

ВПЛИВ АВЕРМЕКТИНІВ НА ІНІЦІЙОВАНІ НІТРОЗОДІЕТИЛАМІНОМ ГЕПАТОЦИТИ ЩУРІВ

Є.А. Баглий, д.мед.н., Н.М. Недопитанська, к.біол.н., В.С. Лісовська, О.В. Решавська
Інститут екологієні і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ

РЕЗЮМЕ. Вивчено вплив комплексу авермектинів на трансформацію гепатоцитів на моделі гепатоканцерогенезу "НДЕА — часткова гепатектомія" у щурів Вістар. Встановлено слабку промоторну активність комплексу цих речовин у складі препарату Аверсектин "С" на рівні МПД. Цей ефект вірогідно зумовлено впливом авермектинів групи А.

Ключові слова: Аверсектин "С", авермектини, щури, N-нітрозодіетиламін, трансформація гепатоцитів, НДЕА — часткова гепатектомія.

РЕЗЮМЕ. Изучено влияние комплекса авермектинов на трансформацию гепатоцитов на модели гепатоканцерогенеза "НДЭА-частичная гепатэктомия" у крыс Вистар. Установлена слабая промоторная активность комплекса этих веществ в составе препарата Аверсектин "С" на уровне максимально переносимой дозы. Этот эффект не является лимитирующим в оценке онкогенной опасности Аверсектина "С" при использовании его как инсектоакарицида. Промоция трансформации гепатоцитов вероятно обусловлена влиянием авермектинов группы А.

Ключевые слова: Аверсектин "С", авермектини, крысы, N-нитрозодиэтиламин, трансформация гепатоцитов, НДЭА — частичная гепатэктомия.

SUMMARY. Influence of complex of avermectines are studied on transformation of hepatocytes in the NDEA-partial hepatectomy model in the rats Wistar. It was detected weak promotor activity of complex of these substances (the preparation of Aversectin "C") at the level of maximally tolerable dose. This effect is not limiting in carcinogenic risk assessment of Aversectin "C" at the use as an insectoacaricide. Promotive effect on the transformation of hepatocytes probably caused by influence of avermectines A.

Key words: Aversectin "C", avermectines, rat, N-nitrosodiethylamine, transformation of hepatocytes, NDEA-partial hepatectomy

Авермектини є продуктом життєдіяльності ґрунтових актиноміцет *Streptomyces avermitilis* і являють собою макроліди. Основою їх хімічної структури є макроциклічний лактон, зв'язаний з двома залишками сахарів [1]. Ці речовини позначаються як А1; А2; В1 і В2 і є біологічно активними речовинами. На базі комплексів цих речовин створено ряд препаратів, які широко використовуються у ветеринарії та сільському господарстві як інсектоакарициди та нематодциди [2-4]. Пропонується використання цих речовин для лікування онкологічних захворювань [5-8].

Найбільш вивчений є антипаразитарний препарат Абаментин, який являє собою суміш Аверментину "В_{1а}" (80%) і метилового похідного Аверментину "А", Аверментину "В_{1в}" (20%), та Іверментин — дегідрована похідна Аверментину "В₁". В Україні та країнах СНД широко використовується Аверсектин "С" — етанольний концентрат 8 індивідуальних аверментинів, виділених із сухої біомаси відповідних штамів *Streptomyces avermitilis*, який є діючою речовиною біопрепарату, інсектоакарициду "Акофіт", а також інших препаратів.

На відміну від Абаментину в складі цього комплексу 30 % аверментинів групи А, серед яких кількість аверментину А1 становить близько 10-12% [9].

Аверментини модифікують функцію клітинних мембран і

внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз, впливають на проліферацію та диференціювання клітин [5, 7, 10, 11]. Завдяки цим властивостям вони можуть змінювати перебіг канцерогенезу, який був ініційований іншими чинниками.

Метою роботи було вивчення впливу аверментинів на трансформацію гепатоцитів, які були ініційовані канцерогенними нітросполуками.

Матеріали та методи дослідження
В експериментах використовувались аверментини, які входять до складу препарату Аверсектину "С" НПО "Фармбіомед". Це аверментиновий комплекс з 8 аверментинів, здебільшого групи В1.

