

діаметр синусоїдних гемокапілярів достовірно не відрізняються від відповідного контролю.

При введенні МІ-1 у дозі 2,7 мг/кг даній дозі площі гепатоцитів та їх ядер обох зон печінки не мають достовірних відмінностей від контрольних значень, діаметри синусоїдних гемокапілярів не відрізняються від контролю.

Таким чином, МІ-1 у обох з досліджених доз (0,027 та і 2,7 мг/кг) не справляє токсичного впливу на печінку щурів і може бути застосований для створення нових протипухлинних препаратів таргетної дії на основі похідних малеїміду.

ФОРМИРОВАНИЕ "МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОР" В ЛИПИДНЫХ МЕМБРАНАХ ОДНОСТЕННЫМИ УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБКАМИ

Бычко А.В., Артеменко А.Ю., Ротко Д.Н.*, Прилуцкий Ю.И., Рыбальченко В.К.
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

Изучение взаимодействия углеродных нанотрубок (УНТ) с биологическими мембранами важно для понимания возможности селективной доставки в клетку биологически активных веществ (БАВ) по принципу "наношприца" и создания на их основе целевых фармакологических препаратов. Одной из успешных разработок в данной области является активируемый светом наноклапан, осуществляющий направленную доставку амфотерицина В в клетку. Известно, что УНТ, в зависимости от дозы поступления в организм животных, проявляют различную токсическую активность. Так, ингаляция крыс и мышей вызывает воспаление и фиброз, накопление нейтрофилов и белка в легочной ткани, увеличение массы легких и активности лактат-дегидрогеназы. Исследование *in vitro* в культуре клеток эпидермальных кератоцитов человека и мыши показало, что УНТ проникают через мембрану, аккумулируются внутри клетки и индуцируют апоптоз. Одностенные УНТ (ОУНТ) ингибируют пролиферацию эмбриональных клеток человеческой почки. Однако растворы и суспензии, содержащие УНТ при низких концентрациях, не вызывают аллергических реакций. Так же они способны индуцировать окислительный стресс.

Одним из пусковых элементов в инициации каскада компенсаторных реакций клетки в ответ на воздействие БАВ является взаимодействие последних с липидным матриксом клеточной мембраны. Поэтому целью исследований было изучение молекулярных механизмов и концентрационных эффектов взаимодействия ОУНТ с модельными липидными мембранами.

В исследовании использован метод нестационарных циклических вольт-амперных характеристик (ЦВАХ) бимолекулярных липидных мембран (БЛМ). Мембраны формировали по стандартной методике Мюллера из яичного фосфатидилхоллина (23 мг/мл в *n*-декане, "Биофарм", Украина) в окружении водного раствора электролита (100 мМ КСl, х.д.ч.). Электрические параметры БЛМ (проводимость G , нСм/см², электрическая емкость C , мкФ/см²) измеряли по изменению потенциала на мембране (± 100 мВ, частота развертки 0,01 Гц). Перед введением в примембранный раствор электролита взвесь ОУНТ ($\varnothing 1-2$ нм, длина до 1 мкм) подвергали озвучиванию в течении 1 мин по 10 с при интенсивном отводе тепла с помощью УЗДН-1 У42 (22 кГц). Диапазон концентраций ОУНТ в растворе 100, 10, 1 и 0,1 мкг/мл. Регистрация ЦВАХ БЛМ проводилась через 10 мин после внесения ОУНТ в примембранный раствор. Параметры немодифицированных БЛМ в эксперименте составляли 56 нСм/см² и 0,57 мкФ/см² соответственно.

Модификация БЛМ ОУНТ в концентрации 0,1 мкг/мл приводила к увеличению проводимости мембраны. Однако, уже при концентрации 1 мкг/мл наблюдался значительный по величине ($\approx 31-32\%$) рост проводимости БЛМ на фоне снижения ее электрической емкости до 0,21 мкФ/см². Также зарегистрировано появление нелинейности ЦВАХ на краях развертки потенциала. При концентрации ОУНТ 10 мкг/мл рост проводимости БЛМ составлял больше 70% при сильной нелинейности ЦВАХ (со значительной флуктуацией проводимости на концах развертки потенциала ± 100 мВ) и практически не регистрируемой электрической емкости мембраны. Проводимость БЛМ, модифицированных ОУНТ в концентрации 100 мкг/мл, составляла около 10 мкСм/см², что сопоставимо с проводимостью окружающего ее раствора электролита.

Предполагается, что ОУНТ при контакте с липидным бислоем проникают через гидрофобную зону углеводородных цепей фосфатидилхоллина и формируют одиночные (а в случае возможной агрегации и комплексные) "молекулярные поры".

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ОНКОГЕННОГО РИЗИКУ НАДХОДЖЕННЯ АЦЕТОХЛОРУ ДО ОРГАНІЗМУ З ПИТНОЮ ВОДОЮ

Баглій Є.А.,* Недопитанська Н.М., Решавська О.В., Лісовська В.С.

Інститут екологієні і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України, м. Київ

Ацетохлор (2-хлор-N-(2-етил-6-метилфеніл) ацетамід) це — одна із найбільш розповсюджен-

них діючих речовин, що належить до низки високоефективних гербіцидів з групи хлорацетанілідів, що широко застосовується в Україні та багатьох інших країнах світу, при вирощуванні кукурудзи, сої, соняшнику, пшениці. Беручи до уваги той факт, що дана речовина стійка у воді, існує достатня імовірність надходження ацетохлору до організму людини саме з водою.

