

3. Nitrosothiol Signaling in Anoikis Resistance and Cancer Metastasis / S. Luanpitpong, A.K. Iyer, N. Azad et al. // For Immunopathol Dis Therap. — 2012. — Vol. 3, № 2. — P. 141-154.

4. Effect of environmental nitric oxides on the antitumor resistance of rats / V.M. Mikhailenko, Z.D. Savtsova, O.A. Glavin et al. // Exp Oncol. — 2005.

5. Liochev S.I. Lucigenin (Bis-N-methylacridinium) as a Mediator of Superoxide Anion Production / S.I. Liochev, I. Fridovich // Archives of Biochemistry and Biophysics. — 1997. — Vol. 337, № 1. — P. 115-120.

6. Kolesnik B. Efficient nitrosation of glutathione by nitric oxide / B. Kolesnik, K. Palten, A. Schrammel et al. // Free Radic. Biol. Med. — 2013. — Vol. 63. — P. 51-64.

7. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury / M. Hosnuter, A. Gurel, O. Babuccu et al. // Burns. — 2004. — Vol. 30. — P. 121-125.

8. A new route to peroxynitrite: a role for xanthine oxidoreductase / B.L.J. Godbeer, J.J. Doel, J. Durgan et al. // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 475. — P. 93-96.

REFERENCES

1. The Development of Environmental Policy and Management System of Environmental Protection in Ukraine. Foundation Grant of Institution Development World Bank 28 281 UA. Kyiv, 1999. (in Ukrainian)

2. Bonavida B. Nitric Oxide (NO) and Cancer. Prognosis, Prevention and Therapy. New York : Springer ; 2010 : 513 p.

3. Luanpitpong S., Iyer A.K., Azad N., Wang L, Rojanasakul Y. For Immunopathol Dis Therap. 2012 ; 3 (2) : 141-154.

4. Mikhailenko V.M., Savtsova Z.D., Glavin O.A., Mikhailenko P.M., Voyaikova I.M., Evstratyeva L.N., Perepnyhatka N.P. Exp. Oncol. 2005; 27: 65-70.

5. Liochev S.I., Fridovich I. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1997 ; 337 (1) : 115-120.

6. Kolesnik B., Palten K., Schrammel A., Stessel H., Schmidt K., Mayer B., Gorren A.C. Free Radic Biol Med. 2013 ; 63 : 51-64.

7. Hosnuter M., Gurel A., Babuccu O., Armutcu F., Kargi E., Isikdemir A. Burns. 2004 ; 30 : 121-125.

8. Godbeer B.L.J., Doel J.J., Durgan J., Eisenthal R., Harrison R. FEBS Lett. 2000 ; 475 : 93-96.

Надійшла до редакції 15.11.2014

EXPERIMENTAL STUDY OF METHYL TERTIARY-BUTYL ETHER EFFECT ON THE EMBRYOGENESIS IN WHITE RATS Yavorovsky O.P., Paustovsky Yu.O., Anisimova I.G., Zaprivoda L.P.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФІРУ НА ЕМБРІОНАЛЬНИЙ РОЗВИТОК БІЛИХ ЩУРІВ

М

етилтретбутиловий ефір (МТБЕ) — речовина, що широко використовується як антидетонаційна добавка до бензину у переважній більшості європейських країн, зокрема в Україні, США та інших країнах. Кількість МТБЕ у марках високооктанового бензину в Україні може сягати 10-15%. Значне збільшення виробництва МТБЕ призвело до забруднення різних об'єктів довкілля (атмосферного повітря, повітря робочої зони, води вододім, ґрунту тощо) цією речовиною у багатьох країнах світу.

МТБЕ — безбарвна прозора рідина з характерним вираженим запахом. Для МТБЕ встановлено низку параметрів токсичності: середньосмертельна доза у разі введення у шлунок щурам стано-

**ЯВОРОВСЬКИЙ О.П.,
ПАУСТОВСЬКИЙ Ю.О.,
АНІСІМОВА І.Г.,
ЗАПРИВОДА Л.П.**

Національний медичний
університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ
УДК
613.6:615.9:547.27:618.33-007

Ключові слова:
**метилтретбутиловий ефір,
ембріолетальний,
тератогенний, ретардаційний
ефекти, білі щури.**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЭФИРА НА ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ БЕЛЫХ КРЫС

Яворовский О.П., Паустовский Ю.А., Анисимова И.Г., Запривода Л.П.