Для досліджень обрано класичну модель гепатоканцерогенезу, який ініціювався нітрозодіетиламіном (НДЕА). Це найбільш поширений у докільці канцероген цього хімічного класу, що широко використовується в експериментальних дослідженнях. Ініціація гепатоканцерогенезу проводилась шляхом одноразової внутрішньочеревної ін'єкції НДЕА (Sigma) щурам в дозі 200 мг/кг.

Щури Вістар були придбані у розпліднику фірми ООО "Три-Ю" (г.Київ, вул. Ежена Потье, 14) і через ЧП "Біомодельсервіс" передані до віварію інституту. В дослідженнях використано 40 щурів-самців Вістар, середньою масою тіла 200-250 г, які пройшли 14-денний карантин і ветеринарний огляд у віварії Інституту

екологієні і токсикології ім. Л.І.Медведя МОЗ України. Тварини були рандомізовані і поділені на експериментальні групи відповідно до протоколу експерименту та ідентифіковані за допомогою індивідуальних позначок.

Піддослідні і контрольні тварини утримувались в однакових умовах і одержували стандартний раціон віварію, який складався із концентрованого гранульованого комбікорму і овочів. Тварини споживали відстояну водопровідну воду із скляних поїлок.

Щури, по п'ять особин, знаходились у клітках типу Т4. Корпус кліток (40 x 30 x 15 см³) виготовлено з пластику і накрито металевими з'ємними ґратами. Підстилкою служувала дерев'яна тирса, яка змінювалась тричі на тиждень. Клітки мили та стерилізували двічі на місяць. Тварини знаходились у приміщеннях при температурі — 21±2⁰С, відносній вологості повітря — 40-60 %, природному освітленні, з припливною вентиляцією, що виключала можливість рециркуляції повітря.

Вплив Аверсектину "С" на трансформацію гепатоцитів вивчався на моделі гепатоканцерогенезу щурів "НДЕА-гепатектомія" за протоколом Іто зі співробітниками [12]. Щури були поділені на 4 групи — перші дві з них були контрольними (негативний та позитивний контроль), а також дві експериментальні групи, до яких входило по 10 щурів. Речовина вводилась у максимально пе-

реносимій дозі (МПД) і дозі, з якою реально може контактувати людина. Орієнтовно МПД Аверсектину "С" для щурів була встановлена на рівні 5 мг/кг м.т., що відповідає 1/12 ЛД₅₀ (4 гр.). Такий дозовий рівень вибрано на підставі даних вивчення субхронічної токсичності близьких за хімічною структурою речовин [2, 4]. Друга доза була у 10 разів менша — 0,5 мг/кг м.т. (3 гр.). Дози вибрані таким чином, щоб визначити недіючий рівень препарату, а також вивчити можливість виникнення канцерогенного ефекту при максимальному надходженні речовини до організму.

Всім тваринам вводили нітрозодіетиламін (НДЕА) (внутрішньочеревно одноразово у дозі 200 мг/кг), який використовується в якості ініціатора гепатоканцерогенезу. Через два тижні всі тварини почали отримувати згідно з протоколом воду, фенобарбітал, Аверсектин "С". Речовини вводилися внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду, щоденно, натщесерце, 5 разів на тиждень, у вигляді водної емульсії. Через 3 тижні від початку експерименту щурів оперували — робили часткову гепатектомію (ГЕ) за методом, запропонованим Higgins and Anderson, 1931. Після гепатектомії речовини вводилися протягом семи тижнів.

Досліджуваний препарат розчиняли у відстояній водопровідній воді. Контрольній групі тварин (негативний контроль) вводили відстояну водопровідну воду (1 гр.). В якості позитивного контролю використовували групу тварин, які підлягали дії фенобарбіталу (ФБ) (2 гр.). Фенобарбітал використовували як завідомий промотор трансформації ініційованих гепатоцитів. Його вводили у вигляді 0,05% водного розчину, в дозі 37,5 мг/кг.

Через 10 тижнів всі тварини підлягали евтаназії в парах ефіру. Вилучався шматочок печінки і після фіксації у холодному ацетоні кріостатних зрізів, проводилася гістохімічна реакція для визначення гама-глутамілтранспептидази (ГТП) — маркерного ферменту трансформації клітин. У тканині печінки в ході проліферації клітин утворюються пренеопластичні локуси, а потім гіперпластичні вузлики (ГВ). Саме наявність, кількість та розміри гіперпластичних ГТП позитивних

вузликів в печінці і були головними критеріями для визначення активності досліджуваної сполуки.

