

СВА. Тваринам вводили суспензію НТ внутрішньоочередивно у концентраціях 1,5 мг, 0,5 мг, 0,15 мг на тварину. Через добу проводили вилучення кісткового мозку. За методом селізінкового колонієутворення (Till, McCulloch) досліджували функціональні характеристики стовбурових гемопоетичних клітин. Паралельно проводили культивування клітин *in vitro* та визначали ефективність колонієутворення кровотворних клітин-попередників на 10-12-ту добу за умов експлантації 1×10^5 клітин.

Якісні порушення кровотворення визначали за змінами клітинного складу периферичної крові та кісткового мозку. Внутрішньоочередивне введення НТ у концентраціях 0,5 і 1,5 мг на тварину спричиняло дозозалежну токсичну дію на систему кровотворення зі значним реагуванням клітин гранулоцитарного ряду, що призводило до активації компенсаторних реакцій в організмі зі збільшенням проліферації та прискоренням процесів дозрівання клітин кісткового мозку. Ця реакція є неспецифічною і, можливо, була обумовлена агрегацією НТ з утворенням великих конгломератів у черевній порожнині та подальшою активацією фагоцитарної системи (нейтрофілів, макрофагів), що, в свою чергу, сприяло активації кровотворення. При цьому кількість клітин стовбурового пулу кровотворення знижувалась у прямій залежності від введеної концентрації НТ. Так, при дозі 1,5 мг на тварину кількість колонієутворюючих одиниць на селезінку (КУОс) дорівнювала $8,7 \pm 2,1$ (контроль — $19,0 \pm 0,7$), у той час як при дозі 0,5 мг та 0,15 мг, відповідно, становила $13,3 \pm 1,0$ та $22,0 \pm 1,4$.

Показники колонієутворення *in vitro* кістково-мозкових клітин (КУОк) тварин, яким вводили НТ у концентраціях 0,5 та 0,15 мг, були пригніченими. Зокрема, кількість колоній на 1×10^5 експлантованих клітин становила $10,5 \pm 0,7$ та $11,8 \pm 1,1$, відповідно, у порівнянні із контрольними $30,0 \pm 1,4$. При цьому у групі тварин, яким вводили НТ у концентрації 1,5 мг, кількість колоній була суттєво зниженою і становила $8,5 \pm 0,7$. Тенденція до зменшення кількості колонієутворюючих одиниць (відповідно до концентрації НТ) свідчить про те, що їх присутність у вказаній концентрації негативно впливає на функціональну активність кровотворних клітин-попередників. Пригнічуючий характер дії НТ на кровотворні клітини-попередники (КУОс і КУОк) свідчить про однонаправленість процесів в клітинах різного рівня дозрівання. Можливо, цитотоксична дія НТ на стовбурові клітини опосередкована їх впливом на функцію лімфоцитів (Sun et al, 2011).

Робота виконана за підтримки Державної цільової науково-технічної програми "Нанотехнології та наноматеріали".

РИСК РАЗВИТИЯ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ КСЕНОБИОТИКОВ НА ЗАРОДЫШЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Балан Г.М., Проданчук Н.Г.

*Институт экогиены и токсикологии
им. Л.И. Медведя*

Современные исследования показывают, что формирование патологических процессов, особенно, канцерогенеза при воздействии токсических и физических факторов, обусловлено преимущественно развитием молекулярно-генетических нарушений не столько в короткоживущих зрелых клетках организма, сколько в длительноживущих клетках-предшественниках — стволовых клетках (СК). Почти 95 % раковых клеток имеют эпителиальное происхождение, тогда как зрелые эпителиальные клетки являются одними из короткоживущих клеток. Все типы СК в организме более уязвимы, уже при воздействии факторов малой интенсивности в них происходят функциональные сдвиги, преждевременное старение, формируется нестабильность хромосом, ДНК и генома, следствием чего являются нарушения репаративных процессов с преобладанием гипорегенераторных или пролиферативных реакций, а также повышается риск малигнизации. Процессы дифференцировки СК генетически детерминированы, обусловлены метаболизмом, экспрессией рецепторов и продукцией цитокинов, взаимодействуют с нервной и эндокринной системами, регулируются иммунными факторами, микроокружением и синхронизированы с факторами внешней среды. В последние годы СК стали предметом пристального внимания исследователей. Выявляемые патологические сдвиги в СК уже при воздействии факторов малой интенсивности обуславливают необходимость их использования как модели при гигиеническом регламентировании и проведении исследований для санитарно-гигиенической экспертизы.

