

### ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПЫЛЬЦЕВЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ У ЖИТЕЛЕЙ г. ДНЕПР

Лацинская С. А., Турицкая Т. Г., Шевченко В. А., Франкенберг А. А.

**Резюме.** Целью работы было изучение спектра веществ пыльцевой группы, которые вызывают респираторную сенсibilизацию среди взрослых и детей на территории г. Днепр состоянием на начало 2019 г. Методом иммуноферментного анализа была исследована сыворотка венозной крови с определением специфического IgE до 7 пыльцевых аллергенов. Применяли наборы для количественного определения аллерген-специфических IgE от «Vitrotest Specific-IgE». Наибольшая распространенность гиперреактивности установлена для пыльцы амброзии высокой (около 90%), далее шли Полынь горькая, Полынь обыкновенная и подсолнечник (свыше 50% исследованных). Доля неадекватно высоких результатов (более 60%) отмечена в сенсibilизации к пыльце полыни горькой и амброзии. Наиболее ожидаемой является наличие особенно сильной связи между пыльцой амброзии и полыни обоих видов ( $r = 0,73-0,93$ ,  $P < 0,05$ ). Высокий уровень корреляций имел место между пыльцой полыни обыкновенной и подсолнечника ( $r = 0,93$ ,  $P < 0,01$ ). Обратная корреляция для аллергии не характерна ни в одном из случаев, и возможными являются лишь их комбинации. Полученные результаты могут быть предпосылкой дальнейшего исследования с привлечением молекулярного метода с целью определения мажорных и минорных белков в случаях большой взаимосвязи с целью определения не только конкретного аллергена как этиологического фактора, но и конкретного сенсibilизирующего протеина, входящего в их состав.

**Ключевые слова:** аллергия, сенсibilизация, аллерген-специфические IgE, пыльцевые аллергены, г. Днепр.

### PECULIARITIES OF SENSITIZATION OF DUST RESPIRATORY ALLERGENS IN RESIDENTS OF DNIPRO

Latsynska S. A., Turitska T. G., Shevchenko V. A., Frankenberg A. A.

**Abstract.** The purpose of the study was studying the spectrum of pollen group substances that cause respiratory sensitization among adults and children in the Dnipro region as of early 2019. Enzyme-linked immunosorbent assay investigated serum venous blood with the determination of specific IgE for up to 7 pollen allergens: Ambrosia absinthium, Artemisia absinthium, Artemisia vulgaris, Atriplex lentiformis, Heliánthus ánnuus, Zea maus, and Plantago lanceolata. Applied kits for the quantification of allergen-specific IgE from “Vitrotest Specific-IgE”. The research of allergen spectrum was conducted for 200 individuals who had clinical allergies of varying severity and who approached the laboratory to specify the etiological causes of their illness. As a result of the analysis of the obtained data was established the distribution of dust allergens of Dnipro by their prevalence. The distribution of hypersensitivity are determined to each specific allergen and their cross-reactivity. The highest prevalence of hyperreactivity was found for the high ragweed pollen (about 90%), followed by Polyn bitter, Polyn common and sunflower (more than 50% studied). A fraction of less than 50% is gradually formed by corn pollen, plantain and lutea. The share of inadequately high results (more than 60%) was noted in sensitization to pollen bitter and ragweed; Polina’s usual pollen is typical in 50% of cases; about a third – to pollen of corn and sunflower; less than 10-15% – pollen of Lutyga and plantain. The most expected is a particularly strong relationship between ragweed pollen and wormwood ( $r = 0,73-0,93$ ,  $P < 0,05$ ). Molecular diagnostics researches at the eponymous level in the representatives of both plants have identified a number of side allergenic proteins and one major, major protein, which is the cause of increased sensitivity of the organism of people prone to this allergy. A high level of correlation occurred between common pollen and sunflower pollen ( $r = 0,93$ ,  $P < 0,01$ ). Sunflower pollen is also characterized by a close correlation with maize ( $r = 0,91$ ,  $P < 0,01$ ). A special case is the extremely high dependence of the pollen of the lute and plantain ( $r = 0,96$ ,  $P < 0,01$ ). It was found that inverse cases of allergy were not characteristic in any of the cases, and only combinations of them were possible. The results may be obtained a prerequisite for further research involving a molecular method to determine major and minor proteins in cases of the highest interrelationships, in order to identify not only a specific allergen as an etiological factor but also a particular sensitizing protein that is part of them.

**Key words:** allergy, sensitization, allergen-specific IgE, pollen allergens, Dnipro.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 17.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-130-135

УДК 591.133.2:616.36-006:615.9:632.95

Лісовська В. С.