Цель исследования. Экспериментальное изучение влияния на эмбриогенез метилтретбутилового эфира (МТБЭ) как важный аспект решения проблемы сохранения здоровья населения в условиях накопления этого вещества в атмосферном воздухе, почве, источниках водоснабжения (подземных и поверхностных), в других средах.

Методы исследования. В эксперименте изучены эмбриолетальный, тератогенный, ретардационный эффекты влияния МТБЭ в дозах 500, 50, 5 и 0,5 мг/кг при внутрижелудочном поступлении с 1 по 19 день беременности. Возможное повреждающее действие на эмбриогенез этого вещества оценивали по способности повышать уровень эмбриональной смертности (эмбриолетальный эффект) и приводит к порокам развития внутренних органов и костной системы (тератогенный эффект). Ретардационное действие МТБЭ определяли по показателям общего развития плодов: масса тела, краниокаудальный размер, масса и размер плаценты и оксификация костей скелета.

Результаты. Действие МТБЭ в диапазоне изучаемых доз приводило к увеличению общей, доимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов (эмбриолетальный эффект), не индуцировало фенотипических аномалий развития, однако характеризовалось другими проявлениями тератогенного эффекта (дефекты развития внутренних органов и костной системы). Висцеральные нарушения проявлялись только при максимальном уровне воздействия наличием внутренних гематом. Скелетные аномалии развития присутствовали у плодов белых крыс трех групп с большими дозами МТБЭ (500, 50 и 5 мг/кг). МТБЭ в дозах 500 и 50 мг/кг характеризуется также проявлениями ретардационного эффекта, поскольку нарушает состояние окостенения скелета плодов и замедляет темпы его оксификации (грудины, крестцовых позвонков, плюсны). Указанные изменения, как правило, подчинялись прямой зависимости "доза — эффект". Полученные результаты послужат научным обоснованием для разработки профилактических мероприятий, направленных на предупреждение вредного воздействия МТБЭ на организм.

Ключевые слова: метилтретбутиловый эфир, эмбриолетальный, тератогенный, ретардационный эффекты, белые крысы.

© Яворовський О.П., Паустовський Ю.О., Анісімова І.Г., Запривода Л.П. СТАТТЯ, 2015.

вить 5000 мг/кг, середньосмертельна концентрація за інгаляційної дії для білих щурів — у межах від 85000 до 142000 мг/м³ (за експозиції 4 год.). Гранично допустима концентрація парів МТБЕ у повітрі робочої зони — 100 мг/м³, в атмосферному повітрі — 0,5 мг/м³ (максимально разова ГДК). Речовину віднесено до 4 класу небезпеки [1-3]. Досліджено загальнотоксичну, канцерогенну, інші види біологічної дії МТБЕ. Разом з тим ембріогенний вплив цієї речовини залишається недослідженим або мало вивченим.

У зв'язку з викладеним вище **метою** нинішнього дослідження є експериментальне вивчення впливу на ембріогенез МТБЕ як важливий аспект вирішення проблеми збереження здоров'я населення в умовах накопичення цієї речовини в атмосферному повітрі, ґрунті і джерелах водопостачання (підземних і поверхневих), в інших середовищах.

Матеріали та методи. Експерименти з вивчення впливу МТБЕ на ембріональний розвиток проведено на білих нелінійних щурах. Вибір цих лабораторних тварин як об'єкта дослідження обумовлений практичною відсутністю у них спонтанних вад розвитку.

Можливу пошкоджуючу дію на ембріогенез факторів, що вивчалися, оцінювали за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності (ембріолетальний ефект) та призводити до вад розвитку — зовнішніх і структурних дефектів розвитку внутрішніх органів і кісткової системи (тератогенний ефект). Ретардаційну дію хімічних речовин визначали за показниками загального розвитку плодів: маса тіла, краніокаудальний розмір, маса і розмір плаценти та осифікація кісток скелета.

Для проведення експерименту було взято 280 самиць початковою масою 160-180 г, в яких оцінювався функціональний стан яєчників шляхом вивчення естрального циклу методом вагінальних мазків [4].

