

является одной из важнейших в онкологии. Основные исследования действия радиации на опухолевые клетки проводятся в следующих направлениях: 1) изучение изменений генов и белков, контролирующих апоптоз и выживание опухолевых клеток; 2) возникновение повреждений ДНК и их репарации; 3) изменения внутриклеточных сигнальных путей факторов роста; 4) нарушение клеточного цикла и его контрольных точек. Рак молочной железы занимает по частоте распространения первое место среди злокачественных новообразований у женского населения Украины и на протяжении последних десятилетий отмечается ежегодный прирост количества больных этой патологией.

Целью работы было исследование влияния одноразового рентгеновского облучения на выживание, апоптоз и индукцию повреждений ДНК в клетках карциномы молочной железы человека линии MCF-7, чувствительных и резистентных к противоопухолевому препарату доксорубину (MCF-7(wt) и MCF-7(DOX/R) соответственно) и клетках карциномы молочной железы человека линии T-47D.

Функциональное состояние клеток в популяции оценивали с помощью трёх подходов: 1) определения жизнеспособности клеток методом окрашивания красителем трипановым синим; 2) анализа индуцированных радиацией повреждений ДНК и их репарации с помощью метода ДНК-комет при щелочном pH; 3) детекции апоптоза по цитоморфологическим критериям после окрашивания фиксированных препаратов клеток флуоресцентным красителем DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндолом).

Установлено, что клетки сублинии MCF-7(DOX R) проявляли большую устойчивость к ингибированию роста и цитодеструктивному действию ионизирующего облучения (1,5, 3,0 и 4,5 Гр) по сравнению с клетками линий MCF-7(wt) и T-47D. Данный эффект зависел от времени и его величина возрастала с увеличением длительности культивирования клеток после облучения. Среди трёх исследуемых линий клеток, клетки линии T-47D оказались наиболее чувствительными к индукции одонитевых разрывов ДНК под влиянием рентгеновского облучения (2 Гр), тогда как клетки MCF-7(DOX R) были наиболее устойчивыми к действию ионизирующей радиации. Так, уровень повреждений ДНК сразу же (0 мин) после облучения дозой 2 Гр составил 184 ± 12 у.е. в клетках T-47D, 144 ± 15 у.е. в клетках MCF-7(wt) и 80 ± 7 у.е. в клетках MCF-7(DOX/R). Однако, после 180 мин культивирования облучённых клеток трёх исследуемых линий было выявлено полную репарацию повреждений ДНК. Оценивая такие морфологические критерии как конденсация хроматина и фрагментация ядра клетки было установлено, что рентгенов-

ское облучение в дозе 2 Гр не вызывало достоверных изменений в количестве апоптических клеток всех исследуемых линий.

Таким образом, установлено, что развитие устойчивости клеток линии MCF-7 к доксорубину сопровождается потерей их чувствительности к ингибированию роста и индукции апоптоза под влиянием рентгеновского излучения, а также уменьшением уровня индуцированных радиацией повреждений ДНК. Выяснение механизмов координированной регуляции различных защитных систем клетки, которые могут определять перекрестную резистентность опухоли к повреждающим факторам является необходимым этапом предклинических исследований для разработки новых подходов, направленных на избирательное и эффективное подавление устойчивости опухолевых клеток к проводимой терапии *in vivo*.

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ ДДТ И ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ НА ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В КЛЕТКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *in vitro*

Стратулат Т.Г.¹, Сырку Р.Ф.¹, Оуату А.В.¹,
Бондаренко Е.В.²

¹Национальный Центр Общественного Здоровья,
г. Кишинев, Молдова

²Государственный Университет Медицины
и Фармации им. Николая Тестемицану,
Кишинев, Молдова

В последние десятилетия для изучения различных аспектов действия химических веществ на клеточные и субклеточные структуры все шире используются клетки, выращенные *in vitro*. Преимущество данной модели заключается в возможности изучения прямого действия химического агента на клетку вне тканевых и органических взаимодействий и регуляторного влияния нервной и эндокринной систем.

Цель — оценка влияния комбинированного воздействия низких концентраций ДДТ и ПХБ на культивированные клетки человека.

Изучено влияние низких доз ДДТ и ПХБ на перевиваемую линию клеток HEp-2. Росточная среда: среда Игла MEM (85%), эмбриональная телячья сыворотка (до 10%), стрептомицин по 100 ед./мл среды. Посевная доза клеток — 70-90 тыс. в 1 мл среды. Клетки выращивали на специально подготовленных покровных стеклах, инкубировали при температуре 37°C.