### ЕКСПРЕСІЯ ГАММА-ГЛУТАМІЛТРАНСФЕРАЗИ У ГЕПАТОЦИТАХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ГЕНЕРИЧНОГО

### КАРБЕНДАЗИМУ НА МОДЕЛІ ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗУ «НДЕА-ГЕПАТЕКТОМІЯ»

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки

імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України» (м. Київ)

lisovskaviktorii@gmail.com

**Зв’язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Наукове обґрунтування безпечності для здоров’я людини нових технологій, речовин, матеріалів, виробів, об’єктів довкілля, харчових продуктів та продовольчої сировини; розробка відповідних медичних критеріїв і показників (санітарних та епідеміологічних);

санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування», № державної реєстрації 0100U000254.

**Вступ.** Порушення метаболічних процесів у клітинах проявляються у змінах активності ферментів, що можуть слугувати маркерами трансформації клітин. При ідентифікації канцерогенності технічних продук-

тів пестицидів-генериків за допомогою коротко- та середньострокових тестів одним з маркерів пренеопластичних популяцій гепатоцитів є гамма-глутаміл-трансфераза (ГГТ) [1,2]. ГГТ класифікується як раково-ембріональний фермент, посилена експресія якого спостерігається у гепатоцелюлярних карциномах, фетальних гепатобластомах та пренеопластичних гепатоцитах і свідчить про клітинну дедиференціацію та реверсію гепатоцитів до фенотипу плоду [3,4].

Результати низки досліджень впливу фунгіциду карбендазиму (метил 1Н-бензімідазол-2-ілкарбамат (CAS)) на біомоделях (миші, щурі, собаки, кози) вказують на його гепатотоксичність; карбендазим спричиняє гістологічні порушення органу, гематологічні і біохімічні зміни [5-7]. Експертами Агенції з охорони навколишнього середовища США (EPA) карбендазим класифікований (1986 р.) як канцероген групи С (можливий канцероген для людини) [8]. Даний висновок базується на результатах хронічних досліджень оригінального препарату, проведених у 70-80-х роках, згідно з якими у мишей ліній CD-1 та Swiss виявлено збільшення частоти пухлин печінки – аденом і карцином та їх комбінації [9].

Можливі механізми дії, що призводять до індукції пухлин печінки за дії карбендазиму, є дискусійними. Гепатоканцерогенність карбендазиму в умовах хронічного експерименту без прямих доказів генотоксичності, а саме відсутності даних щодо індукції анеуплоїдів в органі-мішені [10], дозволяє припустити промоторні властивості речовини.

Для оцінки промоторної активності гепатоканцерогенів найбільш придатною є модель «НДЕА-гепатектомія» (Ito N et al., 1992), принцип якої полягає в ініціації гепатоцитів N-нітрозодіетиламіном (НДЕА) на тлі часткової гепатектомії з послідовним впливом досліджуваної речовини.

**Мета роботи:** визначити промоторні властивості карбендазиму на гепатоцитах, ініційованих N-нітрозодіетиламіном за експресією гамма-глутамілтрансферази.

**Об'єкт і методи дослідження.** Тестова речовина – генеричний 98% карбендазим китайського виробництва. Експеримент проведено на моделі гепатоканцерогенезу «НДЕА-гепатектомія», запропонованій Ito N et al. [11] на статевозрілих щурах-самцях Wistar масою тіла 200-250 г, отриманих з розплідника ООО «Три-Ю» (м. Київ). Після рандомізації сформовано експериментальні групи: негативний і позитивний контроль (1, 2) та піддослідні групи (3-5), кожна з яких складалася з 10 тварин. Щурів утримували в однакових умовах на стандартному раціоні віварію при температурі  $21 \pm 2^\circ \text{C}$ , відносній вологості повітря 40-60 %.

Всім тваринам, після 14 добової акліматизації, провели одноразову інтраперитонеальну ін'єкцію НДЕА 98 % (Sigma, США) у дозі 200 мг/кг (розведення у 0,9 % розчині NaCl), потім через 3 тижні під загальним наркозом – часткову гепатектомію (видалення 2/3 печінки) за методом Higgins і Anderson (1931). Перед хірургічним втручанням щурам інтраперитонеально вводили кетамін у дозі 40 мг/кг і ксилазин гідрохлорид у дозі 5 мг/кг маси тіла.

