

10. Науковій громадськості, керівництву МОЗ та АМН України ініціювати перед КМУ розгляд питання щодо відродження принципу пріоритетності медичного обслуговування працюючого населення, доцільності розробки Концепції і проекту Державної програми "Здоров'я працюючого населення України" та створення у системі охорони здоров'я спеціальної інфраструктури — Національної системи медицини праці.

11. Регламентувати у системі вищої медичної освіти проходження практичної підготовки студентів медико-профілактичного спрямування використання баз санітарно-епідеміологічної служби та відповідних науково-дослідних установ МОЗ та НАМН України.

12. Активізувати розвиток міжнародного співробітництва для вирішення проблем у галузі забезпечення попередження ризику для здоров'я людини від факторів довкілля, виробництва та побуту з метою визначення напрямків і розробки алгоритму дій для реалізації міжнародних зобов'язань.

13. Керівникам науково-дослідних установ

□ при плануванні науково-дослідних робіт урахувати запити санітарно-епідеміологічної служби та за можливості залучати до виконання її працівників;

□ налагодити роботу науково-практичних семінарів з пропаганди новітніх наукових і методичних досягнень та організації їхнього практичного використання.

14. Обрати головою Українського наукового товариства гігієністів академіка НАНУ та НАМНУ Кундієва Ю.І.

Доручити Правлінню Українського наукового товариства гігієністів і санітарних лікарів підготувати пропозиції щодо внесення змін в уставні документи товариства відповідно до діючого законодавства.

15. Звернутися до головних редакторів журналів гігієнічно-го профілю, що входять до переліку фахових наукових журналів та видань, з пропозиціями опублікувати рішення і матеріали доповідей учасників XV з'їзду гігієністів України.

EXPERIMENTAL STUDY OF METHYL TERTIARY-BUTYL ETHER EFFECT ON THE EMBRYOGENESIS IN WHITE RATS

Yavorovsky O.P., Paustovsky Yu.O., Anisimova I.G., Zaprivoda L.P.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФІРУ НА ЕМБРІОНАЛЬНИЙ РОЗВИТОК БІЛИХ ЩУРІВ

M

**ЯВОРОВСЬКИЙ О.П.,
ПАУСТОВСЬКИЙ Ю.О.,
АНИСИМОВА І.Г.,
ЗАПРИВОДА Л.П.**

Національний медичний
університет
ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

УДК

613.6:615.9:547.27:618.33-007

Ключові слова:
**метилтретбутиловий ефір,
ембріолетальний,
тератогенний,
ретардаційний ефекти,
білі щури.**

етилтретбутиловий ефір (МТБЕ) — речовина, що широко використовується як антидетонаційна добавка до бензину у США, переважній більшості європейських країн, зокрема в Україні. Кількість МТБЕ у марках високооктанового бензину в Україні може сягати 10-15%. Значне збільшення виробництва МТБЕ призвело до забруднення різних об'єктів довкілля (атмосферного повітря, повітря робочої зони, води водойм, ґрунту тощо) цієї речовиною у багатьох країнах світу.

МТБЕ — безбарвна прозора рідина з характерним вираженим запахом. Для МТБЕ встановлено низку параметрів токсичності: середньосмертельна доза у разі введення у шлунок щурам становить 5000 мг/кг, середньосмертельна концентрація за інгаляційної дії для білих щурів — у межах 85000-142000 мг/м³ (за експозиції 4 год.). Гранично допустима концентрація парів МТБЕ у повітрі робочої зони — 100 мг/м³,

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЭФИРА НА ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ БЕЛЫХ КРЫС

Яворовский А.П., Паустовский Ю.А., Анисимова И.Г., Запривода Л.П.

Цель исследования. Экспериментальное изучение влияния на эмбриогенез метилтретбутилового эфира (МТБЭ) как важный аспект решения проблемы сохранения здоровья населения в условиях накопления этого вещества в атмосферном воздухе, почве, источниках водоснабжения (подземных и поверхностных), в других средах.

Методы исследования. В эксперименте изучены эмбриолетальный, тератогенный, ретардационный эффекты влияния МТБЭ в дозах 500, 50, 5 и 0,5 мг/кг при внутрижелудочном поступлении с 1 по 19 день беременности. Возможное повреждающее действие на эмбриогенез этого вещества оценивали по способности повышать уровень эмбриональной смертности (эмбриолетальный эффект) и приводить к порокам развития внутренних органов и костной системы (тератогенный эффект). Ретардационное действие МТБЭ определяли по показателям общего развития плодов: массы тела, краниокаудального размера, массы и размера плаценты и оксификации костей скелета.

