

УДК 619:615.28:636.4

Стибель В.В., доктор ветеринарних наук, професор**Данко М.М.**, кандидат біологічних наук, доцент**Сварчевський О.А.**, кандидат ветеринарних наук, доцент**Соболта А.Г.**, кандидат ветеринарних наук, асистент[©]*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*

ДЕСТРУКТИВНІ ЗМІНИ У ГЕНОМІ СВИНЕЙ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОНО- (АСКАРОЗ, ТРИХУРОЗ, ЕЗОФАГОСТОМОЗ) ТА АСОЦІАТИВНОЇ НЕМАТОДОЗНОЇ ІНВАЗІЇ

*Зажиттєві виділення нематод *Ascaris suum*, *Trichuris suis* і *Oesophagostomum dentatum*, а також продукти виділення інвазійних яєць і личинок та їх гомогенати мають здатність впливати на геном бактерій та викликати генні мутації як за механізмом "зсуву рамки зчитування", так і за „механізмом пар основ” в штамах *Salmonella thyphimurium* TA 98 і TA 100. Мігруючі личинки аскарисів, трихурисів і езофагостом володіють мутагенною дією на клітини периферичної крові та кісткового мозку білих нелінійних щурів і лімфоцити крові поросят, яка виявляється в збільшенні кількості мікроядровмісних еритроцитів та аберації хромосом. Метаболіти личинок нематод виявляють генотоксичну та цитотоксичну дію на соматичні тканини хазяїна, викликають зростання одноланцюгових розривів лужно-лабільних сайтів ядерної молекули ДНК, апоптичних клітин у кістковому мозку, яке прямопропорційне кількості введеного біологічно-інвазійного матеріалу та характеризується збільшенням на початку експерименту показника „моменту хвоста” і кількості апоптичних клітин та поступовим зменшенням цих показників на завершенні дослідю.*

Ключові слова: *Ascaris suum, Trichuris suis, Oesophagostomum dentatum, свині, щури, миші, метаболіти, мутагенність, тест Еймса, мікроядерний тест, метод „ДНК-комет”.*

Вступ. Мутагенний потенціал вірусів, бактерій і найпростіших є незаперечним наслідком їх близького контакту із ядерним апаратом клітин ссавців та людини і здатністю безпосередньо впливати на нього, виділяючи продукти своєї життєдіяльності. Гельмінти із-за своїх розмірів не можуть контактувати з ядерним апаратом клітин хазяїна. Такою здатністю володіють секреторно-екскреторні продукти їх життєдіяльності, які переносяться кров'ю, лімфою, тканинною рідиною. У клітинах ссавців мутагени здатні викликати безпосереднє пошкодження молекули ДНК (генні мутації), хромосомні перебудови (аберації), рекомбінації і геномні мутації [1, 2].

Цитогенетичні методи є найбільш чутливими щодо встановлення мутагенного впливу чинників довкілля та дозволяють реєструвати зміни на

[©] Стибель В.В., Данко М.М., Сварчевський О.А., Соболта А.Г., 2010

хромосомному і геномному рівнях організації спадкової інформації [3]. Одним із цитогенетичних методів експрес-оцінки генетичної небезпеки ксенобіотиків *in vivo* у ссавців є мікроядерний тест [4]. Останнім часом цей метод отримав широке застосування у гуманній та ветеринарній медицині для визначення мутагенної дії чинників довкілля [5, 6, 7] і рекомендований Міжнародним Агентством щодо захисту навколишнього середовища як високочутливий спосіб виявлення мутагенів і канцерогенів [8].

Мікроядерний тест у соматичних клітинах як скринінг-тест був запропонований у 1973-1976 рр. [9, 10, 11] для вивчення дії кластогенних і анеугенних чинників середовища на клітини кісткового мозку і периферичної крові. Застосування мікроядерного тесту дозволяє диференціювати кластогенні (утворення дрібних мікроядер із фрагментів хромосом) і анеугенні (утворення середніх і великих мікроядер із поодиноких хромосом або груп хромосом) дії чинників довкілля [3].

Облік пошкоджень молекули ДНК, які є наслідком дії генотоксичних чинників середовища у прокариот і еукариот, проводять за допомогою методів оцінки цілісності двонитчатої полімерної структури ДНК, реєстрації модифікованих основ ДНК, обліку позначених основ, що включені у макромолекули при репарації пошкоджень [12].

Найбільш сучасним, перспективним і чутливим методом виявлення первинних пошкоджень молекули ДНК окремих клітин за дії чинників навколишнього середовища вважається гель-електрофорез поодиноких клітин – „Comet assay” або метод „ДНК-комет” [13, 14, 15, 16]. Після лізису і електрофорезу прониклих у агарозний шар еукариотичних клітин пошкоджена ДНК мігрує в електричному полі у напрямку до анода, і таким чином утворює структуру, схожу на комету, в якій виділяється „голова” і „хвіст”. Інтерпретація результатів заснована на гіпотезі, що викликані генотоксичними чинниками пошкодження ДНК ядра складаються з низькомолекулярних ділянок, розривів, репараційно-вирізаних пошкоджень і кислотно-лабільних ділянок ДНК. В результаті лізису звільнені з ядра клітин пошкоджені ділянки ДНК при електрофорезі формують „хвіст комети”, а непошкоджені – „голову комети” [17, 18, 19]. Метод „ДНК-комет” має широкі можливості оцінки пошкоджень, що викликаються генотоксичними чинниками в соматичних клітинах, оскільки може проводитися в гомогенізуючих тканинах шлунка, кишечника, печінки, нирок, легень, селезінки, сечового міхура, кісткового мозку [20, 21, 22, 23].

Аскароз, трихуроз і езофагостомоз є найбільш розповсюдженими гельмінтозними хворобами серед свиней і завдають значних економічних збитків свинарським господарствам. При широкому розповсюдженні їх серед свиней можливі зміни у спадковому апараті соматичних і генеративних клітин за даних паразитарних інвазій залишаються маловивченими на часі і становлять актуальність вирішення цієї проблеми.

Виходячи із вищезазначеного, метою наших досліджень було встановити особливості генотоксичної і цитотоксичної дії метаболітів личинок нематод *Ascaris suum*, *Trichuris suis*, *Oesophagostomum dentatum* на кістковий

мозок і лімфоцити крові, вивчити мутагенність зажиттєвих виділень, гомогенатів, інвазійних яєць та личинок у тесті Еймса, дослідити показники мікроядерного тесту в еритроцитах периферичної крові білих щурів за розвитку експериментального аскарозу, трихурузу та езофагостомозу, визначити вплив моно- та змішаної нематодозної інвазії на геном поросят.

Матеріал і методи. Оцінку мутагенної дії екскреторно-секреторних метаболітів гельмінтів *Ascaris suum*, *Trichuris suis* і *Oesophagostomum dentatum* на сальмонелах і соматичних клітинах неспецифічного хазяїна проводили за тестом Еймса [24] на гомогенатах із нематод, взятих із кишечника свиней.