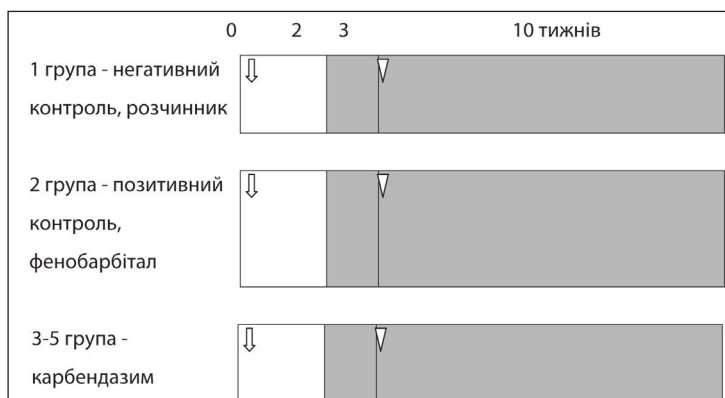
Щури 1-ї групи (негативний контроль) отримували розчинник (вода з ОП-10 (0,05 % розчин)), 2-га група тварин (позитивний контроль) – фенобарбітал натрію 99 % (Alkaloida Chemical Company, Угорщина) у дозі 37,5 мг/кг маси тіла, приготований на 1,5 % содовому розчині. Тварини 3, 4 і 5 груп отримували розчинений у воді з додаванням ОП-10 карбендазим у дозах 25, 75 і 300 мг/кг маси тіла, відповідно. Розчини готували щодня (*ex tempore*) та вводили внутрішньошлунково за допомогою атравматичного металевого зонду 5 разів на тиждень упродовж 8 тижнів (з 2-го по 10-й) (рис. 1).

Мінімальну та середню дози карбендазиму обрано відповідно до даних досліджень оригінального продукту [9]; максимальна доза становила 300 мг/кг (1/5 від ЛД50). Корекцію доз проводили кожні 7 днів з урахуванням динаміки маси тіла щурів упродовж терміну експозиції.

Щоденний огляд піддослідних тварин проводили з метою виявлення будь-яких відхилень, пов'язаних з впливом досліджуваної речовини. Оцінювали поведінку, рухливість, апетит, стан слизових оболонок, шкіри та покривів. Через 24 години після останньої експозиції було проведено евтаназію тварин в CO<sub>2</sub> камері.

Всі маніпуляції з тваринами проводили з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються в дослідних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.) і згідно з Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006). Комісія з питань етики медичних і біологічних досліджень Центру (протокол № 6/1 від 02 вересня 2019 року) встановила, що наукові дослідження відповідають етичним вимогам.

Під час некропсії вилучали зразок печінки, з якого готували криостатні зрізи завтовшки 5-10 мкм. Після їх фіксації в охолоджену ацетоні проводили гістохімічну реакцію на ГГТ методом азосполучення [12]. Вимірювання кількості і площі ГГТ-позитивних вузликів проводили на відсканованих зрізах печінки в мм<sup>2</sup> на особину в межах 1 см<sup>2</sup> за допомогою професійного програмно-апаратного забезпечення Epson



**Рисунок 1 - Протокол експерименту.**

**Примітка:**

- ↓ - одноразова інтраперитонеальна ін'єкція НДЕА;
- ▽ - гепатектомія;
- - введення речовин.

**Таблиця – Морфометричні показники гістохімічного дослідження виявлення ГТТ позитивних вузликів гепатоцитів**

Група/доза	Кількість тварин всього/з вузликами	ГТТ позитивні вузлики		
		кількість/см <sup>2</sup>	площа (мм <sup>2</sup> /см <sup>2</sup> )	середня площа/мм <sup>2</sup>
		M±m	M±m	M±m
Негативний контроль	9/1 (11 %)	0,29 ± 0,88	0,04±0,11	0,01±0,04
Позитивний контроль	9/9** (100 %)	24,8** ± 9,59	5,14**±2,22	0,2**±0,08
Карбендазим, 25 мг/кг	10/1 (10 %)	0,86±2,87	0,09±0,29	0,01±0,03
Карбендазим, 75 мг/кг	9/4 (44 %)	4,67*±5,78	0,64±0,84	0,06±0,07
Карбендазим, 300 мг/кг	9/2 (22 %)	2,89±6,01	0,30±0,63	0,02±0,05

**Примітки:** \* p≤0,05 у порівнянні з негативним контролем за t критерієм Стюдента; \*\* p≤0,05 у порівнянні з негативним контролем за t критерієм Стюдента і U критерієм Манна-Уїтні.

Perfection Scan V750 Pro та графічних зображень Adobe Photoshop CS6.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували параметричні та непараметричні методи. Отримані показники порівнювали за допомогою t-критерію Стюдента та U-критерію Манна-Уїтні. Різницю вважали достовірною при p≤0,05. Розрахунки проводили з використанням пакету комп'ютерних програм Excel 2010.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Карбендазим у дозах 25, 75 і 300 мг/кг при надходженні в організм піддослідних тварин не проявив токсичної дії за клінічними ознаками. Зменшення маси тіла тварин (p≥0,05) спостерігали з 8-го по 10-й тиждень експерименту на 2-4 % лише у групі позитивного контролю. В інших піддослідних групах маса тіла щурів не змінювалася. Загибелі тварин, викликані введенням речовини, не виявлено. Смертність була пов'язана з оперативним втручанням.