В первой серии экспериментов были определены параметры токсичности ДДТ и ПХБ для культуры HEp-2 при 48-часовой экспозиции. В среду культивирования вносили следующие дозы: ДДТ — 2000, 200, 20 и 2 мг/мл; ПХБ — 318, 31,8 и 3,18 мкг/мл. Концентрации 20 мг/мл ДДТ и 3,18 мкг/мл ПХБ приняты нами за пороговые,

как не влияющие на состояние монослоя и минимально снижающие пролиферацию клеток. Оценку влияния ДДТ и ПХБ на митотический режим клеток Нер-2 проводили при раздельном и комбинированном внесении препаратов в среду культивирования. Сроки экспозиции — 24, 48, 72 и 96 часов. Вносимые дозы препаратов: ДДТ — 0,009 мг/мл; ПХБ — 0,249 мкг/мл и их комбинация. Результаты оценки индекса митотической активности (ИМА) показали следующее. Через 48 часов экспозиции наибольшую митотическую активность показывали клетки, экспонированные ПХБ (ИМА=0,041), которая в последующие сроки незначительно снижалась и на 4 сутки воздействия достигала контрольного уровня (ИМА₉₆ ПХБ=0,036 при ИМА₉₆ в контроле = 0,037 ‰). Митотическая активность клеток, экспонированных ДДТ, во все сроки экспозиции оставалась в пределах 0,027 — 0,029 ‰. Самым низким ИМА был в культуре клеток, обработанных смесью ДДТ и ПХБ, и составил: ИМА₄₈ = 0,023, ИМА₇₂ = 0,028, ИМА₉₆ = 0,025 ‰. Таким образом, оценка комбинированного действия ДДТ и ПХБ на рост культуры клеток Нер-2 показала, что наибольший подавляющий эффект на пролиферативные процессы в культуре проявляла комбинация подпороговых доз препаратов через 72 и 96 часов экспозиции.

ВЛИЯНИЕ МАНКОЦЕБА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫСЯТ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Перехрестенко В.А., Корнута Н.А.,
Жминько П.Г.

*Институт екологієни і токсикології
ім. Л.І.Медведя, м. Київ, Україна*

В настоящее время во всем мире у детей отмечается рост врожденной патологии и нарушения развития в постнатальном периоде. Это связано со многими причинами: с различными заболеваниями беременных женщин в период активного эмбриогенеза, воздействием на организм беременных физических, биологических, химических факторов, в том числе пестицидов.

Влияние пестицидов на организм беременных и потенциальный риск возможных врожденных пороков развития достаточно хорошо изучено. Выявленные в эксперименте вещества, обладающие тератогенным действием не допускаются к применению по назначению. Влияние различных химических веществ, в том числе и пестицидов, на развитие потомства в постнатальном периоде исследовано недостаточно, что является актуальной задачей токсикологии на современном этапе развития.

Нами изучено влияние дитиокарбаматного фунгицида (манкоцеба) на нервную систему

крыс Wistar в постнатальном развитии. Беременным крысам в период активного органогенеза (с 6 по 15 день беременности) внутривенно вводили манкоцеб в дозах 128, 32 и 8 мг/кг. Доза 8 мг/кг является нетоксической для беременных крыс. Контрольным крысам, в указанный период беременности вводили дистиллированную воду.

Состояние нервной системы у потомства крыс оценивали в 1 и 2-месячном возрасте. Изучена двигательная активность крыс в "открытом поле" Холла по латентному периоду, времени начала движения животных, количеству пересеченных квадратов, количеству вертикальных стоек. Рефлекторную деятельность животных оценивали по "норковому" рефлексу, состоянию нервной вегетативной системы — по дефекации, произвольному мочеиспусканию, грумингу и др.

Установлено, что у потомства крыс, подвергавшихся воздействию манкоцеба в дозах 128, 32 и 8 мг/кг, через 1 и 2 месяца после рождения, выявлено угнетение центральной нервной системы (удлинение латентного периода, снижение вертикальной и горизонтальной двигательной активности), нарушение рефлекторной деятельности (снижение "норкового" рефлекса) и вегетативной деятельности нервной системы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что манкоцеб в изученных дозах оказывает неблагоприятное воздействие на центральную и вегетативную нервную систему крысят, что может отразиться на их физиологическом развитии.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ДЕСИКАНТА АСТАЛОН 150 SL

Лепешкин И.В., Воронина В.М.,
Медведев В.И., Лышавский В.И., Баран В.Н.,
Гринько А.П., Павленко И.П.

*Институт екогієни і токсикології
ім.Л.І.Медведя, г.Київ, Україна*

Препарат Асталон 150 SL рекомендуется применять в сельском хозяйстве в качестве контактного десиканта для подсушивания растений (соя, подсолнечник и др) перед уборкой урожая и для частичного уничтожения сорняков. Действующее вещество препарата — дикват (1,1'-этилен-2,2' — бипиридилий дибромид).

Проведенные исследования показали, что при пероральном воздействии десикант умеренно опасен. При поступлении препарата Асталон 150 SL в дозах 1000, 800, 600 и 400 мг/кг у крыс наблюдалось затрудненное дыхание, снижение двигательной активности, частое мочеиспускание, пилоэрекция, сукровичные выделения из глаз и носа. На протяжении 7 суток отмечались летальные исходы животных. У погибших крыс наблюдалось полнокровие внутренних органов с кровоизлияниями в паренхиму легких, печени и