Оцінку мутагенної дії личинок гельмінтів здійснювали за допомогою метафазного аналізу клітин кісткового мозку щурів. Цей метод рекомендований ВООЗ для проведення тестування на мутагенність хімічних і біологічних речовин. Оцінку мутагенної дії за допомогою метафазного аналізу клітин кісткового мозку лабораторних тварин проводили за методом С.Е. Ford (1956) [25]. Метод базується на реєстрації видимих структурних порушень хромосом у клітинах на стадії метафази. Критерієм цитогенетичної оцінки препарату є наявність спонтанних хромосомних порушень. Зараховуються аберації хроматидного та хромосомного типів.

Каріотип клітин кісткового мозку вивчали на 72 білих щурах-самцях масою тіла 120-140 г. Із них сформували 12 груп, по 6 тварин у кожній. Дослідних тварин 9-и груп заражали, відповідно, в кількості – 5, 10 і 20 інвазійних яєць та личинок *A. suum*, *T. suis* і *Oe. dentatum* на 1 г маси тіла тварини. Щури 3-х груп (інтактні) були контролем. Суміш яєць і личинок у 2% крохмальній суспензії із дослідною концентрацією в об'ємі 0,2 мл вводили тваринам перорально за допомогою металевого зонда. Щурам контрольних груп вводили крохмальну суспензію в аналогічному об'ємі. Визначення змін каріотипу проводили на 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42 та 60-ту добу після зараження. За 2,5 год. до декапітації щурам вводили колхіцин (0,04% розчин) по 0,01 мл на 1 г маси. Тварин декапітували за легкого ефірного наркозу, швидко видаляли стегнові кістки, зрізували епіфізи та за допомогою шприца вимивали нагрітим до температури + 37-39°C – 0,075 М розчином хлористого калію клітини кісткового мозку в центрифужну пробірку, яку поміщали на 35-40 хв. у термостат для гіпотонічної обробки. Після цього суспензію центрифугували при 1000 об./хв. протягом 5 хв. Надосадову рідину обережно відсмоктували, до осаду додавали фіксатор (етиловий спирт і оцтову кислоту в співвідношенні 3:1). Після триразової заміни фіксатора готували препарати хромосом шляхом розкапування суспензії клітин на охолоджені предметні скельця з наступним висушуванням фіксатора над полум'ям спиртівки. Фарбували препарати азур-еозином за Гімза. Мутагенну дію метаболітів визначали за частотою клітин зі структурними порушеннями хромосом у дослідах в порівнянні з контролем [25].

Оцінку мутагенної дії інвазійних яєць і личинок гельмінтів проводили за метафазним аналізом в дослідах на лейкоцитах крові поросят. Для оцінки стану хромосом було використано 78 поросят великої білої породи 2-4- місячного віку, з яких 13 груп (по 6 тварин у кожній). Препарати метафазних хромосом із

лімфоцитів крові свиней готували за загальноприйнятою методикою P.S. Mooghead et al. (1960) [26]. Дослідження хромосом проводили мікроскопом „Jenamed 2” (Carl Zeiss Jena) із $\times 1000$. Від кожної тварини аналізували по 50 зафарбованих метафазних пластинок. Облік аберацій хромосом здійснювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1975) [26, 27].

Виявлення мутагенної дії інвазійних яєць і личинок гельмінтів за мікроядерним тестом проводили за методикою W. Schmid (1976) [5].

Показники мікроядерного тесту визначали на 72 білих щурах і в тих же кількостях інвазії та часу, що і за визначення хромосомних аберацій методом метафазного аналізу клітин кісткового мозку. Для визначення змін в еритроцитах кров, наносили на предметне скельце, змішуючи її з краплею 10% розчину натрію цитрату. Приготовлені мазки, сушили на повітрі, фіксували в метанолі та зафарбовували барвником Гімза. Під мікроскопом (збільшення 90×10) підраховували кількість мікроядерних нормохроматофільних еритроцитів у 1000 клітинах кожного препарату. Мікроядрами в кров'яних клітинах вважали помітні великі утворення з діаметром $1/5-1/20$ величини еритроцита. Результати досліду виражали у проміле.

Для вивчення генотоксичної і цитотоксичної дії інвазійних яєць і личинок гельмінтів за методом „ДНК-комет” використовували 72 мишей-самців. Із них було сформовано 12 груп, по 6 тварин у кожній, за тих же доз зараження та діб дослідження як і за оцінки мутагенної дії інвазійних яєць і личинок гельмінтів за допомогою метафазного аналізу клітин кісткового мозку та за мікроядерним тестом на щурах. Дослідження проведені на клітинах кісткового мозку мишей методом лужного гель-електрофорезу [14, 28].

Статистичну обробку отриманих даних та оцінку вірогідності проводили за параметричним критерієм Фішера-Стьюдента з використанням IBM-сумісного комп'ютера. Кореляційний коефіцієнт визначали за методикою, описаною І.А. Ойвінім [29].

Результати дослідження.

Оцінка мутагенної дії *Ascaris suum*, *Trichuris suis*, *Oesophagostomum dentatum* у тесті Еймса

При вивченні можливої мутагенної дії екскреторно-секреторних продуктів аскарисів, трихурисів, езофагостом та їх інвазійних яєць і личинок на генному рівні як типу заміни пар основ, так і типу зміщення рамки зчитування в тесті на *Salmonella thyphimurium* визначали: мутагенну активність загального гомогенату із аскарисів, трихурисів та езофагостом, мутагенну активність прижиттєвих виділень аскарисів, трихурисів і езофагостом, мутагенну активність гомогенату інвазійних яєць і личинок в тесті Еймса.

За визначення мутагенної активності загального гомогенату аскарисів (табл. 1) дослідження проводились у трьох концентраціях – нативній, кратно зменшеній у 10 і 100 разів. На штаммах ТА-98, так і ТА-100 нативна концентрація індукувала реверсію в 2-4 рази вищу, ніж у контролі. При розведенні гомогенату у 10 разів індукція генних мутацій виявлена лише на штамі ТА-98.

Таблиця 1

Мутагенна активність загального гомогенату аскарисів у тесті Еймса

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _д X _к	Мутагенність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	305	292	374	323,7±1,2	13,3	2
			СРР	19	25	29	24,3±0,9		
			1	114	92	106	104±1,3	4,3	1
			0,1	105	98	123	108,7±1,9	4,4	1
			0,01	34	21	20	25±0,3	1,0	0
	ТА-100	азид Na	1,5 мкг	722	808	756	762±1,8	12	2
			СРР	71	58	63	64±0,8		
			1	156	172	109	145,7±2,2	2,3	1
			0,1	134	117	123	124,7±1,7	1,9	0
			0,01	98	102	82	94±0,9	1,5	0

Примітка: СРР – спонтанний рівень ревертантів

Таблиця 2

Мутагенна активність прижиттєвих виділень аскарисів у тесті Еймса

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _д X _к	Мутагенність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	278	303	252	311±0,3	18,3	2
			СРР	21	16	14	17±0,9		
			1	47	63	41	50,3±1,1	2,9	1
			0,1	35	40	57	44±1,8	2,6	1
			0,01	42	33	38	37,7±2,2	2,2	1
	ТА-100	азид Na	1,5 мкг	722	685	607	668±1,2	11,1	2
			СРР	57	64	59	60±1,3		
			1	112	123	205	146,7±0,7	2,4	1
			0,1	62	84	92	79,3±2,2	1,3	0
			0,01	58	72	71	67±1,4	1,05	0

Примітка: СРР – спонтанний рівень ревертантів

При визначенні мутагенності зажиттєвих виділень аскарисів (табл. 2) індукція реверсій виявлена в трьох концентраціях на штамі ТА-98, а на штамі ТА-100 мутагенність зафіксована лише при нативній концентрації прижиттєвих виділень, при цьому перевищення кількості колоній у дослідках над контролем коливалась у межах 2-3 разів. Це свідчить про те, що біологічні речовини, які виділялися аскарисами, мають здатність впливати на геном бактерій та

спричиняти генні мутації як за механізмом зсуву рамки зчитування, так і за механізмом пар основ.