Самиць зі стійким ритмом естрального циклу на стадіях проєструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у вагінальних мазках. Самиць щурів з датованим строком вагітності розподілили на 5 груп: паралельний контроль (32 вагітні самиці, які отримували розчинник метилтретбутилового ефіру

— рослинну олію) та чотири дослідні групи. Дослід 1 — 26 вагітних самиць, які піддавалися дії метилтретбутилового ефіру у дозі 500 мг/кг маси тіла (1/10 ЛД₅₀); дослід 2 — 28 вагітних самиць, які зазнавали впливу метилтретбутилового ефіру у дозі 50 мг/кг маси тіла (1/100 ЛД₅₀); дослід 3 — 27 вагітних самиць, що отримували метилтретбутиловий ефір у дозі 5 мг/кг маси тіла (1/1000 ЛД₅₀); дослід 4 — 18 вагітних самиць отримували вказану хімічну речовину у дозі 0,5 мг/кг маси тіла (1/10000 ЛД₅₀).

Метилтретбутиловий ефір та його розчинник вводили білим щурам внутрішньошлунково металевим зондом в об'ємі 1,8-2,4 мл з 1 до 19 дня вагітності.

Результати оцінювали після евтаназії (шляхом дислокації шийних хребців) і розтину самиць на 20-й день вагітності [5]. При цьому визначали кількість живих і мертвих плодів, резорбцій, місць імплантації, а також кількість жовтих тіл в яєчниках. Розрахунок антенатальної загібелі ембріонів проводили за методикою А.І. Малашенко та І.К. Єгорова [6]. Половину плодів фіксували у розчині Буена і вивчали стан внутрішніх органів за методикою Wilson у модифі-

кації І.Р. Бариліака [7]. Другу частину плодів фіксували у 96° етиловому спирті і досліджували кісткову систему на тотальних просвітлених препаратах, забарвлених за Петерсом [5, 8].

Загалом в експериментах з вивчення порушень пренатального розвитку білих щурів за дії МТБЕ використано 131 вагітну самицю, отримано і проаналізовано 1203 живих плодів 20-го дня розвитку.

Результати досліджень порівнювали з паралельним контролем і узагальненим лабораторним контролем, представленим вагітними самицями, випробуваними нами у попередніх дослідженнях як контрольні. Узагальнений лабораторний контроль налічував 229 вагітних самиць і 2135 живих плодів.

Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента. Статистичну оцінку вірогідності показників, які відображали стан осифікації скелета у плодів білих щурів дослідних груп щодо контрольної групи, додатково проводили за допомогою χ^2 -критерію К. Пірсона [9].

Результати. На підготовчому етапі перед проведенням експерименту щоденне вивчення

Таблиця 1

Частота вад розвитку внутрішніх органів плодів білих щурів за внутрішньошлункового введення МТБЕ з 1 до 19 дня вагітності

Група тварин	Кількість самиць у групі	Досліджено плодів	Кількість плодів з вадами розвитку		Кількість плодів з внутрішніми гематомами	
			абс.	М ± m, %	абс.	М ± m, %
Контроль паралельний	15	82	0	0	7	8,54 ± 3,09
Дослід 1 (500 мг/кг)	19	85	0	0	20	23,53* ± 4,6
Дослід 2 (50 мг/кг)	19	81	0	0	15	18,52 ± 4,32
Дослід 3 (5 мг/кг)	19	89	0	0	10	11,24 ± 3,35
Дослід 4 (0,5 мг/кг)	18	79	0	0	11	13,91 ± 3,89

Таблиця 2

Частота вад розвитку скелета плодів білих щурів за внутрішньошлункового введення МТБЕ з 1 до 19 дня вагітності

Група тварин	Кількість самиць у групі	Досліджено плодів	Кількість плодів з дефектами розвитку	
			абс.	М ± m, %
Контроль паралельний	32	135	2	1,48 ± 1,04
Дослід 1 (500 мг/кг)	26	133	8	6,02 ± 2,06*
Дослід 2 (50 мг/кг)	28	153	28	18,3 ± 3,13*
Дослід 3 (5 мг/кг)	19	95	7	7,37 ± 2,68*
Дослід 4 (0,5 мг/кг)	18	68	1	1,47

Примітка до таблиць 1 і 2:

* — розбіжності з паралельним контролем вірогідні (p < 0,05).

