

West Ching Univ. Med. Sci., 1989, 20, 4, 445. 6. Finch A. J., Riley L. W. Arch. Intern. Med., 1984, 144, 8, 1610. 7. Forbes J. C., Reichle D. W. Pediatr. Infect. Disease J., 1987, 6, 5, 494. 8. Seoane S. A., Romero L. M. et al. Laboratorio (Granada), 1984, 77, 363. 9. Olarte J., Perez G. Pediatr. Infect. Dis., 1983, 2, 18. 10. Skirrow M. B. Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1955, 79, 3, 286.

УДК 613.634+615.9:575.224

Г. Ц. Асланян, Б. Г. Хачатрян, А. В. Аветисян, Г. И. Конобеева

КОМПЛЕКСНАЯ ГЕНЕТИКО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ

Определение мутагенной активности новых соединений, предлагаемых к внедрению в сельское хозяйство, является одним из важных этапов их гигиенического нормирования. Надежная оценка генетической опасности препаратов достигается при использовании комплекса тест-систем, регистрирующих различные категории мутации, не только силу, но и универсальность эффекта, а также роль метаболизма вещества в выявляемом эффекте [1, 2].

Целью настоящей работы явилась комплексная генетико-гигиеническая оценка ряда новых регуляторов роста растений в системе тест-объектов.

Материал и методы

Изученные регуляторы роста растений имеют различную структуру и фитотоксическую активность: тетраил и фторамниол соответственно производные фурана и аналпиа—предназначены для применения в хлопководстве; БКГ-2—производное малеаминовой кислоты—гаметоцид, вызывающий стерильность мужских половых клеток некоторых растений; картолин-2 и оксикарбам—производные карбаминоновой кислоты—предложены как антистрессовые препараты для применения на зерновых.

Мутагенные свойства перечисленных препаратов оценивали по цитогенетической активности в опытах *in vivo* на клетках костного мозга белых крыс (не менее 6 животных в группе) и *in vitro* в культуре лимфоцитов периферической крови человека [6, 7]. На наличие aberrаций от каждого животного исследовали по 100 метафаз, в культуре лимфоцитов—200 метафаз; в желудок животных или в культуру клеток исследуемые регуляторы вводили в дозах 1/5, 1/50 и 1/500 от соответствующих среднесмертельных доз (ЛД₅₀).

Способность веществ индуцировать генные мутации проверяли: а) в тесте Эймса *Salmonella*/микросомы без и с метаболической активацией. Растворы исследуемых препаратов готовили в стерильной дистиллированной воде или диметилсульфоксиде (ДМСО) в стандартных концентрациях—0,1; 1,0; 10; 100; 1000 мкг/чашку (в результатах принято брать за основу те концентрации, при которых получен достоверный эффект, а также 1000 мкг/чашку—независимо от полученного результата); б) методом промежуточного хозяина с использованием линейных мышей-самцов СВА+С 57 Ва/6 весом 20—30 г (по 8 животных на вариант опыта). Эксперименты сопровождали позитивными контролями, индуцирующими мутации у соответствующих штаммов-тестеров (использовали циклофосфан—ЦФ) [4].

Результаты каждой серии экспериментов подвергали статистической обработке по соответствующему методу анализа [3, 4, 5].

Результаты и обсуждение

Изучение цитогенетической активности исследуемых препаратов в клетках костного мозга крыс показало, что тетранил и фтораминол не вызывали увеличения частоты хромосомных aberrаций по сравнению с контрольным уровнем, БКГ-2 и картолин-2 оказывали цитогенетический эффект на уровне $1/5$ ЛД₅₀ (2000 и 800 мг/кг), а оксикарбам—на уровне $1/5$ и $1/50$ ЛД₅₀ (1180 и 118 мг/кг).