За визначення мутагенної активності гомогенату інвазійних яєць аскарисів нами виявлено (табл. 3), що у 100 % випадків зразки показали індукцію генних мутацій при нативній концентрації на штаммах ТА-98 і ТА-100. Це свідчить про те, що виділення яєць і їх вміст містять біологічно активні речовини, які здатні спричиняти мутації за типом заміни пар основ при збереженні мутагенності на рівні 1 бала.

Таблиця 3

**Мутагенна активність гомогенату інвазійних яєць
у тесті Еймса**

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _d X _k	Мутагенність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	314	268	288	290±2,2	11,2	2
			СРР	19	28	31	26±2,0		
			1	68	43	57	56±0,7	2,2	1
			0,1	54	29	46	43±1,4	1,7	0
			0,01	40	35	27	34±0,7	1,3	0
	ТА-100	азид Na	1,5 мкг	632	508	613	584,3±2,1	10,6	2
			СРР	49	54	62	55±1,7		
			1	111	123	167	133,7±0,6	2,4	1
			0,1	92	76	84	84±1,3	1,5	0
			0,01	87	97	60	61,3±0,4	1,1	0

Примітка: СРР – спонтанний рівень ревертантів

При визначенні мутагенної активності гомогенату інвазійних яєць трихурисів стабільну реверсію виявлено на обох штаммах, при цьому перевищення кількості колоній в досліді над контролем коливалась в межах одиниць 2,2-3,6 разів (табл. 6).

Отже, виходячи з результатів досліджень у тесті Еймса встановлено, що екскреторно-секреторні виділення аскарисів, а також гомогенати нематод та інвазійних яєць виявляють мутагенну дію і можуть індукувати зворотні генні мутації до гістидин незалежності в штаммах *S.typhimurium* ТА-98 і ТА-100 за типом зміщення рамки зчитування, та типом заміни пар основ.

За визначення мутагенної активності загального гомогенату трихурисів в тесті Еймса виявлена індукція при всіх концентраціях на штамі ТА-98. При нативній і в 10 разів меншій концентрації – на штамі ТА-100. При цьому перевищення колоній *Salmonella thyphimurium* у цих двох штамів було в межах 2,1-3,7 разів. У досліді індукція не перевищувала 10 разів, що за загальноприйнятою шкалою мутагенності оцінюється в 1 бал (табл. 4).

При визначенні мутагенності прижиттєвих виділень трихурисів індукція в більшій мірі проявлялась у штамі ТА-100 (табл. 5). При дослідженні трьох концентрацій перевищення колоній в досліді над контролем, на цьому штамі,

сягала від 4,3 до 5,3 разів. На штамі ТА-98 збільшення колоній встановлено лише при нативній концентрації.

При визначенні мутагенної активності гомогенату інвазійних яєць трихурисів стабільну реверсію виявлено на обох штаммах, при цьому перевищення кількості колоній в дослідах над контролем коливалась в межах одиниць 2,2-3,6 разів (табл. 6).

Таблиця 4

Мутагенна активність загального гомогенату трихурисів у тесті Еймса

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _д X _к	Мутаген-ність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	302	352	407	353,7±1,3	10,3	2
			СРР	24	41	38	34,3±1,2		
			1	107	121	93	107±2,1	3,1	1
			0,1	111	97	85	97,3±1,8	2,8	1
			0,01	53	74	89	72±1,4	2,1	1
			1,5 мкг	803	901	793	835,7±2,3	12,5	2
	ТА-100	азид Na	СРР	63	85	53	67±1,4		
			1	203	353	197	251±2,1	3,7	1
			0,1	115	162	139	138,7±1,9	2,1	1
			0,01	93	112	123	109,3±2,0	1,6	0

Примітка: СРР – спонтанний рівень ревертантів

Таблиця 5

Мутагенна активність прижиттєвих виділень трихурисів у тесті Еймса

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _д X _к	Мутаген-ність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	373	405	292	356,7±0,9	10,5	2
			СРР	29	40	43	34,0±1,1		
			1	82	97	54	77,7±0,8	2,3	1
			0,1	73	61	47	60,3±0,3	1,8	0
			0,01	58	60	35	51±1,7	1,5	0
	ТА-100	азид Na	1,5 мкг	720	803	787	736,7±1,9	11,3	2
			СРР	61	53	81	65±2,3		
			1	372	340	295	335,7±1,5	5,1	1
			0,1	401	262	377	346,7±1,7	5,3	1
			0,01	207	353	266	275,3±2,3	4,3	1

Примітка: СРР – спонтанний рівень ревертантів

Таблиця 6

Мутагенна активність гомогенату інвазійних яєць у тесті Еймса

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _д X _к	Мутаген-ність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	279	353	414	348,7±2,2	13,5	2
			СРР	17	29	31	25,7±1,1		
			1	80	87	76	81±2,3	3,2	1
			0,1	91	77	69	79±1,7	3,1	1
			0,01	62	82	55	66,3±2,1	2,2	1
	ТА-100	азид Na	1,5 мкг	622	727	814	721±1,4	9,1	1
			СРР	79	90	68	79±1,6		
			1	313	262	199	258±1,9	3,2	1
			0,1	289	301	262	284±1,3	3,6	1
			0,01	192	208	137	179±2,1	2,3	1

Примітка: СРР – спонтанний рівень ревертантів

Отже, за вичення мутагенної активності загального гомогенату трихурисів, їх прижиттєвих виділень та гомогенату з інвазійних яєць виявлена значна індукція генних мутацій, яка в більшій мірі стосувалася зсуву рамки зчитування, ніж заміни пар основ.

Таблиця 7

Мутагенна активність загального гомогенату езофагостом у тесті Еймса

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _д X _к	Мутаген-ність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	313	351	292	318,7±1,5	11,3	2
			СРР	21	24	39	28±1,7		
			1	62	59	60	60,3±1,7	2,1	1
			0,1	81	49	53	61,0±1,4	2,2	1
			0,01	47	32	51	43,3±1,9	1,5	0
	ТА-100	азид Na	1,5 мкг	592	602	783	593±2,3	8,8	1
			СРР	68	78	54	66,7±1,6		
			1	309	250	201	253,3±2,0	3,8	1
			0,1	254	317	235	268,7±1,8	4,0	1
			0,01	204	185	153	184±1,4	0,3	0

Примітка: СРР – спонтанний рівень ревертантів

При визначенні мутагенної активності загального гомогенату езофагостом у тесті Еймса виявлена індукція при нативній і в 10 разів меншій

концентрації на штамх ТА-98 і ТА-100. Перевищення колоній *Salmonella thurphimurium* над контролем було в межах 2,2-5,4 разів. У дослідах індукція не перевищувала 10 разів, що за загальноприйнятою шкалою мутагенності оцінюється в 1 бал (табл. 7).

