

фрагменты и перфузии раствором Рингера-Локка. В полость изолированного фрагмента кишечника вводили 1 мл выше указанного раствора с растворенным в нем хлоридом кадмия и сульфата цинка с концентрацией 0,05 мг/л, 0,1 мг/л, 0,5 мг/л и 1,0 мг/л (по металлу). В контроле вводился чистый раствор Рингера-Локка. На концы изолированных фрагментов накладывались лигатуры, после чего они помещались в раствор Рингера-Лока и выдерживались в термостате при 37 °С в течении 30 мин. После завершения экспозиции содержимое фрагментов извлекали, 0,2 мл его помещали в пробирку с 0,05 мл подкрашенного метиленовым синим изотонического раствора натрия хлорида. Растворы перемешивали и выдерживали при комнатной температуре 10 мин, а затем подсчитывали клетки эпителия кишечника в камере Горяева. Кроме этого, 0,2 мл содержимого выделенного фрагмента тонкого кишечника помещали в пробирку с 0,05 мл подкрашенного трипановым синим изотонического раствора натрия хлорида, для оценки в камере Горяева количества мёртвых клеток, попавших в просвет тонкого кишечника. Благодаря интенсивному, селективному окрашиванию мёртвых клеток вышеуказанным красителем, можно достаточно точно оценить их количество на стадиях апоптоза и некроза. Подсчёт клеток производился в 100 больших квадратах. Количество эпителиальных клеток оценивали по формуле: $X = a \cdot 4000 \cdot 1,25 / 1600$. Полученное число показывало количество клеток в одном микролитре содержимого кишечника. Для пересчета на 1 л, это число умножали на 10^6 .

Результаты и обсуждение. Анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что и цинк и кадмий проявляли индуцирующее влияние на процесс апоптоза энтероцитов кишечника крыс. Так, уже при концентрации кадмия в пределах 0,1 мг/л отмечалось некоторое увеличение числа дисквамированных в просвет кишечника энтероцитов, $335,5 \cdot 10^6$ клет/л по сравнению с контролем $195,2 \cdot 10^6$ клет/л. В концентрациях 0,5 мг/л и 1,0 мг/л эти показатели составили $552,5 \cdot 10^6$ клет/л и $785,1 \cdot 10^6$ клет/л. Что касается цинка, то стоит отметить, что его индуктивная активность, на наш взгляд, несколько ниже чем у кадмия. Только на концентрациях 0,5 мг/л и 1,0 мг/л было отмечено увеличение числа дисквамированных клеток в пробах до $289,5 \cdot 10^6$ клет/л и $405,3 \cdot 10^6$ клет/л соответственно. По мере роста концентраций кадмия и цинка, увеличивался процент некротических клеток в просвете кишечника и достиг, при концентрации кадмия 1,0 мг/л, 72,3%. У цинка этот показатель составил 51,4%.

Заключение. Исследования показали, что индукция процесса апоптоза кадмием более выражена и имеет дозозависимый эффект. У цинка отмечена активация апоптоза большими дозами

и подавление малыми. Рост концентрации исследованных металлов ведёт к увеличению доли некротических процессов.

ЗАСТОСУВАННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ДЛЯ ОЦІНКИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПО- ТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА КРОВОТВОРНУ СИСТЕМУ

Бойко Р.В., Дупленко Ю.К., Білько Д.І.,
Білько Н.М.

*Національний університет "Києво-Могилянська
академія", Київ, Україна*

Кровотворення — це самовідновна система, яка віддзеркалює всі патологічні процеси, що порушують гомеостаз. Регуляція цих процесів дуже активно досліджується вченими всього світу. Спроба описати процес кровотворення мовою математики за останні десятиліття здійснювалася неодноразово. Тим не менше, і по сьогоднішній день кровотворна система як яскравий приклад системи оновлення потребує осмислення і узагальнення результатів у вигляді математичних моделей.

Аналіз даних літератури і результатів наших попередніх досліджень приводять нас до думки про потребу конкретизувати уже наявні поняття і закономірності процесів, які відбуваються у кровотворній системі. Нами було зроблено спробу проаналізувати кровотворення в нормі та у випадку дії токсикантів як стаціонарний процес проліферації і диференціювання кровотворних клітин і, використовуючи закономірності тих чи інших його етапів, перетворити їх у математичні формули.

Механізм підтримки кровотворення в організмі забезпечує продукування 300 млн. клітин крові у хвилину, принаймні за п'ятьма напрямками диференціювання. При стабільному кровотворенні співвідношення між ними у пропорційному відношенні підтримується приблизно на одному і тому ж рівні. Разом з тим, при збурюючих впливах продукція одних чи інших клітин різко змінюється.

Основу запропонованої стохастичної моделі становитиме схема кровотворення, запропонована Чертковим Й. Л. та співавт., 1991, 2002, з урахуванням думки, що розділення мегакаріоцитопоезу і еритропоезу від стовбурової кровотворної клітини (СКК) йде, ймовірно через стадію біпотентних еритроїдно-тромбоцитарних попередників. Модель базується на твердженні про те, що кровотворення в організмі підтримують СКК, закладені в ембріогенезі у певній кількості джерел, які витрачаються із цих джерел послідовно. Принциповими у запропонованій моделі стаціонарного кровотворення є припущення про незмінність у часі середніх тривалостей генераційних циклів усіх типів клітин, ймовірностей диференціювання і самовідновлення, а також

ймовірностей вибору клітинами гілок кровото-рення при диференціюванні. Такі припущення визначають модель кровотворення на тих проміжках часу функціонування системи кровотворення, на яких регуляторні механізми забезпечують незмінність згаданих параметрів (Бойко Р. В. і співавт., 2010).