Визначали кількість тварин, у печінці яких було виявлено вузлики. Підраховували загальну кількість вузликів, загальну площу, кількість та площу гіперпластичних вузликів на умовну одиницю площі печінки. Для оцінки розмірів вузликів використовували поліграфічну програму "Adobe Photoshop".

Проводили клінічне обстеження тварин з метою виявлення будь-яких відхилень від фізіологічного стану, пов'язаних з дією вивчаємої речовини. Оцінювалися поведінка, рухливість, апетит, стан шкіри, шерсті, та слизових оболонок. Проводилось щотижневе зважування тварин

Порівняння результатів досліджень піддослідних та контрольних тварин проводили за допомогою t-критерію Стьюдента та інших статистичних методів з використанням пакету комп'ютерних програм "Statistica for Windows Release 4.5 F. Copyright. ©, Stat Soft, Inc. 1993".

Результати та їх обговорення

Протягом експерименту не встановлено жодних клінічних ознак, які б свідчили про токсичний вплив Аверсектину "С" на організм щурів, за винятком приросту маси тіла тварин. На рисунку 1 представлено динаміку зміни маси тіла щурів за умов експерименту. Введення Аверсектину "С" у дозі 0,5 мг/кг м.т. щурам, ініційованим до гепатоканцерогенезу НДЕА, не впливало на приріст маси тіла.

При підвищенні дози до 5 мг/кг м.т., приріст маси тіла знижувався на 10 % у порівнянні зі щурами, які отримували воду, але не відрізнявся від тварин, що отримували фено-

барбітал. Таким чином, загальна токсичність впливу досліджуваної речовини (Аверсектину "С" у дозі 5 мг/кг м.т.) і речовини (фенобарбітал), взятої у якості позитивного контролю при даних умовах експерименту була практично однаковою, про що свідчить динаміка маси тіла щурів протягом експерименту. Це дозволяє зробити висновок, що загальнотоксична дія речовин, які вводилися щурам, не впливала на результати вивчення впливу комплексу авермектинів на ініційовані нітрозодіетиламіном гепатоцити щурів в умовах даного експерименту. Експериментально доведено, що вибрана доза Аверсектину "С", 5 мг/кг м.т., є максимально переносимою для щурів (МПД) за умов даного експерименту.

Ініційовані нітрозодіетиламіном гепатоцити в процесі подальшої проліферації та дедиференціювання трансформуються до пухлинних клітин. За умов трансформації змінюється фенотип цих клітин — вони набувають ембріональні властивості. Маркером такого стану є експресія ферменту гама-глутамілтранспептидази. Цей процес може інгібуватись за рахунок генотоксичності та цитотоксичності авермектинів або підсилюватись за рахунок їх промоторних властивостей. Аналіз літературних даних [2-4] показав, що ці речовини не мають гепатотоксичної дії. Механізм токсичної дії цих речовин полягає в блокуванні передачі нервового імпульсу. При вивченні мутагенної активності абамектину в тестах *in vitro*, за умов відсутності та присутності метаболічної активації речовини на протокаріотах (тест Еймса) та на клітинах лімфоми мишей (V79) і яєчника китайського ховрашка (СНО/HGPR)

Динаміка маси тіла щурів-самців при дії Аверсектину-С

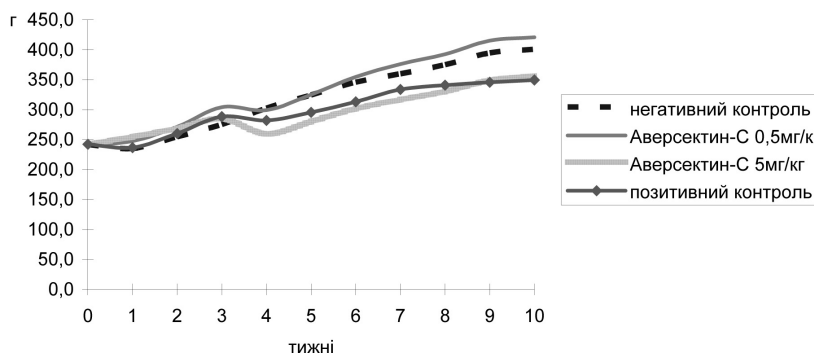


Рис.1 Вплив Аверсектину "С" на масу тіла щурів Вістар

Результати гістохімічних досліджень з виявлення осередків гепатоцитів (гіперпластичних вузликів), експресуючих гамаглутамілтранспептидазу, у препаратах печінки