EXPERIMENTAL STUDY OF METHYL
TERTIARY-BUTYL ETHER EFFECT
ON THE EMBRYOGENESIS IN WHITE RATS
**Yavorovsky O.P., Paustovsky Yu. O.,
Anisimova I.G., Zaprivoda L.P.**
Bogomolets National Medical University

The Objective. An experimental study of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) effect on embryogenesis as an important aspect of problem-solving of population health protection in condition of accumulation this substance in the air, soil, water sources (surface and underground) and in other environments.

The Methods. There have been studied the embryoletal, teratogenic and retardation effects of 500, 50, 5 and 0.5 mg/kg doses of MTBE intragastrically administered to white rats within 1-19 days of gestation. Possible damaging effects on the embryogenesis of this substance was evaluated by the ability to raise the level of embryonic mortality (embryoletal effect) and lead to the malformations of internal organs and skeletal system (teratogenic effects). Retardation effect of MTBE was studied by the overall development of fetuses: body weight, craniocaudal size, weight and size of the placenta,

and rate of skeletal ossification.

Results. The above doses of MTBE caused an increased total, pre-implantation and postimplantation embryos loss (embryoletal effect), did not induce phenotypic malformation, but lead to other teratogenic effects (malformations of internal organs and skeletal system). The visceral disorders occurred only at the maximum MTBE doses and manifested themselves in internal hematomas. Skeletal abnormalities in white rats fetuses were revealed in three test groups administered with high doses of MTBE (500, 50 and 5 mg/kg). In addition, 500 and 50 mg/kg doses of MTBE caused the retardation effect by disturbing the ossification of skeleton (sternum, sacral vertebrae, and metatarsals) and decreasing the ossification rate in fetuses. Usually, the above changes were direct dose-response effects. The obtained results will serve the scientific basis for the development of preventive measures to avoid harmful effects of MTBE on humans.

Keywords: methyl tertiary-butyl ether, embryoletal, teratogenic and retardation effects, white rats.

протягом трьох тижнів функціонального стану яєчників 280 самок білих щурів показало наявність стійкого ритму естрального циклу у 239 з них. Про це свідчила тривалість циклу і його окремих фаз, ритмічність зміни фаз циклу, а також наявність усіх чотирьох стадій циклу: дієструс, проєструс, еструс та метаетрус. Відібраних тварин використовували для подальших ембріологічних досліджень.

Внутрішньошлункове введення МТБЕ вагітним самцям білих щурів у дозах 500, 50, 5 і 0,5 мг/кг з 1 до 19 дня вагітності не викликало порушення приросту маси їхнього тіла.

При вивченні ембріолетального ефекту МТБЕ було відмічено, що введення його у шлунок вагітних самок призводить до підвищення рівня загибелі ембріонів щурів на до- та постімплантаційних стадіях розвитку, а також загальної загибелі їх. Ембріолетальний ефект МТБЕ залежить від його дози. Так, за дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг спостерігається статистично значуща загибель зародків до імплантації на рівні $25,0 \pm 2,32\%$ ($p < 0,05$), що перевищує величини паралельного лабораторного контролю ($13,29 \pm 0,66\%$). За дії цієї ж речовини у дозі 50 мг/кг доімплантаційна загибель ембріонів також достовірна і становить $29,97 \pm 2,42\%$ ($p < 0,05$). За дії МТБЕ у дозах 5 мг/кг та 0,5 мг/кг доімплантаційна загибель зменшується до $13,43 \pm 1,86\%$ і $10,43 \pm 2,1\%$ відповідно, не відрізняючись від рівня контрольних величин (рис. 1).

На післяімплантаційних стадіях розвитку в усіх дослідних групах спостерігається тенденція до збільшення загибелі ембріонів порівняно з паралельним контролем ($10,85 \pm 1,68\%$), однак статистично значущими відмінності були лише при порівнянні з узагальненим лабораторним контролем ($7,54 \pm 0,55\%$) дослідних груп з дозами МТБЕ 500 мг/кг ($12,26 \pm 2,03\%$; $p < 0,05$) та 5 мг/кг ($12,41 \pm 1,94\%$; $p < 0,05$) (рис. 1).