© Яворовський О.П., Паустовський Ю.О., Анисимова І.Г.,

в атмосферному повітрі — 0,5 мг/м³ (максимально разова ГДК). Речовину віднесено до 4 класу небезпеки [1-3].

У зв'язку з викладеним вище **метою** нинішнього дослідження є експериментальне вивчення впливу на ембріогенез МТБЕ як важливий аспект вирішення проблеми збереження здоров'я населення в умовах накопичення цієї речовини в атмосферному повітрі, ґрунті і джерелах водопостачання (підземних і поверхневих), в інших середовищах.

Матеріали та методи. Експерименти з вивчення впливу МТБЕ на ембріональний розвиток проведено на білих нелінійних щурах. Вибір цих лабораторних тварин як об'єкта дослідження спричинений практичною відсутністю у них спонтанних вад розвитку.

Можливу пошкоджуючу дію на ембріогенез факторів, що вивчалися, оцінювали за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності (ембріолетальний ефект) та призводити до вад розвитку — зовнішніх і структурних дефектів розвитку внутрішніх органів і кісткової системи (тератогенний ефект). Ретардаційну дію хімічних речовин визначали за показниками загального розвитку плодів: масою тіла, краніокаудальним розміром, масою і розміром плаценти та осифікацією кісток скелета.

Для проведення експерименту було взято 280 самиць з по-

чатковою масою 160-180 г, в яких оцінювався функціональний стан яєчників за допомогою вивчення естрального циклу методом вагінальних мазків [4].

Самиць зі стійким ритмом естрального циклу на стадіях проеструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках. Самиць щурів з датованим строком вагітності розподілили на 5 груп: паралельний контроль (32 вагітні самиці, які отримували розчинник метилтретбутилового ефіру — рослинну олію) та чотири дослідні групи. Дослід 1 — 26 вагітних самиць, які піддавалися дії метилтретбутилового ефіру у дозі 500 мг/кг маси тіла (1/10 ЛД₅₀); дослід 2 — 28 вагітних самиць, які зазнавали впливу метилтретбутилового ефіру у дозі 50 мг/кг маси тіла (1/100 ЛД₅₀); дослід 3 — 27 вагітних самиць, що отримували метилтретбутиловий ефір у дозі

5 мг/кг маси тіла (1/1000 ЛД₅₀); дослід 4 — 18 вагітних самиць отримували вказану хімічну речовину у дозі 0,5 мг/кг маси тіла (1/10000 ЛД₅₀).

Метилтретбутиловий ефір та його розчинник вводили білим щурам внутрішньошлунково металевим зондом в об'ємі 1,8-2,4 мл з 1 до 19 дня вагітності.

Результати оцінювали після евтаназії (шляхом дислокації шийних хребців) і розтину самиць на 20-й день вагітності [5]. При цьому визначали кількість живих і мертвих плодів, резорбцій, місць імплантації, а також число жовтих тіл в яєчниках. Розрахунок антенатальної загибелі ембріонів проводили за методикою А.І. Малашенко та І.К. Єгорова [6]. Половину плодів фіксували у розчині Буена і вивчали стан внутрішніх органів за методикою Wilson у модифікації І.Р. Бариліяка [7]. Другу частину плодів фіксували у 96° етиловому спирті і досліджували кісткову систему на тотальних просвітлених препаратах, забарвлених за Петерсом [5, 8].

Загалом в експериментах з вивчення порушень пренатального розвитку білих щурів за дії МТБЕ використано 131 вагітну самицю, отримано і проаналізовано 1203 живих плодів 20-го дня розвитку.

Результати досліджень порівнювали з паралельним контролем і узагальненим лабораторним контролем, представленим вагітними самицями, випробуваними нами у попередніх дослідженнях як контрольні. Узагальнений лабораторний контроль налічував 229 вагітних самиць і 2135 живих плодів.

Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента. Статистичну оцінку вірогідності показників, які відображали стан осифікації скелета у плодів білих щурів дослідних груп щодо контрольної

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результаты. Действие МТБЭ в диапазоне изучаемых доз приводило к увеличению общей, доимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов (эмбриолетальный эффект), не индуцировало фенотипических аномалий развития, однако характеризовалось другими проявлениями тератогенного эффекта (дефектами развития внутренних органов и костной системы). Висцеральные нарушения проявлялись только при максимальном уровне воздействия наличием внутренних гематом. Скелетные аномалии развития присутствовали у плодов белых крыс трех групп с большими дозами МТБЭ (500, 50 и 5 мг/кг). МТБЭ в дозах 500 мг/кг и 50 мг/кг характеризуется также проявлениями ретардационного эффекта, поскольку нарушает состояние окостенения скелета плодов и замедляет темпы его оссификации (грудины, крестцовых позвонков, плюсны). Указанные изменения, как правило, подчинялись прямой зависимости "доза — эффект".

Полученные результаты послужат научным обоснованием для разработки профилактических мероприятий, направленных на предупреждение вредного воздействия МТБЭ на организм.

Ключевые слова: метилтретбутиловый эфир, эмбриолетальный, тератогенный и ретардационный эффекты, белые крысы.

Запривода Л.П. СТАТТЯ, 2012.

EXPERIMENTAL STUDY OF METHYL
TERTIARY-BUTYL ETHER EFFECT
ON THE EMBRYOGENESIS IN WHITE RATS
Yavorovsky O.P., Paustovsky Yu.O.
Anisimova I.G., Zaprivoda L.P.

Aims. An experimental study of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) effect on embryogenesis as an important aspect of problem-solving of population health protection in condition that this substance accumulation in the atmospheric air, soil, water sources (surface and underground), in other environments.

Methods. In the experiment, the embryoletal, teratogenic and retardation effects of 500, 50, 5 and 0.5 mg/kg doses of MTBE administered intragastrically to white rats within 1-19 days of rats gestation were studied. Possible deleterious effects on the embryogenesis of this chemical was estimated by the ability to raise the level of embryonic mortality (embryoletal effect) and lead to the malformations of internal organs and skeletal system (teratogenic effects). Retardation effect of MTBE was studied by criteria of fetal development: body weight, craniocaudal size, weight and size of the placenta, and rate of skeletal ossification.

Results. The above doses of MTBE caused an increased total, pre-implantation and postimplantation embryos loss (embryoletal effect), did not induce phenotypic malformation, but lead to other teratogenic effects (malformations of internal organs and skeletal system). The visceral disorders occurred only at the maximum MTBE doses and manifested themselves in internal hematomas. Skeletal abnormalities in white rats fetuses were revealed in three test groups administered with high doses of MTBE (500, 50 and 5 mg/kg). In addition, 500 mg/kg and 50 mg/kg doses of MTBE caused the retardation effect by disturbing the ossification of skeleton (sternum, sacral vertebrae, metatarsals) and decreasing the ossification rate in fetuses. Usually, the above changes were direct dose-response effects. The results obtained will serve as the scientific basis for the development of preventive measures to avoid harmful effects of MTBE on humans.

Keywords: methyl tertiary-butyl ether, embryoletal, teratogenic and retardation effects, white rats.

групи, додатково проводили за допомогою χ^2 -критерію К. Пірсона [9].

Результати. На підготовчому етапі перед проведенням експерименту щоденне вивчення протягом трьох тижнів функціонального стану яєчників 280 самиць білих щурів показало наявність стійкого ритму естрального циклу у 239 з них. Про це свідчила тривалість циклу і його окремих фаз, ритмічність зміни фаз циклу, а також наявність усіх чотирьох стадій циклу: дієструсу, проєструсу, еструсу та метаєструсу. Відібрані тварини були викори-

стані для подальших ембріологічних досліджень.

Внутрішньошлункове введення МТБЕ вагітним самицям білих щурів у дозах 500, 50, 5 і 0,5 мг/кг з 1 до 19 дня вагітності не викликало порушення природи маси їхнього тіла.