Під час патологоанатомічного розтину тварин, які отримували карбендазим, не виявлено макроскопічних змін у внутрішніх органах і тканинах у порівнянні з негативним контролем. Кількісні показники промоторного ефекту карбендазиму в умовах проведеного експерименту наведені в **таблиці**.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що за кількістю тварин, у печінці яких виявлено ГТТ позитивні вузлики між групами (за винятком позитивного контролю), достовірної різниці відсутня.

Статистично достовірне збільшення середньої кількості вузликів у порівнянні з негативним контролем встановлено у щурів, які отримували карбендазим у дозі 75 мг/кг: 4,67 проти 0,29 мм<sup>2</sup>/см<sup>2</sup> у контролі. В інших піддослідних групах, як у мінімальній, так і в максимальній дозі, дані показники не відрізнялися від контрольних.

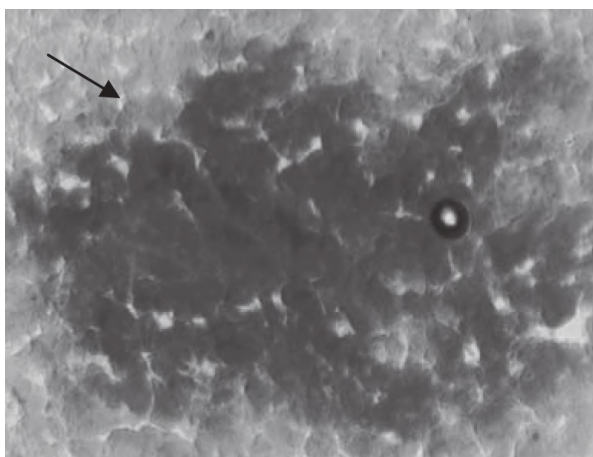
Фенобарбітал, що використовувався в якості класичного промотора у позитивному контролі, спричиняв достовірне збільшення загальної кількості, площі і середнього розміру ГТТ позитивних вузликів, що свідчить про високу чутливість моделі (**табл., рис. 2**).

Проліферація і селекція клонів трансформованих клітин печінки призводить до утворення пре-неопластичних вузликів. Кількість і розміри вузликів, характеризують передпухлинний стан і є основними

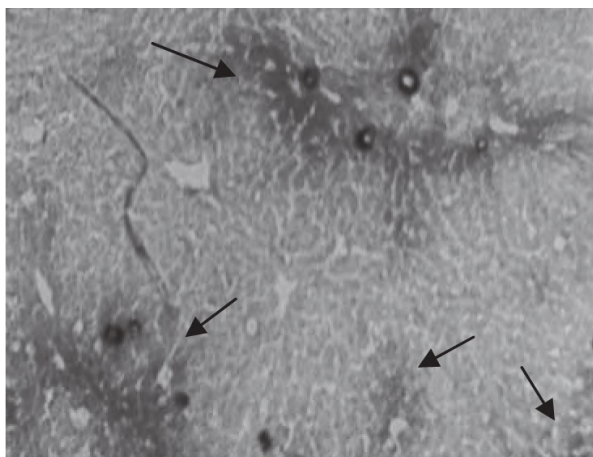
критеріями промоторної активності досліджуваної речовини [11].

У представленому експерименті за дії фенобарбіталу кількість ГТТ вузликів була достовірно збільшеною у порівнянні з негативним контролем. У тварин, які отримували карбендазим у дозі 25 мг/кг маси тіла, достовірної різниці не виявлено. У щурів у дозі 75 мг/кг даний показник був достовірно збільшеним за критерієм Стюдента (**табл.**) і не мав статистично значимої різниці за критерієм Манна-Уїтні. У дозі 300 мг/кг у порівнянні з негативним контролем достовірної різниці не відзначено.