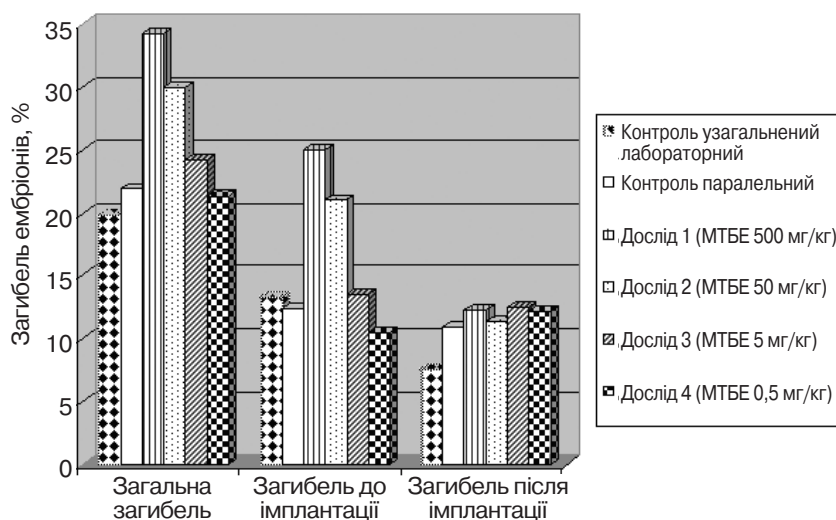
Показник загальної ембріональної смертності, як і доімплантаційної, за дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг також мав достовірні відмінності порівняно з контрольними групами ($34,2 \pm 2,54\%$ — дослід 1; $21,85 \pm 2,09\%$ — паралельний контроль; $19,83 \pm 0,77\%$ — узагальнений лабораторний контроль, $p < 0,05$). Цей саме показник був дещо ниж-

чим, проте також достовірним за дії МТБЕ у дозі 50 мг/кг — $29,97 \pm 2,42\%$, $p < 0,05$. Дози МТБЕ 5 мг/кг та 0,5 мг/кг ембріолетального ефекту практично не викликають. Загальна загибель ембріонів становить відповідно $24,18 \pm 2,34\%$ (дослід 3) та $21,33 \pm 2,82\%$ (дослід 4) (рис. 1).

Чисельність приплоду в усіх досліджуваних групах не перевищувала показників паралельного контролю. Співвідношення особин чоловічої та жіночої статі у приплодах тварин досліджуваних та контрольних груп суттєво не змінювалося, що дозволяє говорити про відсутність відмінностей у чутливості самців і самок до дії хімічних речовин, що вивчаються.

При дослідженні тератогенної дії МТБЕ аналіз ембріонального

Рисунок 1
Ембріолетальна дія МТБЕ у дозах 500, 50, 5 та 0,5 мг/кг



матеріалу свідчить про відсутність будь-яких відхилень у морфогенезі зародків білих щурів, які виявляються під час зовнішнього огляду. Разом з тим у поодиноких плодів дослідних груп виявлено крововиливи, переважно у ділянці голови та шиї. Так, за дії МТБЕ у дозі 500 та 5 мг/кг маси тіла крововиливи помічено в одного плода у кожній групі; у дозі 50 та 0,5 мг/кг маси тіла — у двох та трьох плодів відповідно. Гематому у ділянці голови виявлено також в одного плода контрольної групи. Істотних розбіжностей між величинами дослідних і контрольних груп не відзначено.

На серійних мікроанатомічних зрізах плодів білих щурів контрольної групи та усіх дослідних груп, що зазнали впливу МТБЕ у дозах 500, 50, 5 і 0,5 мг/кг маси тіла, вад розвитку внутрішніх органів не виявлено (табл. 1). Проте відзначено статистично значуще збільшення кількості плодів з внутрішніми гематомами у грудній та черевній порожнині за дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг маси тіла ($23,53 \pm 4,6\%$ — дослід 1; $8,54 \pm 3,05\%$ — паралельний контроль, $p < 0,05$) та тенденцію до збільшення цього показника за дії МТБЕ у дозі 50 мг/кг маси тіла ($18,52 \pm 4,32\%$ — дослід 2, $p < 0,1$) (табл. 1). Кількість плодів з внутрішніми гематомами за дії МТБЕ у дозах 5 та 0,5 мг/кг маси тіла не мала достовірних відмінностей порівняно з контролем ($11,24 \pm 3,35\%$ та $13,91 \pm 3,89\%$ відповідно) (табл. 1).

