

УДК 619:615.5

Патерега І. П., к. вет. наук ipater2@gmail.com, **Періг Ж. М.**, к. вет. н.,
Кисців О. С., н. с., **Кабанець А. С.**, ст. лаборант ©
ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів

ІНДУКЦІЯ АБЕРАЦІЙ ХРОМОСОМ ХРОМАТИДНОГО ТИПУ В СОМАТИЧНИХ КЛІТИНАХ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ВЕТЕРИНАРНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Наведені дослідження хромосомних аберацій за хроматидним типом, які виникають внаслідок застосування ветеринарних препаратів у токсичних дозах.

Ключові слова: хромосомні аберації, аберації хроматидного типу, внутрішньохроматидні обміни, міжхроматидні обміни, внутрішньохромосомні міжплечові обміни, міжхромосомні обміни, хроматида - хроматидні обміни, хроматида - ізохроматидні обміни.

Вступ. Протягом останніх 20 років лікарські препарати систематично досліджуються на генотоксичність і є найбільш вивченою групою хімічних сполук у цьому напрямі. В результаті отримана велика кількість суперечливих даних, які часто не дозволяють зробити висновок про їх потенційну небезпеку.

Сучасні уявлення про механізми виникнення та класифікації хромосомних аберацій описані раніше [1, 2]. Виникнення хромосомних аберацій пов'язано з індукцією молекулярних порушень, які призводять до розриву спіралі ДНК. Агенти, які викликають аномалії хромосом, названі кластогенами. До них відносять деякі сучасні ветеринарні лікарські засоби. Хромосомні аберації, які індукуються хімічними агентами поділяються на дві групи: хромосомного та хроматидного типу.

У даній статті ми хочемо звернути увагу на аберації хроматидного типу, які виникають при пошкодженні хромосоми на стадії двох ниток, тобто в фазі S та G₂ [3]. Існує думка, що передумовою виникнення хроматидних аберацій є ауторедуплікація хромосоми в дві хроматиди до виникнення розривів.

Конфігурація аберацій хроматидного типу надзвичайно різноманітна. Як і аберації хромосомного типу, вони поділяються на прості та складні.

Одиночні фрагменти

В основі утворення цих аберацій лежить пошкодження однієї хроматиди. Фрагмент завжди знаходиться поряд з гомологічною ділянкою непошкодженої хроматиди (рис. 1), які потрібно диференціювати від пробілів. Про фрагменти говорять у тому випадку, коли останній зміщений стосовно до ідентичної ділянки другої непошкодженої хроматиди під кутом, по довжині або вбік [4].

За результатами наших досліджень, дані аберації зустрічаються при введенні препарату Інтезол 0,5 % (діюча речовина - метранідазол) білим щурам у дозі 1/2 LD₅₀. Відзначалися як поодинокі фрагменти, так і пробіли в метафазних пластинках клітин кісткового мозку при експозиції 24 години [5].

а. Внутрішньохромосомні внутрішньоплекові обміни

За морфологією внутрішньохромосомні внутрішньоплекові обміни хроматидного типу різноманітні, тому наводимо лише приклади, які найчастіше зустрічаються. Вони можуть виникати внаслідок двох пошкоджень в одній хроматиді, або в обидвох хроматидах, хоча не виключені обміни, які виникають за більшої кількості пошкоджень.



Рис. 1. Одиночні фрагменти (а) та хроматидні пробіли (б)