В культуре лимфоцитов периферической крови человека фтораминол в дозах 1200 и 120 мг/кг ($1/5$ и $1/50$ ЛД₅₀) индуцировал высокий уровень aberrантных метафаз, а картолин-2 и БКГ-2 только в $1/5$ ЛД₅₀. Препараты тетранил и оксикарбам в опыте *in vitro* ни в одной из изученных доз не проявили цитогенетического действия (табл. 1).

Таблица 1

Частота aberrаций хромосом в клетках костного мозга крыс
и в культуре лимфоцитов периферической крови человека
при действии регуляторов роста растений

| Препарат | Доза мг/кг | Частота метафаз с aberrациями, % | Культура лимфоцитов | |
|------------|---------------|----------------------------------|-----------------------|----------|
| | | костный мозг | % aberrантных метафаз | χ^2 |
| Тетранил | 109,0 | $1,2 \pm 0,3$ | 2,00 | 0,66 |
| | 10,9 | $1,16 \pm 0,4$ | 1,00 | — |
| Фтораминол | 1200,0 | $1,16 \pm 0,44$ | 5,00** | 5,18 |
| | 120,0 | $1,33 \pm 0,46$ | 5,50* | 4,34 |
| | 12,0 | — | 2,50 | 1,26 |
| БКГ-2 | 2000,0 | $3,16 \pm 0,7 *$ | 4,00 | 3,51 |
| | 200,0 | $1,16 \pm 0,44$ | 2,00 | 0,66 |
| Картолин-2 | 800,0 | $3,14 \pm 0,66 *$ | 4,50* | 4,72 |
| | 80,0 | $1,14 \pm 0,41$ | 1,00 | — |
| Контроль | — | $0,86 \pm 0,35$ | 1,00 | — |
| Оксикарбам | 1180,0 | $4,16 \pm 0,181 **$ | 4,50 | 1,86 |
| | 118,0 | $3,16 \pm 0,71 *$ | 3,50 | 0,80 |
| | 11,8 | $1,33 \pm 0,43$ | — | — |
| Контроль | — | $0,86 \pm 0,85$ | 2,00 | — |

Примечание. * $P < 0,05$, ** $P < 0,001$.

Результаты изучения мутагенной активности регуляторов роста растений на индикаторных штаммах ТА 1537, ТА 98, ТА 100 приведены в табл. 2. Показано, что картолин-2 и оксикарбам не вызывали повышения числа колоний ревертантов во всех испытанных дозах по отношению к контролю в вариантах с и без метаболической активации. Тетранил не повышал числа колоний ревертантов у штамма ТА 1537, однако на более чувствительном штамме ТА 98 препарат индуцировал увеличение частоты генных мутаций. Сравнивая результаты в опытах с и без активации, можно предположить, что тетранил подвергается метаболическому превращению и образующиеся метаболиты обладают более узким специфическим действием. Фтораминол

проявил слабую мутагенную активность на всех использованных штаммах лишь в наивысшей дозе—1000 мкг/чашку. Результаты опыта с гаметоцидом БКГ-2 свидетельствуют о том, что он является прямым мутагеном на штамме ТА 100.

Мутагены, использованные нами в качестве позитивных контролей (во всех вариантах), эффективно индуцировали мутации, характерные для данных мутагенов.

Таблица 2

Результаты статистического анализа, полученные при изучении мутагенных свойств регуляторов роста растений на индикаторных бактериях *Salmonella typhimurium* в тесте Эймса