Таблиця 8

Мутагенна активність прижиттєвих виділень езофагостом у тесті Еймса

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _д X _к	Мутагенність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	277	372	243	297,3±1,8	17,2	2
			СРР	13	21	16	16,7±2,1		
			1	52	63	74	63±1,6	3,7	1
			0,1	83	57	61	67±1,3	4,0	1
			0,01	54	49	44	49±1,0	2,9	1
	ТА-100	азид Na	1,5 мкг	494	637	528	553±1,8	8,2	1
			СРР	72	62	69	67,7±2,1		
			1	424	398	408	410±0,8	6,0	1
			0,1	240	310	256	288,7±0,9	4,3	1
			0,01	184	216	154	184,7±1,7	2,7	1

Таблиця 9

Мутагенна активність гомогенату інвазійних личинок езофагостом у тесті Еймса

Зразок	Тест-штам	Позитивний контроль	Розведення	Кількість колоній ревертантів			X	X _д X _к	Мутагенність (бали)
				X ₁	X ₂	X ₃			
Загальний гомогенат аскарисів	ТА-98	дауноміцин	6 мкг	302	312	405	337,7±0,7	14,2	2
			СРР	18	27	24	23±0,3		
			1	42	54	66	54±1,1	2,4	1
			0,1	32	48	52	44±0,9	1,9	0
			0,01	30	22	27	23±1,2	1	0
	ТА-100	азид Na	1,5 мкг	372	423	488	427,7±1,1	6,8	1
			СРР	54	64	68	62±0,9		
			1	305	424	472	403,3±1,4	6,5	1
			0,1	318	402	366	362±1,2	5,8	1
			0,01	242	219	188	216,3±0,8	3,5	1

Примітка: СРР – спонтанний рівень ревертантів

При визначенні мутагенності життєвих виділень езофагостом індукція проявлялась у штамх ТА-98 і ТА-100 (табл. 8). При дослідженні трьох

концентрацій перевищення колоній у досліді над контролем у штаммах сягала від 2,7 до 6,0 разів. Причому, індукція генних мутацій була виявлена на обох штаммах при нативній концентрації, при розведенні у 10 разів і при розведенні в 100 разів.

За визначення мутагенної активності гомогенату інвазійних личинок езофагостом встановлено, що індукція генних мутацій відбувається в основному за механізмом заміни пар основ (табл. 9). Причому перевищення кількості колоній у досліді над контролем коливалась в межах 3,5-6,5 разів. Мутагенність гомогенату інвазійних личинок зафіксована на штамі ТА-100 при всіх концентраціях, а на штамі ТА-98 лише при нативній концентрації.

Отже, за вивчення мутагенної активності загального гомогенату езофагостом, їх зажиттєвих виділень та гомогенату їх інвазійних личинок виявлена вірогідна індукція генних мутацій, яка в більшій мірі стосувалася зсуву рамки зчитування, ніж заміни пар основ.

Показники мікроядерного тесту в еритроцитах периферичної крові білих щурів за експериментального аскарозу, трихуризу, езофагостомозу

Аналіз препаратів із різних серій дослідів показав, що в еритроцитах периферичної крові білих щурів мікроядра виявлялися з різною частотою у неоднакові доби досліді.

При вивченні крові контрольної групи білих щурів, за розвитку аскарозу, встановлено, що протягом 28 діб дослідження, частота утворення еритроцитів із мікроядрами коливалась від $0,7 \pm 0,33$ до $1,0 \pm 0,36$ у 1000 еритроцитах (%) (табл. 10).

Таблиця 10

Кількість еритроцитів із мікроядрами у периферичній крові білих щурів, заражених інвазійними яйцями аскарисів, ‰ (M±m, n=6)

Доби досліді	Групи тварин			
	Контрольна	кількість – 5 яєць/г	кількість – 10 яєць/г	кількість – 20 яєць/г
7	$0,7 \pm 0,33$	$2,5 \pm 0,62^*$	$4,2 \pm 0,48^{***}$	$6,7 \pm 0,85^{***}$
14	$1,0 \pm 0,36$	$3,2 \pm 0,48^{**}$	$5,2 \pm 0,70^{***}$	$7,7 \pm 0,42^{***}$
21	$0,8 \pm 0,40$	$2,2 \pm 0,60$	$3,3 \pm 0,56^{**}$	$4,5 \pm 0,83^{**}$
28	$0,8 \pm 0,31$	$1,8 \pm 0,48$	$2,2 \pm 0,54^*$	$2,4 \pm 0,26^*$

Примітки: * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$;

*** – $p < 0,001$

При зараженні білих щурів у кількості 5 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини на 7-му добу дослідження встановлено, що частота еритроцитів із мікроядрами ($2,5 \pm 0,62$ на 1000 клітин) була у 3,6 разів більша, ніж у контрольній групі ($P < 0,05$). На 14-ту добу експерименту кількість мікроядер в еритроцитах була ($3,2 \pm 0,48$ на 1000 еритроцитів) у 3,2 рази більша ($P < 0,01$), ніж у контролі. До 21-ї доби інвазії кількість мікроядер в еритроцитах

перевищувала у 2,8 разів, порівняно з показником контрольної групи шурів. На 28-му добу інвазії кількість еритроцитів із мікроядрами значно знизилась і становила $1,8 \pm 0,48$ на 1000 еритроцитів.

На рисунку 1 представлені еритроцити периферичної крові білих шурів у нормі.

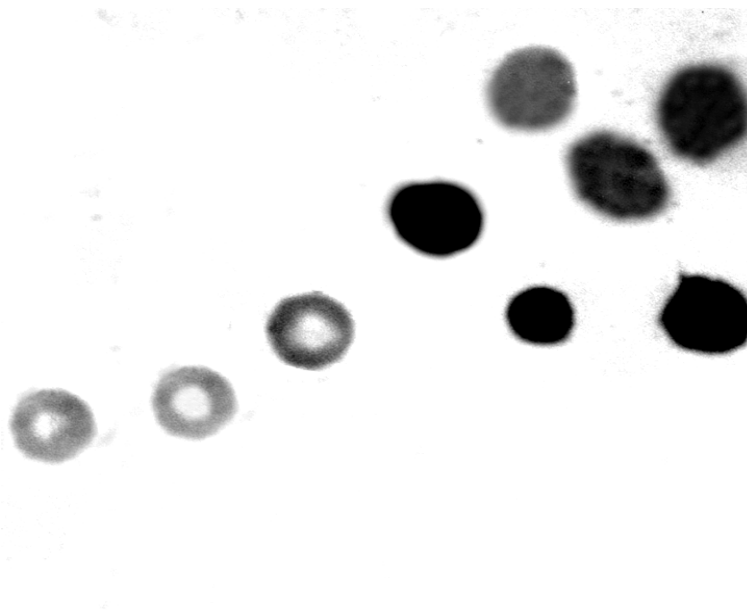


Рис. 1. Еритроцити периферичної крові білих шурів у нормі x1000.