Внутрішньохроматидні обміни

Можливі декілька варіантів перекомбінації фрагментів пошкодженої хроматиди. Два пошкодження в одному плечі хроматиди призводять до появи дистального та інтерстеціального сегментів. Останній може інвертуватися з подальшим включенням у цю ж хроматиду, що призводить до відновлення останньої. Однак, внаслідок цього порушується розташування ідентичних ділянок сестринських хроматид. Якщо пошкодження знаходяться не дуже близько одне від одного, то одна з хроматид викривлюється на рівні точок обміну у вигляді дуги. Аналогічна ділянка другої хроматиди утворює петлю, щоб ідентичні точки сестринських хроматид співпадали на одному рівні. В результаті такої конфігурації обмін достатньо легко знайти в процесі аналізу (рис. 2). Такі аберації зустрічаються при внутрішньочеревному введенні феноцитину мишам лінії СД-1 у дозах 400, 600 та 800 мг/кг, але тільки при 48 годинній експозиції препарату в двох найвищих дозах. При фіксації клітинного матеріалу через 24 та 72 години після введення препарату значних змін не спостерігали [6].



а

б

Рис. 2. Походження внутрішньохроматидних внутрішньоплекових обмінів (а) і їх конфігурація (б)

В інших випадках розірвані кінці інтерстеціального сегмента можуть з'єднуватися один з одним, утворюючи ацентричне кільце, а дистальний сегмент може з'єднуватися з центричним своїми вільними кінцями. Такі конфігурації зустрічаються при індукції хромосомних аберацій анальгетиками, похідними піразолону. Анальгін, який вводили внутрішньочеревно мишам у дозах 20 та 40 мг/кг, індукував хромосомні аберації даного типу в клітинах кісткового мозку [7, 8].

Міжхроматидні обміни

Їх частіше називають обмінами зі злиттям сестринських хроматид (sister union) (рис. 3). В основі їх утворення лежать ізохроматидні розриви. В кожному випадку практично неможливо встановити механізм їх утворення та й зустрічаються вони надзвичайно рідко. Обміни з сестринським злиттям хроматид бувають повні та неповні. При повному обміні з'єднані між собою як кінці центричного фрагменту, так і дистальних ацентричних фрагментів. При неповному обміні з'єднані не всі елементи пошкодженої хромосоми. З'єднані між собою дистальні ацентричні фрагменти мають характерний вигляд дуги та їх ідентифікація не є складною. Зустрічаються такі аберації при задаванні солей важких металів [9], які застосовуються у ветеринарній практиці як в'язучі засоби. Вони, коагулюючи білок бактеріальних клітин, діють бактеріостатично.

Також кластогенну активність, з утворенням ізохроматидних розривів хромосом, проявляють нітропохідні (фурацилін). Активні форми кисню беруть участь у механізмі генотоксичності даного препарату. Взаємодія нітроаніон - радикалів з киснем призводить до генерації супероксиданіон - радикалу кисню та пероксиду водню, які викликають цитогенетичні пошкодження.

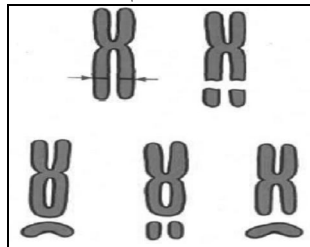


Рис. 3. Обміни зі злиттям сестринських хроматид

Внутрішньохромосомні міжплечові обміни

В результаті розриву в обох плечах з'являються дистальні фрагменти хроматиди з відкритими кінцями, які здатні брати участь в обмінах. За таких умов зустрічаються 2 варіанти перекомбінацій:

а) в обмін між собою вступають вільні кінці центричної ділянки хроматиди, утворюючи своєрідні кільця; дистальні фрагменти теж можуть з'єднуватися (в такому разі утворюється новий фрагмент);

б) в обміні беруть участь дистальні фрагменти з протилежними кінцями центричної ділянки хроматиди.

У більшості випадків перекомбінована хромосома має характерний вигляд "ракетки" (рис. 4).