При вивченні ембріолетального ефекту МТБЕ було відзначено, що введення його у шлунок вагітних самиць призводить до підвищення рівня загибелі ембріонів щурів на до- та постімплантаційних стадіях розвитку, а також їхньої загальної загибелі. Ембріолетальний ефект МТБЕ залежить від його дози. Так, за

дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг спостерігається статистично значуща загибель зародків до імплантації на рівні $25,0 \pm 2,32\%$ ($p < 0,05$), що перевищує величини паралельного ($12,34 \pm 1,67\%$) і узагальненого лабораторного контролю ($13,29 \pm 0,66\%$); за дії цієї саме речовини у дозі 50 мг/кг доімплантаційна загибель ембріонів також достовірна і становить $29,97 \pm 2,42\%$ ($p < 0,05$); за дії МТБЕ у дозах 5 мг/кг та 0,5 мг/кг доімплантаційна загибель зменшується до $13,43 \pm 1,86\%$ і $10,43 \pm 2,1\%$ відповідно, не відрізняючись від рівня контрольних величин (рис. 1).

На післяімплантаційних стадіях розвитку в усіх дослідних групах спостерігається тенденція до збільшення загибелі ембріонів порівняно з паралельним контролем ($10,85 \pm 1,68\%$), однак статистично значущими відмінності були лише при порівнянні з узагальненим лабораторним контролем ($7,54 \pm 0,55\%$) дослідних груп з дозами МТБЕ 500 мг/кг ($12,26 \pm 2,03\%$; $p < 0,05$) та 5 мг/кг ($12,41 \pm 1,94\%$; $p < 0,05$) (рис. 1).

Показник загальної ембріональної смертності, як і доімплантаційної, за дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг також мав достовірні відмінності порівняно з контрольними групами ($34,2 \pm 2,54\%$ — дослід 1; $21,85 \pm 2,09\%$ — паралельний контроль; $19,83 \pm 0,77\%$ — узагальнений лабораторний контроль,

Рисунок 1
Ембріолетальна дія МТБЕ у дозах 500, 50, 5 та 0,5 мг/кг

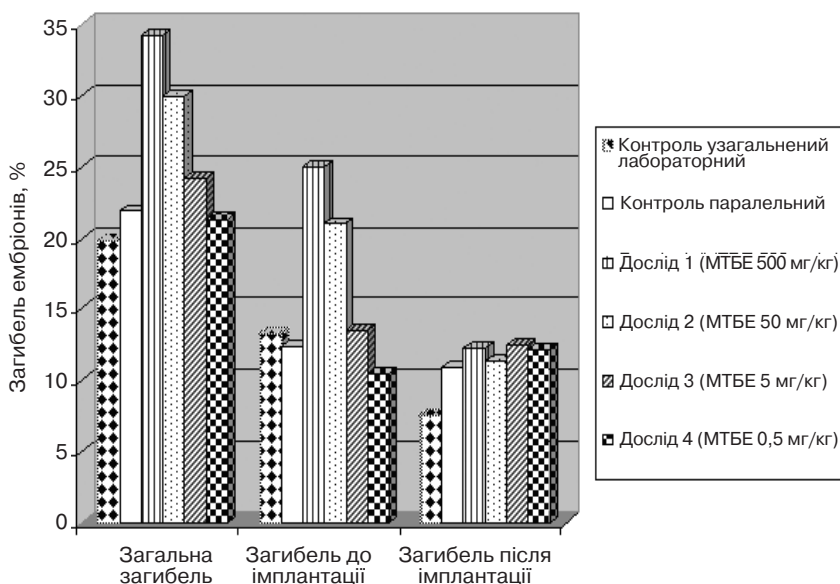
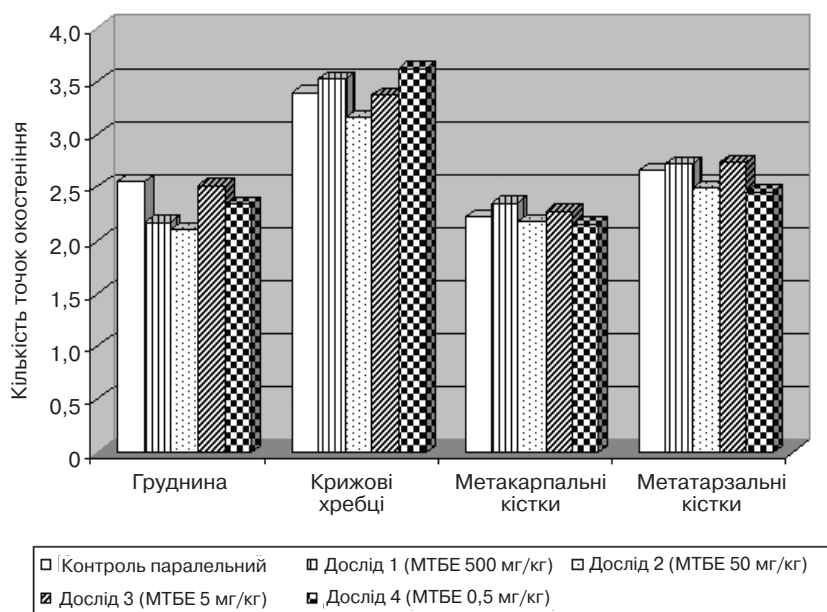