При збільшенні кількості до 10 інвазійних яєць на 1 г маси тіла до 7-ї доби частота еритроцитів із мікроядрами перевищувала контрольний показник у 6 разів ($P < 0,001$). До 14-ї доби у інвазованих тварин кількість еритроцитів із мікроядрами була у 5,2 разів вища, ніж у контролі ($P < 0,001$) і становила $5,2 \pm 0,70$ на 1000 клітин. На 21-шу добу інвазії кількість еритроцитів із мікроядрами було у 4,1 разів вища за відношенням до контролю ($P < 0,01$). До 28-ї доби у інвазованих тварин було у 2,8 раза більше еритроцитів із мікроядрами, ніж у контролі ($P < 0,05$). При підвищенні кількості до 20 інвазійних яєць на 1 г маси тіла до 7-ї доби інвазії частота мікроядерних еритроцитів перевищувала контрольний показник у 9,6 разів ($P < 0,001$). До 14-ї доби у інвазованих шурів кількість еритроцитів із мікроядрами була у 7,7 разів вища, ніж у контролі ($P < 0,001$). Рівень мікроядерних еритроцитів склав у середньому $7,7 \pm 0,42$ ‰. На 21-шу добу інвазії кількість еритроцитів із мікроядрами була у 5,6 разів вища за відношенням до контролю ($P < 0,001$). До 28-ї доби у інвазованих тварин було у 3 рази більше еритроцитів із мікроядрами, ніж у контрольних ($P < 0,05$).

На рисунку 2 наведено маленьке мікроядро у еритроциті периферичної крові білих шурів.



**Рис. 2. Маленьке мікроядро у еритроциті периферичної крові білих щурів
x1000.**

При вивченні крові контрольної групи білих щурів, за розвитку трихуризу, встановлено, що на 10-ту добу кількість еритроцитів з мікроядрами складала $1,5 \pm 0,45\%$. На 20-ту добу кількість еритроцитів із мікроядрами майже не змінилася порівняно з попереднім терміном. На 30-ту добу дослідження еритроцити із мікроядрами склали $2,2 \pm 0,68\%$. До 40-ї доби кількість еритроцитів із мікроядрами становила $2,0 \pm 0,37\%$. На 60-ту добу експерименту, кількість еритроцитів із мікроядрами майже не змінювалася і становила $1,7 \pm 0,66\%$. У інвазованих волосоголовцями білих щурів встановлено збільшення кількості еритроцитів із мікроядрами. При зараженні у кількості 5 яєць на 1 г маси тіла на 10-ту добу від початку експерименту показник у інвазованих тварин не відрізнявся від контролю. До 20-ї доби рівень частоти еритроцитів з мікроядрами дорівнював контрольному. До 30-ї доби кількість еритроцитів із мікроядрами збільшилася до $3,3 \pm 0,78\%$. На 40-ву добу інвазії встановлено підвищення частоти еритроцитів із мікроядрами до $4,5 \pm 0,85\%$ ($P < 0,05$). До 60-ї доби експерименту відбувалося зниження кількості еритроцитів із мікроядрами до $3,0 \pm 0,73\%$ (табл. 11).

При зараженні щурів у кількості 10 яєць на 1 г маси тіла тварин до 10-ї доби інвазії частота виявлення еритроцитів із мікроядрами складала $2,5 \pm 0,43\%$. На 20-ту добу інвазії встановлено вірогідне збільшення кількості еритроцитів з мікроядрами до $3,5 \pm 0,76\%$ ($P < 0,05$). До 30-ї доби досліду відзначалося подальше наростання кількості еритроцитів із мікроядрами до $4,3 \pm 1,50\%$. На 40-ву добу дослідження кількість еритроцитів із мікроядрами піднялася до $6,2 \pm 1,00\%$ ($P < 0,01$). До 60-ї доби кількість еритроцитів із мікроядрами дещо знизилась, проте була у 2,8 раз більша, ніж у контролі ($P < 0,05$). При збільшенні зараження до 20 яєць на 1 г маси тіла у піддослідних тварин на 10-ту добу інвазії встановлено підвищення числа еритроцитів із мікроядрами до

3,5±0,67 ‰ (P<0,05). До 20-ї доби спостереження кількість еритроцитів із мікроядрами перевищувала контрольний показник у 4,5 разів (P<0,001). На 30-ту добу досліду частота виявлення продовжувала наростати і складала 8,5±0,99‰ (P<0,001). На 40-ву добу інвазії кількість еритроцитів із мікроядрами було у 5,1 рази вищою, порівняно до контролю (P<0,005). Подальше вивчення показників за часом дослідження не було можливим внаслідок значної смертності інвазованих тварин (табл. 11).

Таблиця 11

Кількість еритроцитів із мікроядрами у периферичній крові білих щурів, заражених інвазійними яйцями трихурисів, ‰ (M±m, n=6)

Доби дослід	Групи тварин			
	Контрольна	кількість – 5 яєць/г	кількість – 10 яєць/г	кількість – 20 яєць/г
10	1,5±0,45	1,5±0,43	2,5±0,43	3,5±0,67*
20	1,7±0,56	1,8±0,40	3,5±0,76*	7,7±0,76***
30	2,2±0,68	3,3±0,78	4,3±1,50**	8,5±0,99***
40	2,0±0,37	4,5±0,85*	6,2±1,0**	10,2±3,03*
60	1,7±0,66	3,0±0,73	4,7±0,88*	-

Примітки: * – p<0,05;

** – p<0,01;

*** – p<0,001

На рисунку 3 наведено середнє мікроядро у еритроциті периферичної крові білих щурів.

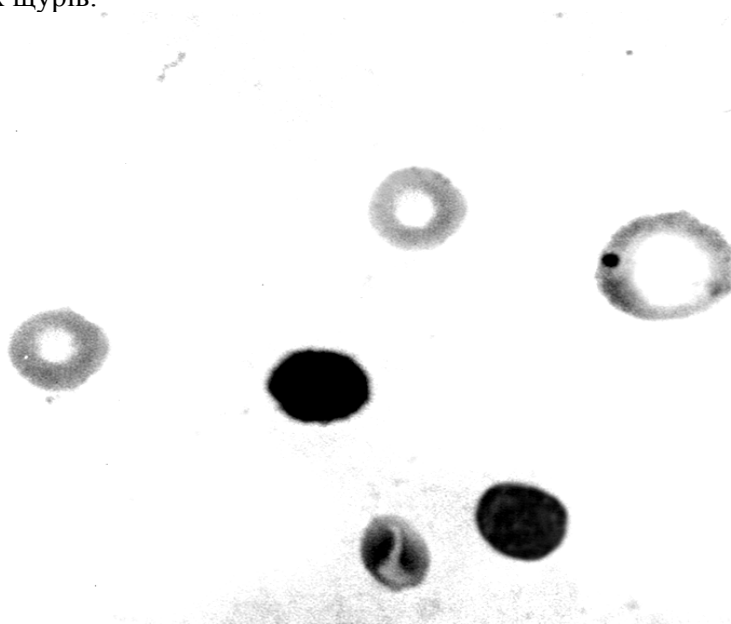


Рис. 3. Середнє мікроядро у еритроциті периферичної крові білих щурів x1000.