| № тварини | Площа зрізу, мм ² | Площа вузликів, мм ² | Кількість вузликів | Площа вузликів мм ² /см ² | Кількість вузликів на см ² | Середня площа вузлика на см ² |
|--|------------------------------|---------------------------------|--------------------|---|---------------------------------------|--|
| Група 1, негативний контроль. Тварини отримували воду | | | | | | |
| 1 | 53,9 | 0,043 | 1 | 0,079 | 1,8 | 0,044 |
| 2 | 53,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 37,0 | 0,043 | 1 | 0,12 | 2,7 | 0,044 |
| 4 | 56,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 54,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 76,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 58,1 | 0,051 | 1 | 0,088 | 1,7 | 0,051 |
| 8 | 47,0 | 0 | – | – | – | 0 |
| 9 | 55,2 | 0 | – | – | – | 0 |
| 10 | Загинула після гепатектомії | | | | | |
| Група 2, позитивний контроль. Тварини отримували фенобарбітал | | | | | | |
| 11 | 49 | 10,5 | 53 | 21,428 | 108 | 0,198 |
| 12 | 63,87 | 5,72 | 35 | 8,92 | 55 | 0,162 |
| 13 | 63,51 | 8,5 | 45 | 13,385 | 71 | 0,188 |
| 14 | 55,1 | 5,6 | 31 | 10,163 | 56 | 0,181 |
| 15 | 86,51 | 10,1 | 37 | 11,56 | 43 | 0,268 |
| 16 | 67,5 | 7,7 | 30 | 11,407 | 44 | 0,259 |
| 17 | 50 | 4 | 22 | 8 | 44 | 0,181 |
| 18 | 59,5 | 1,2 | 8 | 2,016 | 13 | 0,155 |
| 19 | 87 | 7,5 | 88 | 8,62 | 38 | 0,227 |
| 20 | 74 | 11,5 | 49 | 15,54 | 66 | 0,235 |
| Група 3. Тварини отримували Аверсектин "С" у дозі 0,5 мг/кг м.т. | | | | | | |
| 21 | 37,9 | 0,046 | 1 | 0,12 | 2,6 | 0,046 |
| 22 | 43,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 23 | 37,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | 61,6 | 0,055 | 1 | 0,09 | 1,6 | 0,056 |
| 25 | 46,9 | 0,155 | 2 | 0,25 | 4,3 | 0,058 |
| 26 | 65,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 27 | 48,3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 28 | 44,8 | 0,058 | 1 | 0,13 | 2,2 | 0,059 |
| 29 | 46,4 | 0,078 | 2 | 0,17 | 4,3 | 0,039 |
| 30 | Загинула після гепатектомії | | | | | |
| Група 4. Тварини отримували Аверсектин "С" у дозі 5 мг/кг м.т. | | | | | | |
| 31 | 46,0 | 0,129 | 2 | 0,28 | 2,2 | 0,127 |
| 32 | 48,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 33 | 57,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 34 | 38,6 | 0,118 | 2 | 0,31 | 5,2 | 0,059 |
| 35 | 71,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 36 | 53,3 | 0,211 | 4 | 0,39 | 7,5 | 0,052 |
| 37 | 46,1 | 0,508 | 7 | 1,10 | 15,2 | 0,072 |
| 38 | 66,5 | 0,404 | 6 | 0,61 | 9,02 | 0,067 |
| 39 | 36,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 | 44,8 | 0,106 | 2 | 0,24 | 4,46 | 0,053 |

не виявлено генотоксичності, але в концентраціях 0,3 і 0,6 мМ в культурі гепатоцитів щурів він індукував одониткові розриви ДНК. У тестах *in vivo* (тест на індукцію хромосомних аберацій та мікроядерний тест у клітинах кісткового мозку у мишей, тест на індукцію розривів ДНК у гепатоцитах щурів, тест на індукцію доміантних летальних мутацій у щурів) генотоксичного ефекту не виявлено. Індукції розривів ДНК у гепатоцитах не виявлено за умов введення шурам дози аверсектину на рівні 10,6 мг/кг (LD₅₀).