Рисунок 2

Вплив МТБЕ у дозах 500, 50, 5 та 0,5 мг/кг на процеси осифікації скелета плодів білих щурів



$p < 0,05$). Цей самий показник був дещо нижчим, проте також достовірним за дії МТБЕ у дозі 50 мг/кг — $29,97 \pm 2,42\%$; $p < 0,05$. Дози МТБЕ 5 мг/кг та 0,5 мг/кг ембріолетального ефекту практично не викликали — загальна загибель ембріонів становила відповідно $24,18 \pm 2,34\%$ (дослід 3) та $21,33 \pm 2,82\%$ (дослід 4) (рис. 1).

Чисельність приплоду в усіх досліджених групах не перевищувала показників паралельного контролю. Співвідношення особин чоловічої та жіночої статі у приплодах тварин досліджуваних та контрольних груп суттєво не змінювалося, що дозволяє говорити про відсутність відмінностей у чутливості самців і самиць до дії хімічних речовин, що вивчаються.

При дослідженні тератогенної дії МТБЕ аналіз ембріонального матеріалу свідчить про відсутність будь-яких відхилень у морфогенезі зародків білих щурів, які виявляються під час зовнішнього огляду. Разом з тим у поодиноких плодів дослідних груп виявлено крововиливи, переважно у ділянці голови та шиї. Так, за дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг та 5 мг/кг маси тіла крововиливи відзначено в одного плоду у кожній групі, у дозі 50 мг/кг та 0,5 мг/кг маси тіла — у двох та трьох плодів відповідно. Гематому у ділянці голови виявлено також в одного плоду контрольної групи. Істотних розбіжностей між вели-

чинами дослідних і контрольних груп не відзначено.

На серійних мікроанатомічних зрізах плодів білих щурів контрольної групи та усіх дослідних груп, що зазнали впливу МТБЕ у дозах 500, 50, 5 і 0,5 мг/кг маси тіла, вад розвитку внутрішніх органів не виявлено (табл. 1). Проте відзначено статистично значуще збільшення кількості плодів з внутрішніми гематомами у грудній та черевній порожнині за дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг маси тіла ($23,53 \pm 4,6\%$ — дослід 1; $8,54 \pm 3,05\%$ — паралельний контроль; $p < 0,05$) та тенденцію до збільшення цього показника за дії МТБЕ у дозі 50 мг/кг маси тіла ($18,52 \pm 4,32\%$ — дослід 2; $p < 0,1$) (табл. 1). Кількість плодів

з внутрішніми гематомами за дії МТБЕ у дозах 5 мг/кг та 0,5 мг/кг маси тіла не мала достовірних відмінностей порівняно з контролем ($11,24 \pm 3,35\%$ та $13,91 \pm 3,89\%$ відповідно) (табл. 1).

Вивчення тотальних просвітлених препаратів плодів білих щурів 20-го дня розвитку виявило від 6,02% до 18,3% плодів з дефектами розвитку ребер (табл. 2). При цьому з восьми плодів з дефектами розвитку ребер та поперекових хребців — ($6,02 \pm 2,06\%$; $p < 0,05$) у групі вагітних самиць дослідної групи 1, яка піддавалася дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг маси тіла, у трьох виявлене одно- або двобічне укорочення 13 ребра, в одного — хвилястість 9-12 ребер праворуч, у чотирьох — одно- або двобічна закладка додаткового 14 ребра, а також поява додаткового поперекового хребця в одного плоду.