| Вещество | Доза, мкг/ч | Оценка среднего числа ревертантов на чашку в вариантах со штаммами | | | | | |
|----------------------------|----------------|---|-----|------------|------|------------|------|
| | | ТА 1537 | | ТА 98 | | ТА 100 | |
| | | ревертанты | | ревертанты | | ревертанты | |
| | | -S9 | +S9 | -S9 | +S9 | -S9 | +S9 |
| Тетранал | 1,0 | 8 | 8 | 52 | 88* | 69* | 60 |
| | 10,0 | 8 | 7 | 64 | 13* | 70* | 71* |
| | 100,0 | 11 | 8 | 86* | 109* | 49 | 73* |
| | 1000,0 | 9 | 9 | 79* | 110* | 44 | 62 |
| БКГ-2 | 0,1 | 12 | 13 | 93 | 92 | 161* | 164* |
| | 1,0 | 12 | 12 | 95 | 95 | 162* | 162* |
| | 100,0 | 12 | 12 | 93 | 97 | 167 | 171* |
| | 1000,0 | 13 | 14 | 89 | 98 | 169* | 170* |
| Контроль, H ₂ O | — | 4 | 9 | 91 | 91 | 140 | 141 |
| Фтораминол | 1000,0 | 25* | 28* | 61* | 79* | 15* | 15* |
| Контроль, ДМСО | — | 11 | 14 | 44 | 51 | 112 | 113 |
| Картлин-2 | 1000,0 | 12 | 11 | 28 | 24 | 87 | 65 |
| Оксикарбам | 1000,0 | 18 | 19 | 30 | 33 | 98 | 124 |
| ЦФ | 500 | — | — | — | — | — | 410 |
| НАМ | 100 | — | — | — | — | 793 | — |
| ЛДТДП | 100 | 394 | — | 315 | — | 230 | — |

В опытах с промежуточным хозяином изучали мутагенную активность вышеуказанных регуляторов роста растений на индикаторных бактериях *Salmonella typhimurium* ТА 1950 и ТА 1534. Предварительно для каждого препарата определяли бактерицидные свойства. Число выживших бактерий на чашках в опытах не отличалось от контроля и, следовательно, ни один из препаратов не проявил бактерицидных свойств. Обработка полученных результатов в опытах с промежуточным хозяином не выявила различия в числе ревертантов в опытных и контрольных вариантах.

На основании цитогенетического анализа костного мозга крыс гаметоцид БКГ-2 отнесен к сомнительным мутагенам. Он вызывал также достоверное увеличение частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов на уровне 1/5 ЛД₅₀ и генные мутации на штамме *S. typhimurium* ТА 100. Наличие мутагенного эффекта в лимфо-

цитах человека и на индикаторном штамме *S. typhimurium* TA 100 позволили нам перевести БКГ-2 из класса сомнительных мутагенов в III класс потенциально опасных веществ.

Тетранил в опытах *in vivo* в клетках костного мозга крыс и *in vitro* в культуре лимфоцитов крови человека не индуцировал цитогенетических нарушений, а в тесте Эймса препарат проявил мутагенную активность на плазмидных штаммах TA 98 и TA 100 с и без метаболической активации. Это обстоятельство позволило отнести тетранил к сомнительным мутагенам.

Не обнаружен мутагенный эффект фтораминола как при действии его на клетки костного мозга крыс, так и генные мутации в опытах с промежуточным хозяином. Однако он проявил цитогенетическую активность в культуре лимфоцитов человека *in vitro* и способность индуцировать генные мутации в тесте Эймса с и без активации. По-видимому, имеет место ослабление мутагенной активности фтораминола в целостном организме.

Картолин-2 проявил мутагенную активность в клетках костного мозга *in vivo* и на лимфоцитах *in vitro*, а оксикарбам только в клетках костного мозга крыс, оба препарата индуцировали лишь хромосомные aberrации и отнесены к III классу потенциально опасных мутагенных веществ.

Таким образом, применение комплекса тест-объектов в генетико-гигиенических исследованиях регуляторов роста позволяет более точно определить степень опасности препаратов, а также судить о возможности их метаболизма с образованием генетически активных или неактивных продуктов.

НИИГТМУР

Поступила 2/XI 1991 г.