Вплив Аверсектину "С" на трансформацію гепатоцитів, ініційованих до гепатоканцерогенезу НДЕА, вивчався на моделі Ito зі співробітниками [12], за вище представленим протоколом. Результати визначення такої промоторної активності Аверсектину "С" за допомогою цього тесту представлені у таблиці 1.

З таблиці 1 видно, що ініціація канцерогенезу НДЕА відбулася в усіх групах тварин. Кількість тварин, в печінці яких були виявлені вузлики, становила відповідно 33,0; 55,0, 60,0 і 100 % %. Статистична обробка цих результатів за допомогою критерію χ^2 і точного критерію Фішера для малих виборок виявила високу вірогідність різниці між негативним і позитивним контролем. χ^2 становив 9,74, $p = 0,008$, за точним критерієм Фішера $p = 0,003$. Це свідчить про високу чутливість моделі в даних умовах експерименту. Встановлено відсутність вірогідності різниці між даними негативного контролю і дослідних груп. У 3 групі χ^2 становив 0,22, $p = 0,63$, за точним критерієм Фішера $p = 0,3$. У 4 групі χ^2 становив 0,49, $p = 0,48$, за точним критерієм Фішера $p = 0,2$.

Таким чином, внутрішньошлун-

кове введення Аверсектину "С" шурам, ініційованим до гепатоканцерогенезу НДЕА, не призводить до збільшення числа тварин, у печінці яких було виявлено осередки трансформованих гепатоцитів.

Важливим критерієм промоції трансформації клітин за канцерогенезу є показники загальної площі, середньої кількості вузликів та їх площі на одиницю площі зрізу печінки. Статистично оброблені результати цих досліджень методами параметричної та непараметричної статистики за критеріями Уїлкінсона та Стьюдента представлено у таблиці 2. Методами параметричної статистики обробляли дані вимірювань вузликів, виявлених на зрізах печінки, тоді як за критерієм Уїлкінсона для парних спостережень оброблялись всі отримані результати. Таким чином, було проаналізовано дані цих параметрів у всіх щурів з вузликами, тобто з наявністю ознак канцерогенезу, ініційованого НДЕА.

Загальна площа всіх вузликів, розмір якої дає уяву про вплив чинника, що вивчається на проліферацію трансформованих клітин, розраховується в мм² на см² зрізу печінки. Як видно з таблиці, цей показник у групі тварин, що отримували промотор, більш, як у 11 разів перевищує значення його у групі тварин, що отримувала воду. Вірогідність різниці висока. Тоді як даний показник у групі тварин, які отримували Аверсектин "С" у дозі 0,5 мг/кг м.т., достовірно не відрізнявся від групи негативного контролю ($p > 0,05$), у щурів, що отримували речовину у дозі 5 мг/кг м.т., різниця була достовірною ($p < 0,05$).

Другим важливим показником промоції канцерогенезу є кількість

вузликів на см² зрізу печінки. У групі тварин, що отримували класичний промотор — фенобарбітал, він у 26 разів перевищує кількість вузликів, знайдених у контрольній групі тварин, які отримували воду. Вірогідність різниці висока. Але цей показник у групі тварин, які отримували Аверсектин "С", статистично не відрізнявся від групи негативного контролю ($p < 0,05$).

Безпосередній вплив комплексу авермектинів на проліферацію трансформованих гепатоцитів можна визначити за показником "середня площа ГТП вузликів". З таблиці видно, що цей показник в печінці щурів, які отримували фенобарбітал був у 4,5 раза більшим, ніж у тварин негативного контролю. У тварин, які отримували Аверсектин "С" у дозі 0,5 мг/кг м.т., спостерігалось незначне збільшення середньої площі вузлика. Але при підвищенні дози до 5 мг/кг м.т. зареєстровано збільшення середньої площі у 1,5 раза, хоча достовірного значення змін цього показника у порівнянні з групою тварин негативного контролю не виявлено.

Аналізуючи результати досліджень, слід відзначити односпрямованість і залежність від дози змін всіх показників. У всіх випадках визначається збільшення значень показників промоторного ефекту з підвищенням дози Аверсектину "С". Але достовірний тренд залежності "доза-ефект" встановлено тільки для показника "загальна площа всіх вузликів" ($p < 0,05$).