Серед плодів, які піддавалися дії МТБЕ у на порядок меншій дозі, ніж дослід 1 (50 мг/кг маси тіла), кількість плодів з вадами розвитку скелета зростає до 28 ($18,3 \pm 3,13\%$; $p < 0,05$) (табл. 2). Серед них одно- або двобічне укорочення 13 ребра було відзначено у 13 плодів, одно- або двобічна закладка додаткового 14 ребра зустрічалась у 9 плодів, хвилястість 11 пари ребер — в одного плоду, одно- або двобічне роздвоєння 1 ребра виявлене у трьох плодів, однобічне зрощення кісткових ділянок 6-7 та 9-10 ребер праворуч — в одного плоду, також в одного плоду виявлене поздовжнє розщеплення груднини.

Таблиця 1
Частота вад розвитку внутрішніх органів плодів білих щурів за внутрішньошлункового введення МТБЕ з 1 до 19 дня вагітності

Група тварин	Кількість самиць у групі	Досліджено плодів	Кількість плодів з вадами розвитку		Кількість плодів з внутрішніми гематомами	
			абс.	М ± m, %	абс.	М ± m, %
Контроль паралельний	15	82	0	0	7	$8,54 \pm 3,09$
Дослід 1 (500 мг/кг)	19	85	0	0	20	$23,53^* \pm 4,6$
Дослід 2 (50 мг/кг)	19	81	0	0	15	$18,52 \pm 4,32$
Дослід 3 (5 мг/кг)	19	89	0	0	10	$11,24 \pm 3,35$
Дослід 4 (0,5 мг/кг)	18	79	0	0	11	$13,91 \pm 3,89$

Примітка до таблиць 1 і 2:

* — розбіжності з паралельним контролем вірогідні ($p < 0,05$).

Статистично значущою була кількість плодів з вадами розвитку скелета за дії МТБЕ у дозі 5 мг/кг маси тіла. У семи плодів встановлено дефекти розвитку ребер та груднини ($7,37 \pm 2,68\%$, $p < 0,05$), у чотирьох з них відзначено одно- або двобічну закладку додаткового 14 ребра, в одного — розщеплення 1 ребра ліворуч, ще в одного — одностороннє зрощення 2 і 3 ребер, а також в одного — поздовжнє розщеплення груднини (табл. 2).

Частота описаних у трьох групах дефектів розвитку ребер мала статистично значущі відмінності порівняно з контролем (контроль — $1,48 \pm 1,04\%$). Відхилення у розвитку скелета плодів щурів у групі з МТБЕ у дозі 0,5 мг/кг маси тіла (дослід 4) зустрічалися з частотою, яка не перевищувала рівень контрольних величин (табл. 2).

При вивченні показників загального розвитку плодів білих щурів було встановлено, що маса плодів, ембріогенез яких відбувався в умовах впливу МТБЕ у дозах 500, 50, 5 та 0,5 мг/кг маси тіла, не мала суттєвих розбіжностей з величинами цього показника у контролі (паралельний контроль — $2,22 \pm 0,12$ г; дослід 1 — $2,19 \pm 0,08$ г; дослід 2 — $2,17 \pm 0,09$ г; дослід 3 — $2,29 \pm 0,1$ г; дослід 4 — $2,23 \pm 0,07$ г). Краніокаудальний розмір плодів (паралель-

ний контроль — $3,08 \pm 0,07$ см; дослід 1 — $3,11 \pm 0,06$ см; дослід 2 — $3,11 \pm 0,07$ см; дослід 3 — $3,17 \pm 0,07$ см; дослід 4 — $2,96 \pm 0,06$ см), а також маса і діаметр плацент в усіх чотирьох дослідних групах перебували на рівні величин контролю.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що МТБЕ впливає на осифікацію скелета ембріонів білих щурів. Темпи осифікації груднини, крижових хребців, метакарпальних та метатарзальних кісток представлені на рис. 2.

За дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг спостерігається статистично значуще уповільнення осифікації груднини у $36,84\%$ плодів білих щурів (паралельний контроль — $2,56 \pm 0,13$; дослід 1 — $2,17 \pm 0,14$, $p < 0,05$). Темпи осифікації інших відділів скелета у плодів білих щурів цієї групи (крижові хребці, метакарпальні та метатарзальні кістки) відповідали рівню контрольних величин.

За дії МТБЕ у дозі 50 мг/кг у $35,95\%$ плодів білих щурів відзначено статистично значуще уповільнення осифікації груднини (дослід 2 — $2,1 \pm 0,12$, $p < 0,05$), а також виражена тенденція до сповільнення темпів окостеніння крижових хребців та метатарзальних кісток пліусни. Не порушувались у плодів білих щурів цієї групи лише темпи осифікації метакарпальних кісток п'ястя.

