах – оцтовій, лимонній, щавлевій, янтарній [3].

Тому в ході експериментів нами були використані розчини хітозану в оцтовій кислоті. Одними з перших властивостей, помічених у хітозану, були його протибактеріальна та протигрибкова активність. Було відмічено, що хітозан є інгібітором росту бактерій, що обумовлено зв'язуванням молекул полікатиона з клітинною стінкою мікроорганізмів, а також впливом хітозану на механізм репродукції мікробних тіл [2, 14]. Також доведено, що антибактеріальний ефект хітозанів в більшій мірі пов'язаний зі ступенем зарядженості первинних аміногруп, ніж із загальним їх вмістом в полімері. Введення до аміногруп замісників із аніонними групами приводить практично до повної втрати антимікробної активності, що підтверджує вирішальну роль позитивного заряду в пригніченні росту мікроорганізмів [1, 7]. Біоцидній активності хітозану присвячена велика кількість експериментальних робіт [13]. Допускають, що протибактеріальні властивості хітозану пов'язані, в першу чергу, з впливом на клітинну стінку мікроорганізму. Так, у випадку грамнегативних бактерій, першою мішенню дії хітозанового полікатиону є ліпополісахарид (ЛПС), що входить до складу зовнішньої мембрани та заряджений негативно. У той же час, мутантний штам *Salmonella typhimurium*, у зовнішній мембрані якого присутній позитивний заряд, проявляє підвищену стійкість до дії хітозану, що підтверджує роль заряду ЛПС в протибактеріальній активності полімера [11].

Протягом останніх років у всьому світі в умовах зростаючого селекційного тиску спостерігається прогресуючий розвиток резистентності збудників позаликарняних та нозокоміальних інфекцій до антибактеріальних та хімотерапевтичних препаратів. Формування та інтенсивне розповсюдження в умовах лікувально-профілактичних закладів антибіотикостійких мікроорганізмів пов'язано з підвищенням їх адаптаційних можливостей, зміною етіологічної структури збудників гнійно-запальних захворювань, зниженням частини облігатних патогенів, розширенням спектру і підвищенням питомої ваги умовно-патогенних мікробів.

Зважаючи на вищезазначене, представляє інтерес визначення можливості формування стійкості деяких штамів мікроорганізмів щодо хітозану. Завдяки широкому спектру біологічної активності, біосумісності, протимікробної дії обраний об'єкт може бути придатний для розробки наноконкомпозитних покриттів для медичних імплантів та застосування в ортопедії та стоматології.

Метою роботи було вивчення формування стійкості грамположитивних, грамнегативних мікроорганізмів та грибів роду *Candida* до хітозанів з різною молекулярною масою.

Матеріал та методи дослідження. Предметом дослідження стали зразки хітозану з молекулярною масою 39 кДа, 500 кДа та ступенем деацетилювання 87% (виробництво "Біопрогрес", Москва). Як препарати порівняння використані протимікробні засоби: ампіцилін, гентаміцин (виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) та флуконазол (виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Харків, Україна). Експерименти проведені на музейних штамів мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. albicans* ATCC 885-653, рекомендованих для вивчення антибактеріальних властивостей досліджуваних препаратів [6].

Вивчення швидкості формування стійкості мікроорганізмів до експериментальних зразків хітозану з молекулярною масою 39 кДа та 500 кДа проводили *in vitro* шляхом багаторазових пасажів [4, 5]. У якості контролю застосовували кислоту оцтову з об'ємною часткою 0,5 %, у якій були розчинені зразки хітозанів. Дослідження зразків здійснювали стандартним методом двократних серійних розведень в бульйоні впродовж тридцяти тижнів, що відповідало терміну 30 пасажів. Густина мікробної суспензії при візуальному контролі відповідала стандарту мутності 0,5 за Мак-Фарландом. Для кожного наступного пасажу застосовували культури мікроорганізмів попереднього дослідного та контрольного ряду з виявленою мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК). Критерієм оцінки дослідження вважали кратність збільшення МІК у кожному п'ятому послідовному пасажі.

Результати дослідження та їх обговорення. Розвиток резистентності тест-штаму *S. aureus* ATCC 25923 до експериментальних зразків хітозану та ампіциліну представлено на рис. 2.