Підсумовуючи вищенаведені результати досліджень, можна дійти висновку, що внутрішньошлункове введення Аверсектину "С" у дозі 5 мг/кг м.т. шурам, ініційованим до гепатоканцерогенезу НДЕА, приз-

Таблиця 2

Результати гістохімічних досліджень з виявлення осередків гепатоцитів (гіперпластичних вузликів), експресуючих гамаглутамілтранспептидазу, у препаратах

| Критерії | Група 1, негативний контроль | Група 2, позитивний контроль | Група 3, щури отримували Аверсектин "С" у дозі 0,5 мг/кг м.т. | Група 4, щури отримували Аверсектин "С" у дозі 5 мг/кг м.т. |
|---|------------------------------|------------------------------|---|---|
| Загальна площа мм ² /см ² . (M ± SD) | 0,095±0,021 | 11,10±5,11 ¹ | 0,152±0,61 | 0,488±0,32 ² |
| Кількість вузликів на см ² . (M ± SD) | 2,06±0,55 | 53,8±24,9 ¹ | 3,0±1,23 | 7,2±4,56 |
| Середня площа вузлика мм ² /см ² . (M ± SD) | 0,046±0,040 | 0,205±0,04 ¹ | 0,051±0,051 | 0,071±0,28 |

Примітка: 1 — $p < 0,01$; 2 — $p < 0,05$.

водить до незначного промоторного ефекту, який проявляється у збільшенні загальної площі всіх вузликів у піддослідних тварин. Це наочно видно при порівнянні значень показників промоторного ефекту, викликаного фенобарбіталом і Аверсектином "С". Відомо, що канцерогенні-промотори мають недіючий рівень [12]. NOEL промоторної дії Аверсектину "С" за умов даного експерименту — 0, 5 мг/кг м.т.

У літературі оприлюднені узагальнені результати вивчення канцерогенної активності Авермектину "В" у хронічних експериментах на щурах і мишах [4].

Щури отримували Авермектин "В" з дієтою в дозах — 0; 0,75; 1,5; 2,0 мг/кг м.т. протягом 24 місяців. Через 10 тижнів доза 2,0 мг/кг м.т. була підвищена до 2,5 мг/кг м.т. і прийнята за МПД. У самців і самиць, які отримували високу дозу було встановлено зміну ваги тіла, та тремор, який не можна було пояснити результатами біохімічних та патоморфологічних досліджень. При патологоанатомічному дослідженні всіх щурів, що були задіяні в експерименті, не було виявлено патологічних змін в органах жодної з груп тварин у порівнянні з контролем. Підвищення частоти пухлин та

передпухлинних станів не встановлено в жодній групі тварин. Виживаємість тварин всіх груп не відрізнялась від контролю. NOAEL для самців було встановлено на рівні 1,5 мг/кг м.т.

При згодовуванні Авермектину "В" мишам лінії В6С3F1 впродовж 18 місяців у дозах: 0, 2, 4, 8 мг/кг м.т. на добу, онкогенного ефекту не виявлено. NOAEL для мишей обох статей встановлено на рівні 4 мг/кг м.т. на добу за критерієм тремор тіла у самиць і збільшення випадків дерматитів у самців.

Таким чином, дослідженням, адекватно виконаному до міжнародних вимог, встановлено відсутність канцерогенної активності Авермектину "В₁".

Не виявлено впливу Авермектину "В₁" на клітини лімфоми Р-388. Тоді як індивідуальні авермектини групи А інгібують ріст (А₁, А₂) і викликають загибель (А₁) клітин лімфолейкозу Р-388 *in vitro* у маленьких концентраціях [5].

Враховуючи відсутність генотоксичного і мутагенного ефекту у Аверсектину "С", а також дані випробувань щодо канцерогенної активності за результатами хронічних експериментів, в котрих доведено, що МПД аверсектинів для щурів не

може перевищувати 2 мг/кг м.т., виявлений промоторний ефект не має практичного значення при використанні його в якості діючої речовини інсектоакарицидних препаратів.

Встановлена в Україні допустима добова доза (ДДД) Аверсектину "С" для людини, на рівні 0,00016 мг/кг м.т., та інші гігієнічні регламенти [13] повністю забезпечують відсутність можливості виникнення онкологічних захворювань.