Другим кількісним показником ефекту є площа вузликів, яка вказує на здатність чинника підсилювати ефект. У проведеному експерименті площа вузликів у печінці щурів із групи позитивного контролю була достовірно збільшена порівняно з цим показником у тварин негативного контролю. У щурів, які отримували карбендазим у дозах 25 і 300 мг/кг, достовірної різниці не виявлено. У дозі 75 мг/кг відмічена тенденція до збільшення площі ГТТ позитивних вузликів: 0,64 проти 0,04 на см<sup>2</sup> у негативному контролі (p=0,06) (**табл., рис. 3**). На **рисунку 4** показано



**Рисунок 2 – ГТТ позитивні вузлики в тканині печінки за дії фенобарбіталу, доза 37,5 мг/кг. Гістохімічна реакція, метод азосполучення. x400.**



**Рисунок 3 – ГТТ позитивні вузлики в тканині печінки за дії карбендазиму, доза 75 мг/кг. Гістохімічна реакція, метод азосполучення. x200.**

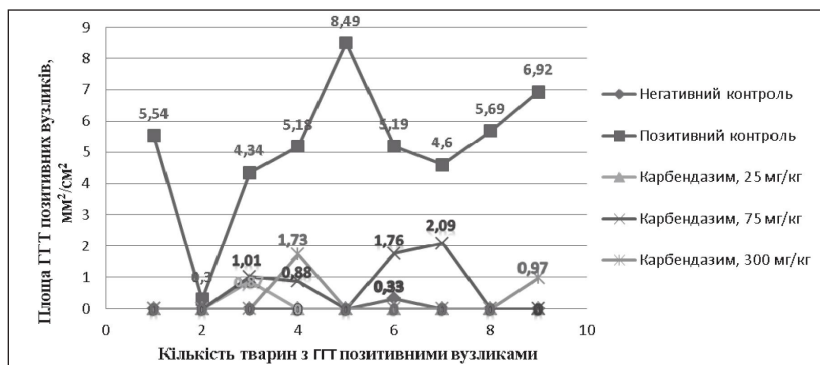


кількість тварин з ГТТ позитивними вузликами у печінці та їх площа за дії карбендазіму.

Інтегральним показником проліферації трансформованих гепатоцитів є «середня площа ГТТ позитивних вузликів». Із наведених у таблиці даних видно, що у печінці щурів, які отримували фенобарбітал, середня площа вузлика була достовірно збільшеною. У тварин, які отримували карбендазім у дозах 25, 75 і 300 мг/кг, цей показник достовірно не відрізнявся від групи негативного контролю як за критерієм Стьюдента, так і за критерієм Манна-Уїтні ( $p \geq 0,05$ ).

Отже, в умовах проведеного експерименту, карбендазім не проявив властивостей, характерних для класичних промоторів, оскільки не виявлено залежності ефекту від дози препарату. Достовірні зміни одного з показників (кількість вузликів), як свідчення слабкого промоторного ефекту, відмічені лише при дії середньої із вивчених нами дози речовини, 75 мг/кг маси тіла. За впливу карбендазіму в максимальній дозі (300 мг/кг) достовірної різниці з негативним контролем не виявлено за жодним з показників.

Відомо, що окремі гіперпластичні вузлики прогресують і дають початок неоплазіям, інші регресують. На думку деяких авторів, регресія гіперпластичних вузликів спостерігається переважно тоді, коли в печінці мають місце некротичні зміни [11]. Не виключено, що некроз гепатоцитів відбувався і при дії карбендазіму в дозі 300 мг/кг. На користь такого припущення свідчать як результат наших досліджень щодо



**Рисунок 4 – Кількість тварин з ГТТ позитивними вузликами у печінці та їх площа.**

цитотоксичності карбендазіму, так і дані літератури [13-15].

### Висновки

1. Відсутність збільшення кількості і площі ГТТ позитивних вузликів у печінці тварин при дії мінімальної та максимальної доз (25 і 300 мг/кг) і збільшення кількості вузликів у тварин, які отримували карбендазім у середній дозі (75 мг/кг).

2. Відсутність залежності ефекту від дози є особливою промоторної дії карбендазіму, що може бути охарактеризований як парадоксальний.

3. Карбендазім проявляє слабкий промоторний ефект на гепатоканцерогенез.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати висвітлюють один з аспектів механізму канцерогенної дії карбендазіму, що потребує подальших спеціальних досліджень.

**Подяка.** Автор висловлює щире вдячність за допомогу в проведенні експерименту і надання консультацій Недопитанській Н.М., Решавській О.В., Курділь Н.В., Баглю Є.А.