Вивчення периферичної крові контрольної групи білих щурів, за розвитку езофагостомозу, показало, що кількість еритроцитів із мікроядрами коливалась від $1,0 \pm 0,52$ до $1,3 \pm 0,62$ у 1000 еритроцитах крові тварин протягом 42-х діб дослідження. При зараженні у кількості 5 інвазійних личинок езофагостомом на 1 г маси тіла тварин на 7-му добу дослідження частота еритроцитів із мікроядрами незначно відрізнялась від контрольної групи і становила ($1,3 \pm 0,42$ на 1000 еритроцитів). На 14-ту добу кількість еритроцитів з мікроядрами становила $2,0 \pm 0,58\%$. До 21-ї доби інвазії кількість мікроядер в еритроцитах вірогідно перевищувала у 2,5 рази цей показник у контрольній групі ($P < 0,05$). До 42-ї доби кількість еритроцитів з мікроядрами становила $2,2 \pm 0,83\%$, що вірогідно не відрізнялося від контрольної групи щурів (табл. 12).

Таблиця 12

Кількість еритроцитів із мікроядрами у периферичній крові білих щурів, заражених інвазійними личинками езофагостом, $\%$ ($M \pm m, n=6$)

Доби досліджу	Групи тварин			
	Контрольна	кількість – 5 личинок/г	кількість – 10 личинок/г	кількість – 20 личинок/г
7	$1,2 \pm 0,48$	$1,3 \pm 0,42$	$2,7 \pm 0,76$	$3,8 \pm 0,65^*$
14	$1,3 \pm 0,49$	$2,0 \pm 0,58$	$3,8 \pm 0,85^*$	$5,7 \pm 0,56^{***}$
21	$1,3 \pm 0,62$	$3,2 \pm 0,60^*$	$5,2 \pm 0,79^{**}$	$7,3 \pm 0,73^{***}$
42	$1,0 \pm 0,52$	$2,2 \pm 0,83$	$4,3 \pm 0,71^{**}$	$5,3 \pm 0,95^{**}$

Примітки: * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$;

*** – $p < 0,001$

При підвищенні дози до кількості 10 інвазійних личинок на 1 г маси тіла до 7-ї доби інвазії частота еритроцитів із мікроядрами перевищувала у 2,3 рази показників контрольної групи щурів. До 14-ї доби у інвазованих тварин кількість еритроцитів із мікроядрами була в 2,9 рази вища ніж у контролі ($P < 0,05$). Кількість еритроцитів із мікроядрами становила у середньому $3,8 \pm 0,85\%$. На 21-шу добу інвазії кількість еритроцитів із мікроядрами була в 4,0 рази вища, порівняно до контролю ($P < 0,01$). До 42-ї доби у інвазованих тварин рівень еритроцитів із мікроядрами дещо знизився і становив $4,3 \pm 0,71$ на 1000 еритроцитів ($P < 0,01$). При збільшенні зараження до 20 інвазійних личинок на 1 г маси тіла до 7-ї доби інвазії кількість еритроцитів з мікроядрами перевищувала контроль у 3,2 рази ($P < 0,05$). До 14-ї доби у інвазованих тварин кількість еритроцитів з мікроядрами була у 4,3 рази вища, ніж у контролі ($P < 0,001$). На 21-шу добу інвазії кількість еритроцитів із мікроядрами було в 5,6 разів вища по відношенню до контролю ($P < 0,001$).

До 42-ї доби в еритроцитах білих щурів кількість еритроцитів із мікроядрами дещо знизилася і становила $5,3 \pm 0,95\%$ ($P < 0,01$).

На рисунку 4 наведено маленьке і середнє мікроядро у еритроцитах периферичної крові білих щурів.

Узагальнюючи результати досліджень робимо висновок, що мікроядра, виявлені в еритроцитах крові білих щурів, спостерігалися упродовж всього дослідю. Однак, найбільша їх кількість встановлена на 7-му і 14-ту добу дослідю – за аскарозу, на 20-ту, 30-ту і 40-ву добу – за трихуроу та на 14-ту, 21-шу і 42-гу добу дослідю – за езофагостомозу за різних інвазійних доз. Найвища їх частота виявлена при максимальній кількості інвазування, тобто 20 яєць і личинок на 1 г маси тіла.

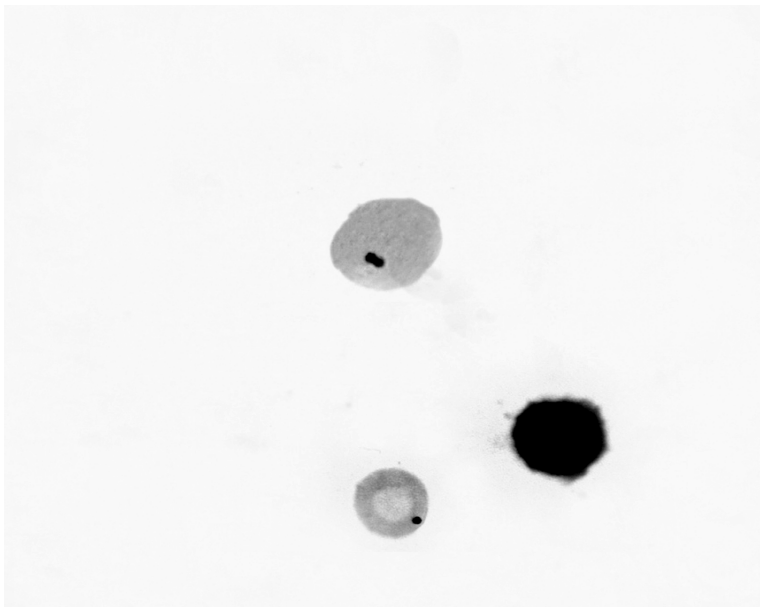


Рис. 4. Маленьке і середнє мікроядро у еритроцитах периферичної крові білих щурів x1000.

Вплив інвазії *Ascaris suum*, *Trichuris suis*, *Oesophagostomum dentatum* на геном білих щурів

Каріотип щурів представлений диплоїдним набором хромосом, який дорівнює 42 хромосомам. У хромосомному наборі наявні 12 пар субтелоцентричних-ахроцентричних аутом і 8 пар субметацентричних. Статеві хромосоми: X-хромосома – ахроцентрик середніх розмірів, Y-хромосома – дрібний ахроцентрик. При дослідженні хромосомного апарату білих нелінійних щурів, заражених інвазійними яйцями аскарисів встановлені хромосомні аберації (ендоредупліканти, дицентрики, центричні кільця), з анеуплоїдних порушень – переважало явище гіпоплоїдії.

У контрольній групі тварин, за розвитку аскарозу, яким вводився 2% крохмальний розчин, відсоток гіпоплоїдних клітин коливався від $1,7 \pm 0,43$ до $2,2 \pm 0,29$. Кількість гіперплоїдних клітин знаходилась у межах від $0,5 \pm 0,22$ до $0,8 \pm 0,31$ %. Частота абераційних клітин варіювала від $0,6 \pm 0,22$ до $0,8 \pm 0,41$ %.