Темпи осифікації груднини, крижових хребців, метакарпальних та метатарзальних кісток у плодів білих щурів дослідних груп 3 та 4 відповідали рівню контрольних величин (рис. 2).

Таким чином, на підставі вивчення ембріотоксичної дії МТБЕ у разі надходження у шлунок встановлено, що дія МТБЕ у дозі 500 мг/кг (дослід 1) призводила до збільшен-

ня загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної загибелі ембріонів білих щурів, не індукувала фенотипових аномалій розвитку, проте збільшувала кількість плодів з внутрішніми гематомами та викликала вади розвитку кісткової системи, а також уповільнення процесів осифікації певних відділів скелета (зокрема груднини).

Дія МТБЕ у дозі 50 мг/кг (дослід 2) призводила до збільшення загальної та доімплантаційної загибелі ембріонів білих щурів, не індукувала фенотипових та вісцеральних аномалій розвитку, проте викликала вади розвитку кісткової системи та уповільнення процесів осифікації скелета (груднини, крижових хребців і метатарзальних кісток).

Дія МТБЕ у дозі 5 мг/кг (дослід 3) призводила до збільшення лише післяімплантаційної загибелі ембріонів білих щурів, не індукувала фенотипових та вісцеральних аномалій розвитку, не уповільнювала процеси осифікації скелета, проте викликала розвиток аномалій ребер та груднини.

Дія меншої дози МТБЕ (0,5 мг/кг) не порушувала ембріонального розвитку білих щурів.

Зазначені зміни, як правило, підпорядковувалися прямій залежності "доза — ефект".

Висновки

1. Дія МТБЕ у діапазоні доз, що вивчалися в експериментальному дослідженні (500, 50, 5 та 0,5 мг/кг), призводила до збільшення загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної загибелі зародків білих щурів (ембріолетальний ефект). Зазначені зміни, як правило, підпорядковувалися прямій залежності "доза — ефект".

2. МТБЕ не індукував фенотипових вад розвитку, проте характеризувався іншими проявами тератогенного ефекту (дефектами розвитку внутрішніх органів та кісткової системи). Вісцеральні порушення проявлялися лише за максимального рівня впливу наявності внутрішніх гематом у $23,53\%$ плодів. Скелетні аномалії розвитку були присутні у плодів білих щурів трьох груп з більшими дозами МТБЕ (500, 50 та 5 мг/кг).

3. МТБЕ у дозах 500 мг/кг та 50 мг/кг характеризується та-

Таблиця 2

Частота вад розвитку скелета плодів білих щурів за внутрішньошлункового введення МТБЕ з 1 до 19 дня вагітності

Група тварин	Кількість самиць у групі	Досліджено плодів	Кількість плодів з дефектами розвитку	
			абс.	М \pm m, %
Контроль паралельний	32	135	2	$1,48 \pm 1,04$
Дослід 1 (500 мг/кг)	26	133	8	$6,02 \pm 2,06^*$
Дослід 2 (50 мг/кг)	28	153	28	$18,3 \pm 3,13^*$
Дослід 3 (5 мг/кг)	19	95	7	$7,37 \pm 2,68^*$
Дослід 4 (0,5 мг/кг)	18	68	1	1,47

кож проявами ретардаційного ефекту, оскільки порушує стан окостеніння скелета плодів та сповільнює темпи його осифікації (груднини, крижових хребців, плюсни).

4. Отримані результати слугуватимуть науковим обґрунтуванням для розробки профілактичних заходів, спрямованих на попередження шкідливого впливу МТБЕ на організм людей, які працюють з цією речовиною чи піддаються дії у місцях свого проживання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вредные вещества в промышленности. Органические вещества. Справочник / под общ. ред. Э.Н. Левиной и И.Д. Гадаскиной. — Л.: Химия, 1985. — С. 61-62.

2. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны: ГОСТ 12.1.005-88. — М., 1988. — 75 с.

3. Gillner M. Methyl tertiary-butyl ether / M. Gillner. — Geneva: WHO, 1998. — 199 p.

4. Саноцкий И.В. Методы количественного изучения изменений репродуктивной функции самцов и самок лабораторных животных в результате воздействия химических соединений / И.В. Саноцкий, М.М. Авхименко, В.Н. Фоменко // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. — М.: Медицина, 1970. — С. 245-264.

5. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. — М., 1986. — 24 с.

6. Малашенко А.М. Доминантные летали у инбредных мышей под действием этиленамина / А.М. Малашенко, И.К. Егоров // Генетика. — 1967. — № 3 — С. 59-67.

7. Барилляк И.Р. Анализ механизмов патогенного действия антидиабетических сульфаниламидов на эмбриональное развитие крыс: автореф. дис. канд. мед. наук / И.Р. Барилляк. — Л., 1967. — 21 с.

8. Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів: метод. рек. — К., 2000. — 40 с.

9. Лакин Г.Ф. Биометрия: уч. пособие для биолог. спец. вузов / Г.Ф. Лакин. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Высшая школа, 1980. — 292 с.

Надійшла до редакції 12.07.2012.

GENOTOXICITY OF COMBINED EFFECT OF NITROGEN OXIDES AND IONIZING RADIATION ON MOLECULAR AND CHROMOSOMAL LEVEL OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES

Mikhailenko V.M., Diomina E.A., Muzalov I.I., Glavin A.A., Demchenko E.N.

ГЕНОТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ОКСИДІВ АЗОТУ ТА ІОНІЗУЮЧОЇ РАДІАЦІЇ НА МОЛЕКУЛЯРНОМУ ТА ХРОМОСОМНОМУ РІВНЯХ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ

МИХАЙЛЕНКО В.М., ДЬОМІНА Е.А., МУЗАЛЬОВ І.І., ГЛАВІН О.А., ДЕМЧЕНКО О.М.

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАНУ, м. Київ

УДК:

574:577.34:577.21:575.224.23

Інтенсифікація антропогенної діяльності призводить до зростаючого забруднення довкілля хімічними та фізичними чинниками, що негативно впливають на стан екосистеми та здоров'я людини. Комбінації різних агентів хімічної та фізичної природи є небезпечними з точки зору

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ОКСИДОВ АЗОТА И ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ И ХРОМОСОМНОМ УРОВНЯХ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Михайленко В.М., Демина Э.А., Музалев И.И., Главин А.А., Демченко Е.Н.

Целью работы было изучение особенностей генотоксических эффектов отдельного и комбинированного действия экзогенных оксидов азота и малых доз ионизирующей радиации на молекулярном и хромосомном уровнях в лимфоцитах периферической крови млекопитающих.

Генотоксические эффекты в лимфоцитах периферической крови исследовали с помощью горизонтального гель-электрофореза изолированных клеток и метафазного анализа аберраций хромосом.

Показано, что при ингаляции оксидами азота происходит повышение уровня разрывов ДНК в 2,4 раза, при действии малых доз ионизирующей радиации — в 2,7 раза, а при комбинированном действии обоих факторов — в 3,14 раза по сравнению с контролем. Действие нитрозоглутатиона *in vitro* сопровождалось дозозависимым (от 0,5 мкМ до 1,0 мкМ) повышением количества лимфоцитов с аберрациями хромосом и общей частоты индуцированных аберраций хромосом. Однако повышение дозы облучения до 1,5 Гр и концентрации нитрозоглутатиона до 1,5 мкМ приводило к снижению цитогенетического эффекта, вероятно, за счет элиминации клеток с наиболее поврежденной ДНК.

Таким образом, комбинированное действие экзогенных оксидов азота и малых доз ионизирующей радиации приводило к формированию одно- и двуниевых разрывов ДНК с дальнейшим развитием хромосомной нестабильности в лимфоцитах периферической крови, степень и характер проявления которой зависели от величин доз указанных факторов. При действии нитрозоглутатиона в спектре индуцированных повреждений преобладали аберрации хроматидного типа, а при облучении культуры лимфоцитов доноров — хромосомного типа. Однако в условиях комбинированного действия этих факторов нитрозоглутатион обеспечивал основной вклад в индуцированную нестабильность генома клеток.

Ключевые слова: экзогенные оксиды азота, нитрозотиолы, малые дозы ионизирующей радиации, комбинированное действие, повреждение ДНК, хромосомные аберрации.

© Михайленко В.М., Дьоміна Е.А., Музальов І.І., Главин О.А., Демченко О.М. СТАТТЯ, 2012.