Доказано, что репаративные процессы в различных органах и системах обеспечиваются гетерогенной популяцией СК, расположенных как на уровнях барьерных органов (кожи, слизистых оболочек и др.), так и в специфических нишах в складках слизистых оболочек, в подслизистом слое, в глубине каждого органа, а также гемопоэтическими и мезенхимальными СК костного мозга, плацентарной крови и мезенхимальными СК жировой ткани. Структуру, фенотип, потенциал воспроизводства и функции СК "дирижирует" биохимическое микроокружение ниши, представленное различными протеинами, интерлейкинами, ростовыми факторами, экспрессируемыми макрофагами, клетками иммунного надзора и другими структурами, обеспечиваю-

шими нейро-гуморальную регуляцию. Молекулярно-генетическая регуляция экспрессии модулирующих протеинов и ферментов обеспечивает их противоонкогенную или онкогенную направленность, ускоряет или замедляет апоптоз СК, предотвращает или повышает риск малигнизации клеток. Интенсивное химическое, биологическое или радиационное воздействие чаще всего сопровождается гибелью уязвимых СК. Разовое, периодическое воздействие факторов малой интенсивности вызывает функциональные нарушения или повреждения в СК вплоть до нестабильности ДНК и начальной мутации, которые обычно носят обратимый характер за счет репаративных процессов под воздействием восстановительных факторов микроокружения ниши. В то же время, функциональные и нестойкие повреждения в СК понижают потенциал их воспроизводства и способствуют формированию гипорегенераторных синдромов с развитием хронических ринофарингитов, бронхитов, гастритов, колитов, анемии и различных гипоплазий, в зависимости от области и степени воздействия повреждающих агентов. В свою очередь, для формирования повторных стойких мутаций в СК и их клонового воспроизводства необходимо длительное постоянное воздействие факторов малой интенсивности на организм. Длительное воздействие факторов малой интенсивности на организм вызывает медленное накопление апоптозрезистентных СК со стойкой мутацией гена p 53 с высоким и длительным пролиферативным потенциалом. Хроническое воздействие факторов малой интенсивности позволяет мутантным клеткам избегать влияния иммунного надзора, контроля барьерных СК ниши и протеинов микроокружения, что сопровождается развитием пролиферативных процессов и повышает риск малигнизации.

В основе профилактики общесоматической и онкологической патологии должно лежать предупреждение повреждающих эффектов на СК химических и физических факторов и своевременная диагностика и лечение ранних форм заболеваний, возникающих вследствие нарушения потенциала воспроизводства СК (гипорегенераторных и гиперпролиферативных процессов). Применение модели эмбриональных и взрослых СК должно найти более широкое применение в токсикологическом и фармакологическом тестировании, гигиеническом регламентировании и определении генотоксического, эмбриотоксического и тератогенного эффекта ксенобиотиков, пестицидов, лекарственных препаратов и промышленных отходов. Углубленный анализ молекулярно-генетических основ функционирования СК и механизмов нарушения их дифференцировки при воздействии химических факторов разной интенсивности с установлением корреляции между дозозависимым токсичес-

ким действием и биологическим потенциалом СК является приоритетным направлением современной токсикологии.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОСНОВНЫЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Шепельская Н.Р.

ДП "Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя", Киев, Украина

В проблеме изучения влияния химических соединений на репродуктивную функцию одной из центральных задач является унификация, стандартизация и оптимизация методических подходов. В настоящее время существует достаточно большое разнообразие схем и методов изучения нарушений функции воспроизводства. В зависимости от целей и задач, преследуемых в каждом конкретном эксперименте, структура постановки опыта может существенно изменяться. Учитывая сложность и уникальность полового развития, гаметогенеза и процесса дифференциации половой системы, воздействие химических веществ в пренатальном и раннем постнатальном периодах представляет особую токсикологическую проблему. Гонады, вспомогательные репродуктивные органы и нейроэндокринная система проявляют высокую чувствительность к воздействию токсичных химических веществ.

Существующие ныне тест-системы, применяемые с целью скринингового определения нежелательных последствий воздействия химических веществ на функцию размножения, условно можно подразделить на 5 типов:

- 1) исследования воздействия химических веществ на функцию гонад и фертильность (тестирование гонадотоксической активности);
- 2) изучение влияния химических соединений на развитие;
- 3) трехстадийные исследования репродуктивной функции (Three-period reproduction study);
- 4) исследования репродуктивной функции на 2-х или 3-х поколениях животных (Three-, Two-generation reproduction study);
- 5) исследования фертильности потомства, подвергнувшегося пренатальному воздействию (Multigeneration reproduction study).

Исследования первого типа предполагают изучение последствий для функции размножения влияния тестируемого соединения на гонады и репродуктивную систему родительских поколений до спаривания. К преимуществам указанной тест-системы следует отнести ее информативность, высокую чувствительность, возможность идентификации половой избирательности