При вивченні каріотипу соматичних клітин кісткового мозку нелінійних білих щурів на 7-му добу інвазії за кількості зараження 5 інвазійних яєць на 1 г

маси тіла тварин частота гіперплоїдних і аберантних клітин у 2,8 ($P<0,05$) і 4,4 ($P<0,01$) рази перевищувала, відповідно, контрольні показники. Кількість гіпоплоїдних клітин була у 2,9 рази вища контрольного рівня ($P<0,01$). На 14-ту добу інвазії всі показники знизились і за цих умов відсоток гіпоплоїдних клітин був у 2,2 рази вищий від показників контрольної групи ($P<0,01$). Рівні гіперплоїдних у 2,5 і аберантних клітин у 4,0 рази вірогідно були вищими, ніж у контрольній групі. До 21-ї доби експерименту відсоток гіперплоїдних клітин не відрізнявся від показника у контрольній групі. Кількість аберантних клітин перевищувала у 3,2 ($P<0,05$) і гіпоплоїдних у 2,4 рази ці величини у контрольних тварин ($P<0,001$). На 28-му добу рівень гіпоплоїдних і аберантних клітин був у 2,5 і 2,0 рази, відповідно, вищим від контрольних показників. Кількість гіперплоїдних клітин у заражених тварин вірогідно не відрізнялася від контрольного рівня (табл. 13).

Таблиця 13

**Відсоток гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин у кістковому мозку білих щурів, заражених інвазійними яйцями аскарисів, %
($M\pm m$, $n=6$)**

Доби досліджу	Групи тварин заражених інвазійними яйцями	Відсоток аберацій хромосом		
		Гіпоплоїд-них клітин	Гіперплоїд-них клітин	Аберантних клітин
7	5 я./г	5,3±0,85**	2,2±0,31*	3,5±0,44**
	10 я./г	6,0±0,37***	2,6±0,32**	5,5±0,31***
	20 я./г	6,5±0,31***	3,7±0,50**	6,8±0,49***
	Контрольна	1,8±0,23	0,8±0,31	0,8±0,31
14	5 я./г	4,8±0,43**	1,5±0,44	2,8±0,24***
	10 я./г	5,8±0,41***	1,8±0,31*	4,0±0,58***
	20 я./г	7,5±0,31***	2,5±0,22**	7,3±0,34***
	Контрольна	2,2±0,29	0,6±0,22	0,7±0,26
21	5 я./г	4,7±0,32***	0,5±0,35	1,9±0,43*
	10 я./г	5,1±0,47***	1,0±0,32	2,8±0,41***
	20 я./г	6,2±0,33***	1,5±0,37*	3,5±0,23***
	Контрольна	2,0±0,26	0,5±0,23	0,6±0,22
28	5 я./г	4,2±0,31***	0,6±0,30	1,7±0,43
	10 я./г	4,3±0,48**	0,6±0,30	2,3±0,22**
	20 я./г	4,8±0,31***	0,7±0,21	2,7±0,34**
	Контрольна	1,7±0,43	0,5±0,22	0,8±0,41

Примітки: * – $p<0,05$;

** – $p<0,01$;

*** – $p<0,001$

За кількості зараження 10 інвазійних яєць на 1 г маси тіла тварин до 7-ї доби експерименту показники гіперплоїдних у 3,3 ($P<0,01$), гіпоплоїдних – у 3,3 і аберантних клітин – у 6,9 разів вірогідно перевищували контрольні величини ($P<0,001$). На 14-ту добу інвазії всі показники не значно знизились, за цих умов відсоток гіперплоїдних клітин був у 3 рази вищим показників від контрольної

групи ($P<0,05$). Рівень гіпоплоїдних у 2,6 і аберантних клітин – у 5,7 рази вірогідно був вищим, ніж у контрольній групі щурів ($P<0,001$). До 21-ї доби експерименту відсоток гіперплоїдних клітин незначно відрізнявся від показника у контрольній групі. Кількість аберантних клітин перевищувала у 4,7 і гіпоплоїдних – у 2,6 рази ці величини у контрольних тварин ($P<0,001$). На 28-му добу рівень гіпоплоїдних і аберантних клітин був вище у 2,5 і 2,9 рази, відповідно, від контрольних показників ($P<0,01$). Кількість гіперплоїдних клітин у заражених тварин вірогідно не відрізнялася від контрольного рівня. За кількості зараження 20 інвазійних яєць на 1 г маси тіла білих щурів до 7-ї доби експерименту показники гіпоплоїдних у 3,6 ($P<0,001$), гіперплоїдних у 4,6 ($P<0,01$) і аберантних клітин – у 8,5 рази вірогідно перевищували контрольні величини ($P<0,001$). До 14-ї доби експерименту кількість гіпоплоїдних клітин складала $7,5\pm 0,31\%$, гіперплоїдних – $2,5\pm 0,22\%$, аберантних клітин – $7,3\pm 0,34\%$, що у 3,4 ($P<0,001$), 4,2 і 10,4 ($P<0,001$) рази, відповідно, перевищувала контрольні величини. На 21-шу добу експерименту рівень гіпоплоїдних клітин у 3,1 і аберантних клітин у 5,8 рази був вищим, ніж у контрольній групі ($P<0,001$). Кількість гіперплоїдних клітин до 21-ї доби досліду складала $1,5\pm 0,37\%$ ($P<0,05$). До 28-ї доби досліду кількість гіпоплоїдних і аберантних клітин була вірогідно збільшена у 2,8 і 3,4 рази, порівняно з показниками контрольної групи ($P<0,01$). Кількість гіперплоїдних клітин вірогідно не змінювалася.

При вивченні каріотипу клітин кісткового мозку контрольної групи білих щурів, за трихурою, було встановлено, що на 10-ту добу спостереження кількість аберантних клітин складала $0,4\pm 0,33\%$, гіпоплоїдних – $2,8\pm 0,72\%$, гіперплоїдних – $0,5\pm 0,35\%$. На 20-ту добу показники аберантних і гіпоплоїдних клітин незначно зросли до $0,6\pm 0,38\%$ і $3,0\pm 0,75\%$, відповідно. До 30-ї доби експерименту кількість аберантних клітин складала $0,7\pm 0,21\%$, дещо підвищилося значення гіпоплоїдних клітин до $3,4\pm 0,62\%$. На 40-ву добу дослідження відсоток аберантних клітин дорівнював $0,5\pm 0,22$, гіпоплоїдних – $3,8\pm 0,47$, гіперплоїдних – $0,5\pm 0,23$. До 60-ї доби показники аберантних клітин майже не змінювалися відносно від попередніх термінів, а відсоток гіпоплоїдних клітин складав $3,9\pm 1,2$, гіперплоїдних – $0,4\pm 0,34$ (табл. 14).

При кількості зараження 5 інвазійних яєць на 1 г маси тіла тварин, у експериментальних тварин на 10-ту добу інвазії частота аберантних клітин складала $1,5\pm 0,21\%$ ($P<0,05$), гіпоплоїдних – $3,8\pm 0,41\%$ і гіперплоїдних – $1,6\pm 0,32\%$ ($P<0,05$). На 20-ту добу від початку експерименту частота аберантних клітин незначно відрізнялася від попереднього терміну, тоді як вміст гіпоплоїдних клітин дорівнював $4,2\pm 0,67\%$, гіперплоїдних – $1,7\pm 0,43\%$ ($P<0,05$).