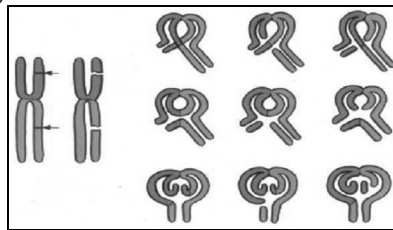


Рис. 4. Конфігурація внутрішньохромосомних міжплечевих хроматидних обмінів

Міжхромосомні обміни

Такі обміни хроматидного типу зустрічаються частіше, ніж інші обміни цієї групи – їх вирізняє більш багатогранна морфологія. Форма цих обмінних структур залежить від числа хромосом в обміні, величини, повноти обмінних ділянок та гомологічності хромосом.

Хроматидо-хроматидні обміни

Найчастіше виявляються обміни між хроматидами двох хромосом. За характером конфігурації обміни між двома хромосомами іншу більш розповсюджену назву “квадрирадіали” (рис. 5). Окремий квадрирадіал можна показати як хроматидо-хроматидний повний/неповний, симетричний/асиметричний міжхромосомний обмін.

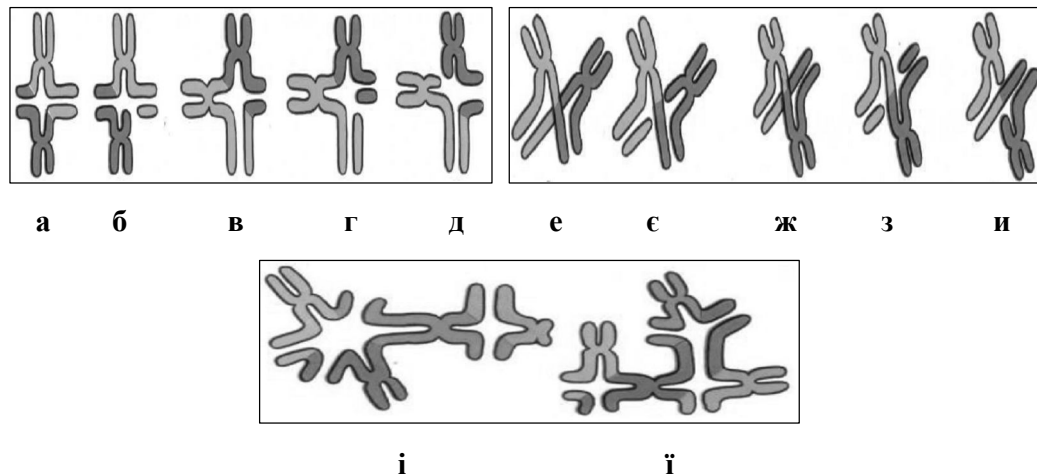


Рис. 5. Міжхромосомні хроматидо – хроматидні обміни. Повні (а, в, е, ж) та неповні (б, г, д, є, ж, з, и), симетричні (а, б, е, є) та асиметричні (в, г, д, ж, з, и). Складні міжхромосомні хроматидні обміни: в обидвох випадках задіяні чотири хромосоми внаслідок п’яти (і) та шести (ї) розривів.

Хроматидо-ізохроматидні обміни

В обмінах цього типу беруть участь дві хромосоми, в одній з яких є хроматидний розрив, у другій – ізохроматидний (рис. 6). Залежно від того, які елементи хромосоми, в якій пройшов ізохроматидний розрив, вступають в обмін вільними кінцями з другою хромосомою, вони поділяються на: симетричні (ацентричні фрагменти беруть участь в обміні) та асиметричні (в обміні бере участь центричний фрагмент). У зв’язку з характерною конфігурацією цього типу аберацій їх називають “трирадіалами”. Такі аберації часто зустрічаються при введенні дезінфектантів та препаратів проти ектопаразитів (бутокс, неоцидол) у високих дозах (1/2; 1/5 LD₅₀) білим щурам, під час досліджень середньосмертельних доз.

Похідні бенздіазепаму (діазепам, нозепам, реланіум, реланамал) проявляють сильну і тривалу транквілізуючу дію та широко застосовуються у ветеринарній медицині. В одних дослідах вони викликають утворення мікроядер та хромосомні аберації (хроматидо-хроматидні та хроматидо-