Але треба звернути на увагу, що в складі Аверсектину "С" є 30 % авермектинів групи А, серед яких кількість найбільш біологічно активного авермектину А₁, біля 10-12 % [5]. Логічно припустити, що виявлений промоторний вплив Аверсектину "С" на трансформацію гепатоцитів пов'язаний з цією групою авермектинів.

Таким чином, при вивченні впливу авермектинів на трансформацію гепатоцитів на моделі гепатоканцерогенезу НДЕА — гепатектомія у щурів, встановлено слабку промоторну активність комплексу цих речовин у складі препарату Аверсектин "С" на рівні МПД. Цей ефект вірогідно зумовлено впливом аверсектинів групи А.

ЛІТЕРАТУРА

1. The exploration of macrocycles for drug discovery — an underexploited structural class / Driggers E.M., Hal S.P., Lee J., Terrett N.K. // Nature reviews. Drug discovery. — Macmillan Publishers Ltd. — 2008. — V. 7. — P. 608-624.
2. Avermectin B1 and its delta-8,9-isomer; [EPA-HQ-OPP-2008-0806; F R L - 8 4 2 7 - 7] A G E N C Y : Environmental Protection Federal Register / V. 74, No. 151 / Friday, August 7, 2009 / Rules and Regulations P. 39545 — 39551
3. Ray, D. E. Pesticides derived from plants and other organisms. In Handbook of Pesticide Toxicology. Hayes, W. J., Jr. and Laws, E. R., Jr., Eds. Academic Press, New York, NY, 1991.-10.-144 p.
4. Avermectin B and its delta-8,9-isomer; Pesticide Tolerance. //Environmental Protection Agency (EPA). Final rule. Federal Register.1999. — V. 64, №172. — P. 48548-48560
5. Действие авермектинов на клетки лимфолейкоза Р-388 *in vitro*/В.А. Мосин, Е.Б. Кругляк, Т.С. Стерлина, [и др.]//Антибиотики и химиотерапия, 1999. — №6. — С.16- 20.
6. Пат. 2250775 Российская Федерация, "Средство, усиливающее противоопухолевую активность химиопрепаратов, и способ лечения онкологических заболеваний" /В.А. Мосин, В.А. Дриняев, Ю.М. Козок, [и др.] // — :№ 2140737, заявлен 10.11.1999 г. — Режим доступа: <http://patents.justia.com>
7. Пат. 2160536 Российская Федерация, "Средство, подавляющее пролиферацию и вызывающее гибель опухолевых клеток, при этом защищающее нормальные клетки" / В.А. Мосин, В.А. Дриняев, Е.Б. Кругляк, [и др.] // — № 2160536, заявлен 20.12.2000 г. — Режим доступа : <http://patents.justia.com>
8. Avermectins inhibit multidrug resistance of tumor cells / Y.N. Korystov, N.V. Ermakova, L.N. Kublika, [et al] // European Journal of Pharmacology — 2004. — V. 493, № 1-3. — P. 57-64
9. Аверсектин С: физико-химические и биологические свойства / В.А. Дриняев, Е.Б. Кругляк, В.А. Мосин, [и др.]. Приклад. биохим. микробиол. — 1999. — 35,2. — С. 206-212.
10. Genetic and Biochemical Evidence for a Novel Avermectin-sensitive Chloride Channel in *Caenorhabditis elegans* / D.K. Vassilatis, J. P. Arena, R.H.A. Plasterk [et al] // J. Biol. Chem. — 2005 — V. 280. — P. 6392- 6398.
11. Effects of avermectins on neurite outgrowth in differentiating mouse neuroblastoma N2a cells / Ling-Jian Suna, c, Ding-Xin Longb, Wei Lib, [et al.] // Toxicology Letters — 2010. — V.192, №2. — P. 206-211.
12. Medium-term bioassays for carcinogens / N. Ito, Shirai. & R. Hasegawa // Mechanism of carcinogenesis in risk identification. The IARC Scientific Publications No. 93 / Ed. H.Vainio, P.N.Magee, D.B.McGregor & Mc Michael — Lyon: IARC, 1992. — P. 353-388.
13. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті. ДСанПін 8.8.1.2.3.4-000 — 2001 / МОЗ України. — Офіц. вид. — К. — 2001. — 239 с.

Надійшла до редакції: 22.03.2011