Вивчення тотальних просвітлених препаратів плодів білих щурів 20-го дня розвитку виявило від 6,02% до 18,3% плодів з

дефектами розвитку ребер (табл. 2). При цьому з восьми плодів з дефектами розвитку ребер та поперекових хребців — $6,02 \pm 2,06\%$ ($p < 0,05$) у групі вагітних самиць дослідної групи 1, яка піддавалася дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг маси тіла, у трьох виявлене одно- або двобічне укорочення 13 ребра, в одного — хвилястість 9-12 ребер з правого боку, у чотирьох — одно- або двобічна закладка додаткового 14 ребра, а також поява додаткового поперекового хребця в одного плода.

Серед плодів, які піддавалися дії МТБЕ у дозі, на порядок меншій, ніж дослід 1 (50 мг/кг маси тіла), кількість плодів з вадами розвитку скелета зросла до 28 ($18,3 \pm 3,13\%$, $p < 0,05$) (табл. 2). Серед них одно- або двобічне укорочення 13 ребра було відзначено у 13 плодів, одно- або двобічна закладка додаткового 14 ребра зустрічалась у 9 плодів, хвилястість 11 пари ребер — в одного плода, одно- або двобічне роздвоєння 1 ребра виявлене у трьох плодів, однобічне зрощення кісткових ділянок 6-7 та 9-10 ребер з правого боку — в одного плода, також в одного плода виявлене поздовжнє розщеплення груднини.

Статистично значущою була кількість плодів з вадами розвитку скелета за дії МТБЕ у дозі 5 мг/кг маси тіла. У семи плодів встановлено дефекти розвитку ребер та груднини ($7,37 \pm 2,68\%$, $p < 0,05$), у чотирьох з них відзначено одно- або двобічну закладку додаткового 14 ребра, в одного — розщеплення 1 ребра ліворуч, ще в одного

— однобічне зрощення 2 і 3 ребер, а також в одного — поздовжнє розщеплення груднини (табл. 2).

Частота описаних у трьох групах дефектів розвитку ребер мала статистично значущі відмінності порівняно з контролем (контроль — $1,48 \pm 1,04\%$). Відхилення у розвитку скелета плодів щурів у групі з МТБЕ у дозі 0,5 мг/кг маси тіла (дослід 4) зустрічалися з частотою, яка не перевищувала рівень контрольних величин (табл. 2).

У ході вивчення показників загального розвитку плодів білих щурів було встановлено, що маса плодів, ембріогенез яких відбувався в умовах впливу МТБЕ у дозах 500, 50, 5 та 0,5 мг/кг маси тіла, не мала суттєвих розбіжностей з величинами цього показника у контролі (паралельний контроль — $2,22 \pm 0,12$ г; дослід 1 — $2,19 \pm 0,08$ г; дослід 2 — $2,17 \pm 0,09$ г; дослід 3 — $2,29 \pm 0,1$ г; дослід 4 — $2,23 \pm 0,07$ г). Краніокаудальний розмір плодів (паралельний контроль — $3,08 \pm 0,07$ см; дослід 1 — $3,11 \pm 0,06$ см; дослід 2 — $3,11 \pm 0,07$ см; дослід 3 — $3,17 \pm 0,07$ см; дослід 4 — $2,96 \pm 0,06$ см), а також маса і діаметр плацент в усіх чотирьох дослідних групах відзначалися на рівні величин контролю.

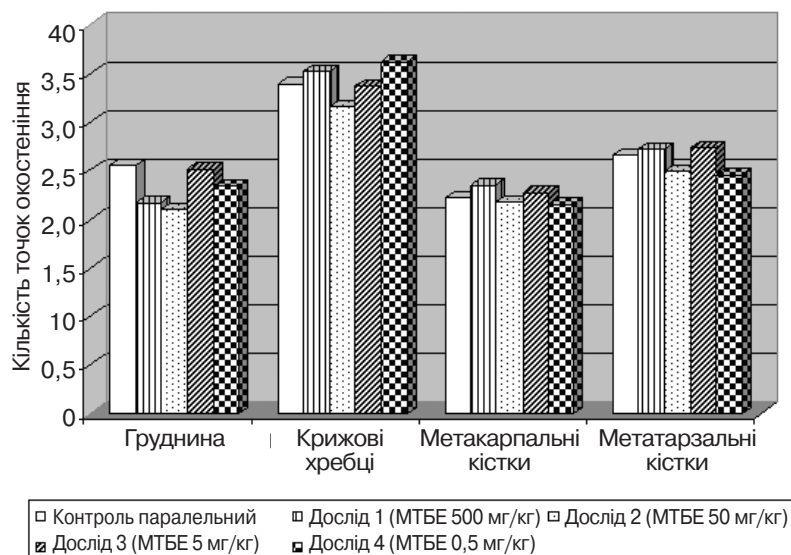
Експериментальними дослідженнями встановлено, що МТБЕ впливає на осифікацію скелета ембріонів білих щурів. Темпи осифікації груднини, крижових хребців, метакарпальних та метатарзальних кісток представлені на рисунку 2.