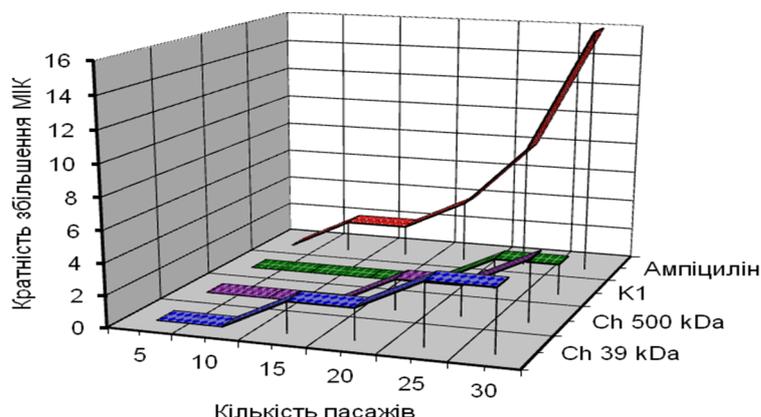


Рис. 2. Динаміка розвитку резистентності штаму *S. aureus* ATCC 25923 до зразків хітозану (Ch 39 kDa, Ch 500 kDa), розчину 0,5 мас. % оцтової кислоти (K1) та ампіциліну.

Формування стійкості до оцтової кислоти з об'ємною часткою 0,5 % спостерігалось після проведення двадцяти пасажів, але слід відзначити значно вищий початковий рівень МІК, який становив 625,0 мкг/мл. Кратність збільшення у 2 рази з'явилась лише після проведення двадцяти п'яти пасажів і залишалась на такому рівні по завершенню експерименту.

Результати дослідження швидкості розвитку стійкості тест-штаму *E. coli* ATCC 25922 продемонстровано на рис. 3. Доведено, що після десяти пасажів значення МІК для обох зразків хітозанів лишилось на рівні вихідної чутливості. Для хітозану з М. м. 500 кДа означена концентрація спостерігалась і після 15 пасажів. Подальшим дослідженням виявлено, що після двадцяти пасажів рівень МІК збільшився у 2 рази, що свідчить про повільний розвиток резистентності тест-штаму кишкової палички до хітозанів. Зростання стійкості до кислоти оцтової з об'ємною часткою 0,5 % спостерігалось лише після проведення двадцяти пасажів, але початковий рівень МІК також був досить високим (625,0 мкг/мл). Збільшення МІК у 2 рази з'явилось після проведення двадцяти п'яти пасажів і залишалось на такому рівні до кінця експерименту. Прояв резистентності тест-штаму *E. coli* до гентаміцину з'явився після п'яти пасажів, а до завершення дослідження МІК зросла у 32 рази. Експериментально визначено, що

поява стійкості тест-штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 щодо дослідних зразків хітозанів формувалась повільно протягом 30 пасажів (рис. 4). У той же час до гентаміцину рівень МІК збільшився у 2 рази вже після п'яти пасажів. По завершенні пасажування вихідна МІК збільшилась у 32 рази. Швидкість формування резистентності тест-штаму до кислоти оцтової з об'ємною часткою 0,5 % була аналогічною як по відношенню до хітозанів.

У результаті проведених досліджень виявлено повільне формування резистентності *C. albicans* ATCC 885-653 до обраних зразків хітозанів, що відображено на рис. 5. Після двадцятого пасажу спостерігалось збільшення МІК у порівнянні з вихідною концентрацією у 2 рази. У контролі – кислоті оцтовій з об'ємною часткою 0,5 % така ж кратність збільшення МІК виявилась також після двадцяти пасажів. Подальше пасажування *C. albicans* показало, що після двадцяти п'ятого пасажу значення МІК становило 250,0 мкг/мл. В присутності флуконазолу розвиток резистентності відбувався швидше.

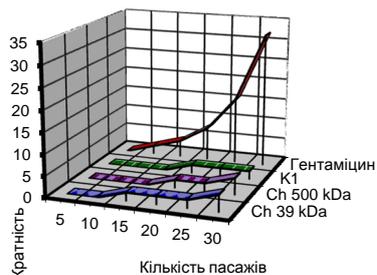


Рис. 3. Динаміка розвитку резистентності штаму *E. coli* ATCC 25922 до експериментальних зразків хітозану (Ch 39 kDa, Ch 500 kDa), розчину 0,5 мас.% оцтової кислоти (K1) та гентаміцину

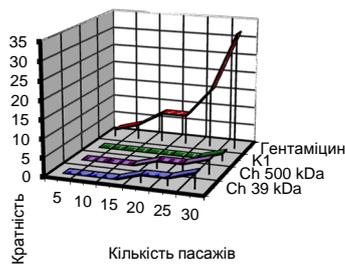


Рис.4. Динаміка розвитку резистентності штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 до експериментальних зразків хітозану (Ch 39 kDa, Ch 500 kDa), розчину 0,5 мас.% оцтової кислоти (K1) та гентаміцину.