### Література

1. Bagley EA, Nedopytanskaya NN, Reshavskaya EV, Lisovskaya VS. Identifikatsia kantserogennosti tehniceskikh produktov pestetsydogenykov s pomostchuy kratko- i crednesrotchnyh testov. Suchasni problemy toxicologii. 2014;3-4(66-67):32-7. [in Russian].
2. Lisovska VS, Nedopytanska NN, Reshavska OV. Dobir gistohimichnyh markeriv peredpuhlynyh poshkodzen pechinky bilyh neliniynyh schuriv. Sovremennye problemy toxicologii. 2000;5:3-8. [in Ukrainian].
3. Hanigan MH. Gamma-Glutamyl Transpeptidase: Redox Regulation and Drug Resistance. Adv Cancer Res. 2014;122:103-41. DOI: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7
4. Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2010 Jan 28;16(4):418-24. DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.418
5. Mirzaei A, Sepehri S, Sadeghi H, Alamdari A. Protecting impact of Jaft against carbendazim induced biochemical changes in male Wistar rats. Journal of Medicine and Life. 2015;8(3):96-100.
6. Daundkar PS, Rampal S. Evaluation of ameliorative potential of selenium on carbendazim induced oxidative stress in male goats. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2014;38(3):711-9.
7. Jin Y, Zeng Z, Wu Y. Oral Exposure of Mice to Carbendazim Induces Hepatic Lipid Metabolism Disorder and Gut Microbiota Dysbiosis. Toxicological Sciences. 2015 Sep;147(1):116-26. DOI: 10.1093/toxsci/kfv115
8. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. Office of Pesticide Programs. US Environmental Protection Agency [Internet]. USA; 2018 [cited 2019 Dec 10]. Available from: [http://npic.orst.edu/chemicals\\_evaluated.pdf](http://npic.orst.edu/chemicals_evaluated.pdf)
9. IPSC INCHEM Report: 892. Carbendazim. Edited by: M. Watson. Pesticides Safety Directorate, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food [Internet]. United Kingdom: M. Watson; [cited 2019 Dec. 15]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/imprmono/v95spr04.htm>
10. Nancy E McCarroil, Alberto Protzel, Yiannakis Ioannou, Frank H Stack, Marcus A Jackson, Michael D Waters, et al. A survey of EPA/OPP and open literature on selected pesticide chemicals III. Mutagenicity and carcinogenicity of benomyl and carbendazim. Mutation Research. 2002;512:1-35.
11. Ito N, Shirai T, Hasegawa R. Medium-term bioassays for carcinogens. Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification. IARC Scientific Publication. Lyon. 1992;116:353-88.
12. Loida Z, Gassray R, Shibley T. Gistohimia fermentov. Laboratornye metody. M.: Mir; 1982. 301 s. [in Russian].
13. Lisovska VS, Zhminko PG, Shuliak VG. Otsinka tolichnogo vplyvu carbendazymu na systemu krovi schuriv za umov gostroi peroralnoi intoksykatsii. Visnyk problem biologii i medytsyny. 2018;2(144):117-22. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-117-122 [in Ukrainian].
14. Laryea D, Gullbo J, Isaksson A, Larsson R, Nygren P. Characterization of the cytotoxic properties of the benzimidazole fungicides, benomyl and carbendazim, in human tumour cell lines and primary cultures of patient tumour cells. Anticancer Drugs. 2010 Jan;21(1):33-42.
15. Wei KL, Chen FY, Lin CY, Gao GL, Kao WY, Yeh CH, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor reduces carbendazim-induced cell death. Toxicol Appl Pharmacol. 2016 Sep 1;306:86-97. DOI: 10.1016/j.taap.2016.06.004

### ЕКСПРЕСІЯ ГАММА-ГЛУТАМІЛТРАНСФЕРАЗИ У ГЕПАТОЦИТАХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ГЕНЕРИЧНОГО КАРБЕНДАЗИМУ НА МОДЕЛІ ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗУ «НДЕА-ГЕПАТЕКТОМІЯ»

Лісовська В. С.

**Резюме.** Досліджені промоторні властивості карбендазиму на гепатоцитах щурів, ініційованих N-нітрозодіетиламіном за експресією гамма-глутамілтрансферази. Експеримент проведено на моделі гепатоканцерогенезу «НДЕА-гепатектомія» (Ito N., et al., 1992). Карбендазим у дозах 25, 75 і 300 мг/кг вводився внутрішньошлунково впродовж 8 тижнів. Проводилася гістохімічна реакція на гамма-глутамілтрансферазу у тканині печінки – визначалися кількість та площа ГГТ позитивних вузликів.

В результаті дослідження встановлено: 1) відсутність збільшення кількості і площі ГГТ позитивних вузликів у печінці тварин при дії мінімальної та максимальної доз (25 і 300 мг/кг) і збільшення кількості вузликів у тварин, які отримували карбендазим у середній дозі (75 мг/кг); 2) відсутність залежності ефекту від дози є особливістю промоторної дії карбендазиму, що може бути охарактеризований як «парадоксальний»; 3) карбендазим проявляє слабкий промоторний ефект на гепатоканцерогенез.

**Ключові слова:** карбендазим, гепатоканцерогенез, «НДЕА-гепатектомія», пренеопластичні зміни, гамма-глутамілтрансфераза, печінка, щури.