Հ. Յ. Ասլանյան, Բ. Գ. Խաչատրյան, Հ. Վ. Ավետիսյան, Գ. Ի. Կանոբեկա:

ԲՈՒՅՍԵՐԻ ԱՃԻ ՈՐՈՇ ԿԱՐԳԱՎՈՐԻՉՆԵՐԻ ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐ
ԾԱԳՈՒՄՆԱՐԱՆԱԿԱՆ-ՉԻԳԻՆԵՒԿ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ

Հետազոտվել է տարբեր արտադրական կիրառում ու քիմիական կառուցվածք ունեցող բույսերի աճի որոշ կարգավորիչների՝ տետրանիլ, ֆտորամինոլ, ԲԿԳ-2, կարտոլին-2 և օքսիկարբամ պատրաստուկների բջջածաղումնաբանական (ոսկրածուծ *in vivo* և լիմֆոցիտներ *in vitro*) ու գենային (*Salmonella*-միկրոսոմա և միջանկյալ տիրոջ տեստեր) ակտիվությունը: Կիրառված ծագումնաբանական մեթոդների համակարգը հնարավորություն է ընձեռնել ճշտել նյութերի դասակարգումը ըստ վտանգավորության աստիճանի, ինչպես նաև կարծիք կազմել արձանագրված ազդեցության մեջ նրանց փոխանակության արդասիքների դերի մասին:

Complex Genetico-Hygienic Estimation of Some Plants' Growth Regulators

The application of the complex of test-objects in genetico-hygienic investigations of growth regulators enables to determine more thoroughly the degree of toxicity of preparations as well as to judge about possibility of their metabolism with the development of genetically active and nonactive products.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асланян Г. Ц., Арутюнян Р. М., Курицкий А. И. и др. Комплексная генетико-гигиеническая характеристика регуляторов роста растений при их нормировании в объектах окружающей среды. Ереван, 1990. 2. Пилинская М. А. Мутагенное действие пестицидов. Химический мутагенез, т. 9 (сер. общая генетика). М., 1986. 3. Рекомендация по статистической обработке результатов экспериментально-токсикологических исследований (Совет по координации НИР МЗ СССР). М., 1965. 4. Фонштейн Л. М., Калинина Л. М., Полухина Г. И. и др. Тест-система оценки мутагенной активности загрязненной среды (метод. указ.). М., 1975. 5. Dunnet C. W. A. J. Amer. Stat. Assoc., 1955, 272, 1096. 6. Ford C., Wollam D. A. Exp. Cell. Res., 1933, 31, 2. 7. Hugford D. A. Stain Techn., 1965, 40, 333.

УДК 616—089.844

Л. Р. Арутюнян, Г. К. Жамакочян, Л. Н. Мкртчян, Г. А. Чухаджян

ПРИМЕНЕНИЕ САМОКЛЕЮЩЕЙСЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПЛЕНКИ «ДИПЛЕН» ДЛЯ ПЛАСТИКИ ДЕФЕКТОВ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

В нейрохирургической практике широко распространены реконструктивные операции на твердой мозговой оболочке. Необходимость в пластических операциях на твердой мозговой оболочке может возникнуть в остром периоде черепно-мозговой травмы, при травме спинного мозга, при иссечении оболочечно-мозговых рубцов, после удаления опухолей головного и спинного мозга, при ликвореях различной этиологии, при операциях по поводу мозговых грыж.

В доступной литературе описан ряд методик пластики дефектов твердой мозговой оболочки: пластика наружным листком твердой мозговой оболочки по Бурденко-Брюнингу [2]; аутопластика лоскутом широкой фасции бедра [2]; применение консервированной формализированной трупной твердой мозговой оболочки (алло- и ксенотрансплантатов) [1, 2]; аутопластика аутоотрансплантатом из подпапилярной клетчатки, свободным лоскутом или на ножке [2]; применение кожного лоскута с бедра [8]; применение амниона (плодной оболочки) [5]; пластика при помощи викриловой сетки [9]; пластика пластинками из полиэтилена, поливинила, фторопласта, тефлона, лавсана, целофана [2]. Каждая из описанных методик наряду с достоинствами обладает очевидными недостатками, что ограничи-