За дії МТБЕ у дозі 500 мг/кг спостерігається статистично значуще уповільнення осифікації груднини у 36,84% плодів білих щурів (паралельний контроль — $2,56 \pm 0,13$; дослід 1 — $2,17 \pm 0,14$, $p < 0,05$). Темпи осифікації інших відділів скелета у плодів білих щурів цієї ж групи, таких як крижові хребці, метакарпальні та метатарзальні кістки, відповідали рівню контрольних величин.

За дії МТБЕ у дозі 50 мг/кг у 35,95% плодів білих щурів відзначено статистично значуще уповільнення осифікації груднини (дослід 2 — $2,1 \pm 0,12$, $p < 0,05$), а також виражену тенденцію до сповільнення темпів окостеніння крижових хребців та метатарзальних кісток пліосни. Не порушувались у плодів білих щурів цієї групи лише темпи осифікації метакарпальних кісток п'ясті.

Рисунок 2

Вплив МТБЕ у дозах 500, 50, 5 та 0,5 мг/кг на процеси осифікації скелета плодів білих щурів



Темпи осифікації груднини, крижових хребців, метакарпальних та метатарзальних кісток у плодів білих щурів дослідних груп 3 та 4 відповідали рівню контрольних величин (рис. 2).

Таким чином, на підставі вивчення ембріотоксичної дії МТБЕ при надходженні у шлунок встановлено, що дія МТБЕ у дозі 500 мг/кг (дослід 1) призводила до збільшення загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної загибелі ембріонів білих щурів, не індукувала фенотипових аномалій розвитку, проте збільшувала кількість плодів з внутрішніми гематомами та викликала вади розвитку кісткової системи, а також уповільнення процесів осифікації певних відділів скелета (зокрема груднини).

Дія МТБЕ у дозі 50 мг/кг (дослід 2) призводила до збільшення загальної та доімплантаційної загибелі ембріонів білих щурів, не індукувала фенотипових та вісцеральних аномалій розвитку, проте викликала вади розвитку кісткової системи та уповільнення процесів осифікації скелета (груднини, крижових хребців і метатарзальних кісток).

Дія МТБЕ у дозі 5 мг/кг (дослід 3) призводила до збільшення лише післяімплантаційної загибелі ембріонів білих щурів, не індукувала фенотипових та вісцеральних аномалій розвитку, не уповільнювала процеси осифікації скелета, проте викликала розвиток аномалій ребер та груднини.

Дія меншої дози МТБЕ (0,5 мг/кг) не порушувала ембріональний розвиток білих щурів.

Зазначені зміни, як правило, підпорядковувалися прямій залежності "доза — ефект".

Висновки

1. Дія МТБЕ у діапазоні доз, що вивчалися в експериментальному дослідженні (500, 50, 5 та 0,5 мг/кг), призводила до збільшення загальної, доімплантаційної та післяімплантаційної загибелі зародків білих щурів (ембріолетальний ефект). Зазначені зміни, як правило, підпорядковувалися прямій залежності "доза — ефект".

2. МТБЕ не індукував фенотипових вад розвитку, проте характеризувався іншими проявами тератогенного ефекту (дефекти розвитку внутрішніх органів та кісткової системи). Вісцеральні порушення проявлялися лише за максимального рівня впливу наявністю внутрішніх гематом у 23,53% плодів. Скелет-

ні аномалії розвитку були присутні у плодів білих щурів трьох груп з більшими дозами МТБЕ (500, 50 та 5 мг/кг).

3. МТБЕ у дозах 500 та 50 мг/кг характеризується також проявами ретардаційного ефекту, оскільки порушує стан окостеніння скелета плодів та сповільнює темпи його осифікації (груднини, крижових хребців, плюсни).