### ЭКСПРЕССИЯ ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ В ГЕПАТОЦИТАХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЕНЕРИЧЕСКОГО КАРБЕНДАЗИМА НА МОДЕЛИ ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗА «НДЭА-ГЕПАТЭКТОМИЯ»

Лисовская В. С.

**Резюме.** Исследованы промоторные свойства карбендазима на гепатоцитах крыс, инициированных N-нитрозодиэтиламином за экспрессией гамма-глутамилтрансферазы. Эксперимент проведен на модели гепатоканцерогенеза «НДЭА-гепатэктомия» (Ito N, et al., 1992). Карбендазим в дозах 25, 75 и 300 мг/кг вводился внутрижелудочно в течение 8 недель. Проводилась гистохимическая реакция на выявление гамма-глутимилтрансферазы в ткани печени – определялись количество и площадь ГГТ положительных узелков.

В результате исследования установлено: 1) отсутствие увеличения количества и площади ГГТ позитивных узелков в печени животных при действии минимальной и максимальной доз (25 и 300 мг/кг) и увеличение количества узелков у животных, получавших карбендазим в средней дозе (75 мг/кг); 2) отсутствие зависимости эффекта от дозы является особенностью промоторного действия карбендазима, который может быть охарактеризован как «парадоксальный»; 3) карбендазим проявляет слабый промоторный эффект на гепатоканцерогенез.

**Ключевые слова:** карбендазим, гепатоканцерогенез, «НДЭА-гепатектомия», пренеопластические изменения, гамма-глутамилтрансфераза, печень, крысы.

### EXPRESSION OF GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE IN RAT HEPATOCYTES EXPOSED TO GENERIC CARBENDAZIM ON THE MODEL OF «NDEA- HEPATECTOMY»

Lisovska V. S.

**Abstract.** Carbendazim classified (1986 y) as C-group carcinogen (possible human carcinogen) by experts from the United States Environmental Protection Agency (EPA). This conclusion is based on the results of chronic actions of the original drug, which were conducted in the 70's and 80's. According to them, mice of CD-1 and Swiss lines showed an increase trend in the hepatocellular carcinoma and increase trend in the combined hepatocellular tumor (adenomas and/or carcinoma).

Possible mechanisms of action, which lead to the induction of liver tumors by the action of carbendazim, are debatable. Hepatocarcinogenicity of carbodazim in a chronic experiment without the first evidence of genotoxic composition, namely, the absence of data on the induction of aneuploidy in the target organ, suggests the promoter properties of the substance.

**Objective:** identification of carbendazim promoter properties in rat hepatocytes initiated of N-Nitrosodiethylamine by the level expression of gamma-glutamyltransferase.

**The object and methods of research.** A generic Chinese made 98% carbendazim was used in the study. It was conducted on the model «NDEA-hepatectomy» in the mid-term experiment (Ito N, et al., 1992). A total of 50 male rats Wistar 200-250 g weight were used, there were 5 groups: 1 – negative control (vehicle); 2 – positive control (phenobarbital at a dose of 37.5 mg/kg); groups 3, 4 and 5 – carbendazim at doses of 25, 75 and 300 mg/kg. Carbendazim was administered to animals for 8 weeks orally by gavage. General condition and body weight of animals were estimated. After euthanasia and necropsy, a histochemical analysis (azo coupling method) was conducted by GGT activity in liver tissue – the number and area of GGT positive foci were determined.

**Results.** The study did not reveal the toxic effect of carbendazim on the rat organisms – condition of the animals, body weight and macroscopy of the internal organs and tissues of the experimental animals were similar to the negative control.

According to morphometric parameters of GGT positive foci at a dose of 25 mg/kg, the effect appeared to be not reliable. At a dose of 75 mg/kg, increasing of foci number and a tendency to increasing their area were revealed, which indicates on the pre-neoplastic hepatocytes proliferation. At a dose of 300 mg/kg a statistical increasing indices compared with the negative control was not established.

**Conclusions**

1. The number and area of GGT positive foci in the liver of animals did not increase at minimal and maximal doses (25 and 300 mg/kg), at the mid dose (75 mg/kg) the number of foci increased.

2. Characteristic of carbendazime promoter action is absence of dose-effect relation which may indicate a «paradoxical» nature of effect.

3. Carbendazim demonstrates low promoter effect on hepatocarcinogenesis.

**Key words:** Carbendazim, hepatocarcinogenesis, «NDEA-hepatectomy», pre-neoplastic changes, gamma-glutamyltransferase, liver, rats.