Мета роботи — визначення канцерогенності ацетохлору за умов надходження його до організму з питною водою.

Дослідження проведено у хронічному експерименті на щурах, як найбільш чутливому до канцерогенної дії ацетохлору виді тварин, згідно загально прийнятих в світі методичних підходів. Щури лінії Вістар впродовж 104 тижнів отримували з питною водою ацетохлор, 95 %, 5 разів на тиждень у вигляді водної суспензії в концентраціях 0,001 % та 0,1 %, що відповідало дозам — 1 та 100 мг/кг маси тіла. Здійснювався щоденний огляд тварин з метою виявлення будь-яких відхилень від фізіологічного стану пов'язаних з дією вивчаємої речовини. Оцінювалась поведінка, рухливість, апетит, стан шкіри, шерсті, та слизових оболонок щурів. Проводилися зважування тварин, пальпація (для виявлення часу появи новоутворень), розтин загиблих та забитих тварин, гістологічна обробка вилученого матеріалу та його морфологічна діагностика.

В контрольній групі через 104 тижні вижило 44 % самців та 42 % самиць. Серед тварин, які отримували ацетохлор в дозі 1 мг/кг м.т., вижило 48 % самців і 42 % самиць, а в дозі 100 мг/кг м.т., — 72 % самців і 40 % самиць. Таким чином, різниця у виживаності тварин різних груп виявлена лише у самців, які отримували ацетохлор в дозі 100 мг/кг м.т. Смертність тварин у даній групі була меншою ніж у контрольних щурів ($p=0,008$). Причиною смертності щурів є інтеркурентні захворювання, частота яких не пов'язана з надходженням ацетохлору до організму щурів і носить випадковий характер. Протягом експерименту тенденція фізіологічного збільшення маси тіла щурів як самців так і самиць збереглася. Виявлені коливання маси тіла щурів самців, які отримували високу дозу не є стабільними і показують зміни допустимої фізіологічної межі вікового розвитку тварин. Середні значення зміни маси тіла у самиць, які отримували високу дозу ацетохлору менші на 7 %, а у тварин, що отримували високу дозу більші на 8 %, у порівнянні з контролем. Висока доза відповідає МПД за критерієм "зниження приросту маси тіла" на 6-8 тижднів. Зміни інших клінічних показників не залежать від надходження ацетохлору до організму щурів.

Частота виявлених пухлин та передпухлинних станів, їх гістоморфологічний спектр та час появи у піддослідних щурів, що отримували ацетохлор в дозі 1 мг/кг знаходяться в межах коливань,

характерних для контрольних тварин. Не встановлено відмінностей між кількістю тварин з доброякісними та злоякісними пухлинами, їх множинністю. Онкогенний ефект у даної групи щурів не виявлено. У тварин, які отримували дозу 100 мг/кг м.т., за сумою показників (поява першої пухлини у самиць, число тварин з пухлинами і число пухлин у самців, частота злоякісних пухлин, коефіцієнт множинності) виявлено слабкий статистично не значимий канцерогенний ефект. За результатами попереднього експерименту, проведеного в нашій лабораторії, при внутрішньошлунковому введенні ацетохлору щурам Вістар в аналогічній дозі (100 мг/кг) онкогенний ефект більш значимий. NOEL за канцерогенним ефектом встановлено на рівні 1 мг/кг м.т. Проведено аналіз даних літератури щодо можливих реальних рівнів надходження ацетохлору та його метаболітів до організму людини з питною водою. Обговорюється можливість розвитку онкологічних захворювань у людей і безпечність існуючих нормативів.

ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРОТЕФЛАЗІД-ФОРТЕ

Кокшарева Н.В., Зінов'єва М.Л., Атаманюк В.П.
*Інститут екогієни і токсикології
ім. Л.І. Медведя, Київ, Україна*

Протефлазід-форте — противірусний препарат рослинного походження, що за діючою речовиною є аналогічним зареєстрованому в Україні препарату Протефлазід (краплі для внутрішнього та зовнішнього застосування) виробництва ТОВ НВК ЕКОФАРМ зі зміною у складі допоміжних фармацевтичних субстанцій у відомій лікарській формі.

Активною субстанцією лікарського засобу Протефлазід-форте є комплекс флавоноїдів протефлазиду, що виділені з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L.

Метою проведеного дослідження була експериментальна оцінка безпечності наданого препарату за показниками гострої та підгострої токсичності у порівнянні з референтним препаратом Протефлазід (краплі для внутрішнього та зовнішнього застосування). Обсяг доклінічних досліджень визначено до відповідності до наказу МОЗ України від 14.12.2009 № 944.

Встановлено, що за умов одноразового внутрішньошлункового введення щурам (самці, самки) Протефлазід-форте є менш токсичним у порівнянні з референтним препаратом, оскільки, на відміну від останнього, при введенні в дозі 10,0 г/кг не викликає у піддослідних тварин клінічних проявів інтоксикації. ЛД₅₀ > 10,0 г/кг, що дозволяє віднести лікарський засіб до прак-