4. Отримані результати послужать науковим обґрунтуванням для розробки профілактичних заходів, спрямованих на попередження шкідливого впливу МТБЕ на організм людей, які працюють з цією речовиною чи зазнають її дії у місцях свого проживання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вредные вещества в промышленности. Органические вещества. Справочник /под общ. ред. Э.Н. Левиной и И.Д. Гадаскиной. — Л. : Химия, 1985. — С. 61-62.

2. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны : ГОСТ 12.1.005-88. — М., 1988. — 75 с.

3. Gillner M. Methyl tertiary-butyl ether. — Geneva : WHO, 1998. — 199 p.

4. Методы количественного изучения изменений репродуктивной функции самцов и самок лабораторных животных в результате воздействия химических соединений / И.В. Санюцкий, М.М. Авхименко, В.Н. Фоменко // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. — М. : Медицина, 1970. — С. 245-264.

5. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. — М., 1986. — 24 с.

6. Малашенко А.М. Доминантные летали у инбредных мышей под действием этиленмина / А.М. Малашенко, И.К. Егоров // Генетика. — 1967. — № 3 — С. 59-67.

7. Барилляк И.Р. Анализ механизмов патогенного действия антидиабетических сульфаниламидов на эмбриональное развитие крыс: автореф. дис. — Л., 1967. — 21 с.

8. Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів : метод. рек. — Київ, 2000. — 40 с.

9. Лакин Г.Ф. Биометрия : учебное пособие. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Высшая школа, 1980. — 292 с.

REFERENCES

1. *Levina E.N., Gadaskina I.D. (eds.) Vrednye veshchestva v promyshlennosti. Organicheskie veshchestva. Spravochnik [Harmful Substances in the Industry. Organic Substances. Handbook]. Leningrad : Khimiia ; 1985: 61-62 (in Russian).*

2. *Obshchie sanitarno-gigienicheskie trebovaniia k vozdukhу rabochei zony [General sanitary requirements to the working zone] : GOST 12.1.005-88. Moscow ; 1988 : 75 p. (in Russian).*

3. *Gillner M. Methyl tertiary-butyl ether. Geneva : WHO; 1998 : 199 p.*

4. *Sanotskii I.V., Avkhimenko M.M., Fomenko V.N. Metody kolichestvennogo izucheniia izmenenii reproduktivnoi funktsii samtsov i samok laboratornykh zhivotnykh v rezultate vozdeistviia khimicheskikh soedinenii [Methods for the Quantitative Study of the Reproductive Function Changes of Male and Female Laboratory Animals as a Result of Exposure to the Chemical Compounds]. In : Metody opredeleniia toksichnosti i opasnosti khimicheskikh veshchestv [Methods for Determining the Toxicity and Hazards of Chemicals]. Moscow : Meditsina ; 1970 : 245 — 264 (in Russian).*

5. *Metodicheskie ukazaniia po izucheniiu embriotoksicheskogo deistviia farmakologicheskikh veshchestv i vliianie ikh na reproduktivnuiu funktsiiu [Methodical Instructions for Study of the Embryotoxic Action of Pharmacological Substances and their Impact on Reproductive Function]. Moscow ; 1986 : 24 p. (in Russian).*

6. *Malashenko A.M., Egorov I.K. Genetika. 1967 ; 3 : 59 — 67. (in Russian).*

7. *Bariliak I.R. Analiz mekhanizmov patogennogo deistviia antidiabeticheskikh sulfanilamidov na embrionalnoe razvitie kryс : avto-ref. diss... kand. med. nauk [Mechanisms` Analysis of Antidiabetic Sulfonamides Pathogenic Action on Embryonic Development in Rats: PhD Abstract in Medical Sciences]. Leningrad ; 1967 : 21 p. (in Russian).*

8. *Eksperymentalne vyvchennya embriotoksychnoi dii likarskykh zasobiv : metodychni rekomendatsii [Experimental Study of the Embryotoxic Action of Drugs: Guidelines]. Kyiv ; 2000 : 40 p. (in Russian).*

9. *Lakin G.F. Biometriia : uchebnoe posobie [Biometrics: a Tutorial]. Moscow : Vysshiaia shkola ; 1980 : 292 p. (in Russian).*

Надійшла до редакції 24.09.2014