*Рецензент – доц. Луценко Р. В.  
Стаття надійшла 19.12.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-135-138

УДК 616.12-008.318.1

*Мальська А. А.*

### **ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ ВРОДЖЕНОЮ ВАДОЮ СЕРЦЯ – АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНОЮ КОМУНІКАЦІЄЮ**

**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)**

**smolska7@yahoo.com**

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття опрацьована в межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Роль алейного поліморфізму генів біотрансформації ксенобіотиків в патогенезі порушень обмінних процесів при екопатології у дітей», № державної реєстрації 0114U001550.

**Вступ.** Вроджені вади серця (ВВС) належать до найпоширеніших вад у структурі всіх вроджених аномалій. Щорічно в світі народжується близько 1,35 мільйона дітей з патологією розвитку серцево-судинної системи [1,2]. За даними Міністерства охорони здоров'я в Україні на обліку перебуває майже 40 тисяч дітей із вродженою серцево-судинною патологією віком до 14 років. Причому, у пологовому будинку вроджені вади серця діагностуються лише в 47 %, а у дітей до одного року – у 93 % випадків. ВВС є частою причиною смерті плодів і дітей першого місяця життя. Атріовентрикулярна комунікація (АВК), згідно різних джерел, зустрічається у 2-6 % випадків серед всіх вроджених вад серця [1,3]. Ця вада характеризується широкою різноманітністю своїх анатомічних форм і, як правило, не має характерних для ВВС ранніх клінічних проявів, що спричинює труднощі для ранньої діагностики, яка в свою чергу є визначальною для вирішення термінів подальшого оперативного втручання [1,4].

Причиною смерті при повній формі АВК є швидкий розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ), яка спричинює незворотні зміни в легенях та унеможлиблює хірургічне лікування даної вади. Показаннями до операції в ранньому дитинстві є серцева недостатність та значне відставання у фізичному розвитку дитини. На сьогоднішній день хворим проводять радикальну корекцію у віці 3-6 місяців. Раніше, при наявності важкої супутньої патології, яка значно погіршувала загальний стан дитини, накладали бандаж на легеневу артерію з метою запобігання розвитку легеневої гіпертензії, а радикальну корекцію проводили вже у старшому віці [5,6].

Операбельними вважаються всі діти з АВК, у яких не розвинулась легенева гіпертензія. Клінічний перебіг цієї вади, терміни виникнення ЛГ і серцево-судинної недостатності, а також імовірний ефект від операції залежать від анатомічної форми вади [2,7]. Без хірургічної корекції до 6 місяців доживає 52 % хворих

з АВК, до 12 місяців – 34 %, до двох років – 12 %, а до 5 років – лише 2 % хворих. Віддалені результати хірургічного лікування є досить обнадійливими. Так, згідно мета-аналізу 15-річна виживаність таких дітей складає від 80 % до 90 % [8,9,10].

З післяопераційних ускладнень найчастіше виникає недостатність лівого атріовентрикулярного клапану. Дисфункція синусового вузла, яка спричинює брадиаритмію та повна АВ блокада, яка вимагає встановлення кардіовертера, тепер зустрічається досить рідко [10,11], так само як і недостатність трикулового клапану у віддаленому післяопераційному періоді, як при неповній так і при повній формах АВК. Однак вона може виникати у випадку наявності легеневої гіпертензії або ж у поєднанні із тетрадою Фалло із дисфункцією правого шлуночка, у зв'язку із персистуючою обструкцією його вихідного тракту чи недостатністю клапану легеневої артерії. У 3.5 % дітей виникає субаортальний стеноз. Також відзначається низький рівень розвитку післяопераційних аритмій. Інколи може виникати тріпотіння передсердь. У літературі залишається недостатньо вивченим питання віддалених післяопераційних ускладнень при різних анатомічних формах АВК, в залежності від поєднання вади із асоційованою та хромосомною патологією [11,12].

**Мета дослідження.** Провести оцінку віддалених результатів хірургічного лікування та частоти післяопераційних ускладнень у дітей із вродженою вагою серця – атріовентрикулярною комунікацією.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проаналізовано результати хірургічного лікування та частоту післяопераційних ускладнень у віддаленому періоді, використовуючи первинні дані медичних карт амбулаторних хворих та медичних карт стаціонарних хворих дітей з АВК, що обстежувалися та знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у КНП ЛОР Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ» за період вересень 1999 – січень 2016 років. Загальний об'єм вибірки становив 65 дітей віком 0-17 років із даною вродженою патологією, яка не поєднувалась із іншими ВВС (без асоційованої патології). Дітей було поділено на дві групи: група А – діти з повною АВК без асоційованої патології (n=50); група В – діти із неповною АВК без асоційованої патології (n=15). Група А ще була підрозділена на підгрупи: А1 – діти із повною формою АВК та синдромом