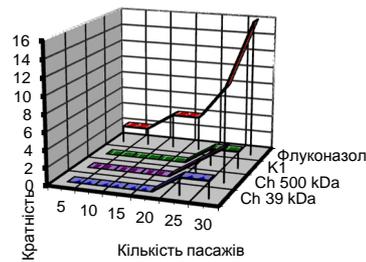


Рис. 5. Динаміка розвитку резистентності штаму *C. albicans* ATCC 885-653 до експериментальних зразків хітозану (Ch 39 kDa, Ch 500 kDa), розчину 0,5 мас.% оцтової кислоти (K1) та флуконазолу.

Початкова МІК флуконазолу складала 31,2 мкг/мл, але вже після проведення п'яти пасажів рівень МІК становив 62,5 мкг/мл. В цілому, протигрибкова активність флуконазолу по завершенні дослідження зменшилась у 16 разів. Результати даного дослідження представлені на рис. 5.

Надумок

Результати вивчення формування стійкості грамположитивних – *S. aureus* ATCC 25923, грамнегативних тест-штамів – *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та грибів роду *C. albicans* ATCC 885-653 до хітозанів з різною молекулярною масою показали повільне формування резистентності досліджуваних мікроорганізмів у порівнянні з чутливістю до антибіотиків.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку. Означене свідчить про можливість використання хітозанів у якості протимікробної складової при створенні нанокомпозитних матеріалів біомедичного призначення.

Список літератури

- Buzinova A. Sorbtionnyie i bakteritsidnye svoystva pYonok hitozana / A. Buzinova, A. B. Shipovskaya // Izvestiya Saratovskogo universiteta. – 2008. – Т. 8. Ser. Himiya. Biologiya. Ekologiya. – Vyp. 2.
- Gamzazade A.I. Antibakterialnaya aktivnost hitozanov /A.I. Gamzazade, S.M. Nasibov, O.V. Lukin // Sovremennyye perspektivy v issledovanii hitina i hitozana. Mat-lyi 8-y Mezhdunarodnoy konf. – M.: VNIRO, - 2006. – S.183–186.
- Yevdokimov I. A. Fiziko-himicheskie karakteristiki rastvorov hitozana / I. A. Yevdokimov, S. V. Vasilisin, L. R. Alieva [i dr.] // Vestnik SevGTU, seriya «Prodovolstvie». – 2003. – No1 (6).
- Labinskaya A. S. Obschaya i sanitarnaya mikrobiologiya s tehnikoy mikrobiologicheskikh issledovaniy / A. S. Labinskoy, L. P. Blenkovoy, A. S. Yeschinoy // – M. : Meditsina, - 2004. – S. 216–219.
- Polischuk N. M. Doslidzhennya chutlivosti ta shvidkosti formuvannya rezistentnosti shtamiv *Yersinia enterocolitica* do pohidnih 4n-pirido[4',3':5,6]pirano[2,3-d]pirimidiniv / N. M. Polischuk, I. Yu. Kuchma, V. V. Kazmirchuk [i dr.] // Visnyk problem biologiyi i meditsyny. – 2010. – No 3. – S. 227–230.
- Pro zatverdzhennya metodichnih vkazivok «Viznachennya chutlivosti mikroorganizmiv do antibakterialnih preparativ» : nakaz MOZ Ukrayiny vid 05. 04. 2007 No167 // Novosti meditsyny i farmatsii. – 2007. – No18. – S. 1–7.
- Skryabin K. G. Hitin i hitozan : Poluchenie, svoystva i primenenie / K. G. Skryabin, G. A. Vihoreva, V. P. Varlamov // – M.: Nauka, - 2002. – 368 s.
- Suhodub L. B. Biosumisni kaltsiy fosfatni pokrittya dlya metalevih implantativ / L. B. Suhodub, A. Yu. Volyanskiy, L. F. Suhodub [ta in.] // Analiz Mechnikovskogo institutu. – 2011. – No4. – S. 252-258.
- Suhodub L.B. Vplyv protimikrobnih komponentiv biokompozitnih materialiv na osnovi gidroksiapatitu na adgeziyu mikroorganizmiv / L.B. Suhodub, T.P. Osolodchenko, G.E. Hristyan [ta in.] // Zaporizkiy medichniy zhurnal. – 2014. – No 2. – S. 112-114.
- Di Martino Chitosan : A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering / A. Di Martino // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – P. 5983-5990.