Із запропонованої моделі випливає, що у випадку певного запиту збільшення ймовірності самовідновлення та середньої тривалості життя клітин відповідної гілки кровотворення забезпечує перехід системи кровотворення до іншого режиму кровотворення, у якому забезпечується збільшення продукції клітин вищезазначеного типу. Крім того, при стабільному кровотворенні у кровотворній системі у кожний момент часу присутні численні кровотворні попередники, які не вичерпали свій проліферативний потенціал і здатні до негайної і інтенсивної відповіді на відповідний запит.

Отримані висновки, підтверджені експериментально, можуть у подальшому слугувати основою для розрахунків числових показників тих чи інших популяцій клітин, необхідних для відновлення гемопоєзу. Дослідження такої моделі сприятиме глибшому розумінню процесів проліферації та диференціювання у кровотворній тканині і тих програм, що забезпечують збалансовану проліферацію та диференціювання кровотворних клітин при стабільному стані та під час регенерації після збурюючих впливів токсичних агентів. Дана математична модель деталізує уявлення про роботу системи крові та може ініціювати нові напрямки досліджень у експериментальній гематології і токсикології.

РЕГЛАМЕНТИ ВИКОРИСТАННЯ ПІДСОЛДЖУВАЧА СУКРАЛОЗИ Е 955

Адамчук Т.В.

*Інститут екологієни і токсикології
ім. Л.І. Медведя*

Сукралоза — це інтенсивний підсолоджувач, який розроблений і отриманий англійською фірмою "Tate & Lyle" в 1976 році шляхом обробки чистої сахарози хлором. Замість трьох гідроксильних груп, сукралоза містить три іони хлору. Сукралоза являє собою кристали від білого до кремового кольору, без запаху, має солодкий смак, без присмаку, майже в 600 раз солодша ніж сахароза.

Токсикологічна характеристика підсолоджувача сукралоза всебічно розглянута Об'єднаним експертним комітетом ФАО/ВООЗ по харчовим добавкам, який зробив висновок, що сукралоза та її продукти гідролізу не мають мутагенних та канцерогенних властивостей, а також не спричиняють репродуктивної токсичності. Сукралоза не впливає на вуглеводний обмін і секрецію інсуліну. Комітет дійшов висновку, що сукралоза

є придатною як підсолоджувач для використання в харчових продуктах. Допустима добова доза (ADI) для добавки встановлена на рівні 0 — 15,0 мг/кг маси тіла, що базується на використанні 100-кратного коефіцієнту запасу до NOEL (недуючої дози) 1500 мг/кг маси тіла/день.

За вимогами стандарту Кодексу по харчовим добавкам (CODEX GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES. Codex Stan 192-1995) та Директиви 2003/115/ЄС від 22.12.2003р. сукралоза як підсолоджувач широко використовується у виробництві харчових продуктів.

Згідно з Протоколом про вступ України до СОТ та Угодою про використання санітарних та фітосанітарних заходів, всі члени цієї організації базують свої санітарні та фітосанітарні заходи на міжнародних стандартах (ВООЗ та Кодекс Аліментаріус).

Національна Комісія з Кодексу Аліментаріус на засіданні 8 квітня 2010р. розглянула матеріали, підготовлені фахівцями Інститут екологієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, щодо можливості затвердження значення гігієнічного нормативу вмісту харчової добавки сукралози Е 955 у харчових продуктах, враховуючи практику використання наведеної харчової добавки згідно міжнародних нормативних документів (Codex Stan 192-1995, Директиви 2003/115/ЄС від 22.12.2003р), а також її токсикологічну характеристику (висновки Об'єднаного експертного комітету ФАО/ВООЗ по харчовим (JECFA); токсикологічна монографія). Комісія рекомендувала наступну сферу використання та максимально допустимі рівні (МДР) вмісту підсолоджувача Е 955 сукралоза: ароматизовані безалкогольні напої на основі води, у тому числі функціональні напої; кава, замінники кави, чай, трав'яні напої та інші гарячі напої на зерновій основі, крім какао — 300,0 мг/кг; істівний лід, у тому числі сорбет і фруктове морозиво — 320,0 мг/кг; молочні десерти (пудинг, фруктовий або ароматизований йогурт); джеми, желе, мармелади зі зниженою калорійністю; фруктові десерти, у тому числі фруктові ароматизовані десерти на основі води; фруктові наповнювачі для борошняних кондитерських виробів; какао суміші (сиропи) — 400,0 мг/кг; какао суміші (сухі) та какао-маси — 580,0 мг/кг; ароматизовані алкогольні та слабоалкогольні напої — 700,0 мг/кг; кондитерські вироби, у тому числі карамель і цукерки м'якої консистенції, нуга — 1800,0 мг/кг; дієтичні добавки — 2400,0 мг/кг; жувальна гумка — 5000,0; в якості підсолоджувача до столу — не потребує гігієнічного нормування.

Постановою головного державного санітарного лікаря України від 8 липня 2011р. № 12 затверджено рекомендовані Національною Комісією з Кодексу Аліментаріус гігієнічні нормативи вмісту підсолоджувача Е 955 сукралози та регламенти її використання.