11. Helander I. M. Chitosan disruhts the barrier properties of the outer membrane of gramm-negative bacteria / I. M. Helander, E. L. Nurmiaho-Lassila, R. Ahvenainen [et al.] // Int. J. Food Microbiol. – 2001. – Vol. 71. – P. 235–244.
12. Ming Kong Antimicrobial properties of chitosan and mode of action : A state of the art review / Ming Kong, Xi Guang Chen, Ke Xing [et al.] // International Journal of Food Microbiology. – 2010. – Vol. 144. – P. 51–63.
13. Rabea E. I. Chitosan as antimicrobial agent : application and mode of action /E. I. Rabea, M. E. Badawy, C. V Stevens [et al.] // Biomacromol. – 2003. – Vol. 4. № 6. – P.1457–1465.
14. Uchida Y. Antibacterial activity by chitin and chitosan /Y. Uchida // Food Chemical. – 1998. – Vol. 2. – P. 22–29.

Реферати

СКОРОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИТОЗАНУ

Христьян Г. Е., Суходуб Л. Б., Щербак О. Н., Шульга Н. Н.,
Казмирчук В. В.

Экспериментально изучено скорость формирования резистентности грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов рода *Candida* к хитозанам с разной молекулярной массой. При тридцатикратном культивировании микроорганизмов на средах, содержащих возрастающие концентрации изучаемых веществ, было установлено медленное формирование резистентности к ним. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования хитозанов в качестве противомикробного компонента при создании нанокomпозитных материалов биомедицинского назначения.

Ключевые слова: хитозан, микроорганизмы, резистентность, нанокomпозитные материалы.

Статья надійшла 15.10.2014 р.

VELOCITY OF THE MICROORGANISM RESIS- TANCE FORMATION AGAINST CHITOSAN

Khristyian G. E., Sukhodub L. B., Shcherbak O. N.,
Schulga N. M., Kazmirchuk V. V.

Experimentally studied the formation rate of resistance of Gram-positive, Gram-negative bacteria and fungi of the genus *Candida* to the chitosan with different molecular weights. When thirtyfold culturing microorganisms in media containing increasing concentrations of test substances was set slow development of resistance to them. The results suggest the possibility of using chitosan as an antimicrobial component for making nanocomposite materials for biomedical applications.

Key words: chitosan, microorganisms, resistance, nanocomposite materials.

Рецензент Куц О.Г.

УДК 612.017.1:616-099-092.9:547.911-311-145.82

Н. Г. Щербань, Ю. К. Резуценко, М. А. Кучерявиченко, О. В. Николаева
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

СОСТОЯНИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО СУБТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАПРОКСИДОВ

Изучено влияние субтоксических доз лапроксидов Л-303 и Л-500 на аллергенные свойства и состояние клеточного и гуморального иммунитета экспериментальных животных. Тестирование лапроксидом Л-303 выявило клинические и кожные проявления сенсибилизации животных, а также отсутствие таковых при тестировании Л-500. В дозах 1/100 и 1/1000 ЛД₅₀ Л-303 ингибирует клеточный и гуморальный иммунитет, синтез ДНК, РНК и белка, стимулирует развитие провоспалительных реакций. Лапроксид Л-500 в дозе 1/100 ЛД₅₀ ингибирует клеточный и гуморальный иммунитет, подавляет синтез ДНК, РНК и белка на фоне активации проластамных цитокинов. Установлено, что Л-500 в 1/100 ЛД₅₀, а Л-303 в 1/100 и 1/1000 ЛД₅₀ формируют развитие иммунологической недостаточности и дисфункции иммунологической реактивности.

Ключевые слова: ксенобиотики, лапроксиды, сенсибилизация, иммунологическая недостаточность.

Работа является фрагментом НИР „Изучение механизмов биологического действия простых полиэфиров в связи с проблемой охраны окружающей среды” (№ государственной регистрации 0110U001812).

Стремительное развитие химической, нефтеперерабатывающей, фармацевтической, металлургической, машиностроительной промышленности, интенсивная химизация сельского хозяйства и использование большого ассортимента химических средств в быту, создают реальную угрозу глобального загрязнения окружающей среды ксенобиотиками. Среди ксенобиотиков встречаются соединения представляющие, как потенциальную, так и непосредственную опасность для здоровья населения. Многочисленные исследования свидетельствуют, что ведущая роль в его сохранении и укреплении принадлежит интегративным системам контроля гомеостатической функции организма: нервной, эндокринной и иммунной [1, 2, 5]. Большие объемы и широкое внедрение в производство и быт лапроксидов, ставят важную и актуальную задачу оперативной и своевременной оценки потенциальной опасности данных ксенобиотков для теплокровных животных и человека. Это в полной мере относится и к изучению влияния данной группы соединений на состояние иммунобиологической реактивности в условиях длительного субтоксического воздействия на организм [2]. При этом, весьма важным является оценка аллергенности и сенсибилизирующих свойств химических веществ, которые самым тесным образом влияют на состояние иммунобиологической реактивности и иммунологическую