До 30-ї доби інвазії встановлено збільшення відсотка аберантних клітин до $1,9\pm 0,22$ ($P<0,05$), гіпоплоїдних – до $5,7\pm 1,04$ і гіперплоїдних – до $1,8\pm 0,52$ ($P<0,05$). На 40-ву добу експерименту кількість аберантних клітин складала $2,3\pm 0,62\%$ ($P<0,05$), гіпоплоїдних – $6,3\pm 0,78\%$ ($P<0,05$) і гіперплоїдних – $2,0\pm 0,23\%$ ($P<0,01$). Цитогенетичні параметри до 60-ї доби досліду

характеризувалися тенденцією до зниження, залишаючись при цьому більш вищими, порівняно до контрольної групи тварин. Зокрема, рівень аберантних клітин склав $2,1 \pm 0,38\%$ ($P < 0,05$) і гіпоплоїдних клітин дорівнював $6,0 \pm 1,26\%$, а показник гіперплоїдних – $1,7 \pm 0,22\%$ ($P < 0,05$).

При кількості зараження 10 інвазійних яєць на 1 г маси тіла тварин, до 10-ї доби інвазії кількість аберантних клітин складала $1,7 \pm 0,33\%$ ($P < 0,05$), гіпоплоїдних – $4,5 \pm 0,78\%$, гіперплоїдних – $1,6 \pm 0,32\%$ ($P < 0,05$). До 20-ї доби відсоток аберантних клітин складав $1,9 \pm 0,36$ ($P < 0,05$), гіпоплоїдних – $5,3 \pm 1,11$, гіперплоїдних – $1,9 \pm 0,24$ ($P < 0,01$). На 30-ту добу експерименту кількість аберантних клітин зростала до $2,2 \pm 0,48\%$ ($P < 0,05$), гіпоплоїдних –

Таблиця 14

**Відсоток гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин у кістковому мозку білих щурів, заражених інвазійними яйцями трихурисів, %
($M \pm m$, $n=6$)**

Доби досліджу	Групи тварин заражених інвазійними яйцями	Відсоток аберацій хромосом		
		Гіпоплоїд-них клітин	Гіперплоїд-них клітин	Аберантних клітин
10	5 я./г	$3,8 \pm 0,41$	$1,6 \pm 0,32^*$	$1,5 \pm 0,21^*$
	10 я./г	$4,5 \pm 0,78$	$1,6 \pm 0,32^*$	$1,7 \pm 0,33^*$
	20 я./г	$4,8 \pm 0,69$	$1,7 \pm 0,22^*$	$1,7 \pm 0,52^*$
	Контрольна	$2,8 \pm 0,72$	$0,5 \pm 0,35$	$0,4 \pm 0,33$
20	5 я./г	$4,2 \pm 0,67$	$1,7 \pm 0,43^*$	$1,8 \pm 0,40^*$
	10 я./г	$5,3 \pm 1,11$	$1,9 \pm 0,24^{**}$	$1,9 \pm 0,36^*$
	20 я./г	$6,7 \pm 0,57^{**}$	$1,9 \pm 0,32^{**}$	$2,0 \pm 0,32^*$
	Контрольна	$3,0 \pm 0,75$	$0,4 \pm 0,31$	$0,6 \pm 0,38$
30	5 я./г	$5,7 \pm 1,04$	$1,8 \pm 0,52^*$	$1,9 \pm 0,22^*$
	10 я./г	$7,2 \pm 0,93^*$	$1,9 \pm 0,26^{**}$	$2,2 \pm 0,48^*$
	20 я./г	$8,5 \pm 1,09^{**}$	$2,0 \pm 0,22^{**}$	$2,5 \pm 0,43^{**}$
	Контрольна	$3,4 \pm 0,62$	$0,4 \pm 0,31$	$0,7 \pm 0,21$
40	5 я./г	$6,3 \pm 0,78^*$	$2,0 \pm 0,23^{**}$	$2,3 \pm 0,62^*$
	10 я./г	$7,8 \pm 0,49^{***}$	$2,1 \pm 0,72^{**}$	$2,5 \pm 0,43^{**}$
	20 я./г	$8,7 \pm 0,68^{***}$	$2,3 \pm 0,49^{**}$	$2,8 \pm 0,40^{***}$
	Контрольна	$3,8 \pm 0,47$	$0,5 \pm 0,23$	$0,5 \pm 0,22$
60	5 я./г	$6,0 \pm 1,26$	$1,7 \pm 0,22^*$	$2,1 \pm 0,38^*$
	10 я./г	$6,2 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,31^*$	$2,3 \pm 0,42^{**}$
	20 я./г	-	-	-
	Контрольна	$3,9 \pm 1,2$	$0,4 \pm 0,34$	$0,6 \pm 0,22$

Примітки: * – $p < 0,05$;** – $p < 0,01$;*** – $p < 0,001$

до $7,2 \pm 0,93\%$, гіперплоїдних – до $1,9 \pm 0,26\%$ ($P < 0,01$). До 40-ї доби інвазії відсоток аберантних клітин становив $2,5 \pm 0,43$ ($P < 0,01$), гіпоплоїдних – $7,8 \pm 0,49$ ($P < 0,001$) і гіперплоїдних – $2,1 \pm 0,72$ ($P < 0,01$). На 60-ту добу від початку досліджу цитогенетичні показники дещо знизилися, залишаючись за цих умов вищими

порівняно до величин контрольної групи. Підвищення кількості зараження до 20 інвазійних яєць на 1 г маси тіла тварини, характеризувалося до 10-ї доби досліду вірогідним збільшенням кількості аберантних клітин до $1,7 \pm 0,52\%$ ($P < 0,05$), гіпоплоїдних – до $4,8 \pm 0,69\%$ і гіперплоїдних – до $1,7 \pm 0,22\%$ ($P < 0,05$). На 20-ту добу експерименту кількість аберантних клітин складала $2,0 \pm 0,32\%$ ($P < 0,05$), гіпоплоїдних – $6,7 \pm 0,57\%$ ($P < 0,01$), гіперплоїдних – $1,9 \pm 0,32\%$ ($P < 0,01$). До 30-ї доби інвазії відмічалось різке підвищення кількості аберантних клітин до $2,5 \pm 0,43\%$ ($P < 0,01$), гіпоплоїдних – до $8,5 \pm 1,09\%$ ($P < 0,01$) і гіперплоїдних – до $2,0 \pm 0,22\%$ ($P < 0,01$). На 40-ву добу відсоток аберантних клітин становив $2,8 \pm 0,40$ ($P < 0,001$), гіпоплоїдних – $8,7 \pm 0,68$ ($P < 0,001$), гіперплоїдних – $2,3 \pm 0,49$ ($P < 0,01$).

Подальше вивчення показників за терміном експерименту було не можливим внаслідок високої смертності тварин.

У контрольній групі тварин, за розвитку езофагостомозу, відсоток гіпоплоїдних клітин коливався від $2,0 \pm 0,58$ до $2,3 \pm 0,48$. Кількість гіперплоїдних клітин знаходилася у межах величин від $0,4 \pm 0,31$ до $0,7 \pm 0,21\%$. Частота аберантних клітин варіювала від $0,5 \pm 0,23$ до $0,7 \pm 0,21\%$. При вивченні каріотипу соматичних клітин кісткового мозку білих щурів на 7-му добу інвазії при кількості зараження 5 інвазійних личинок на 1 г маси тіла тварин відсоток гіперплоїдних і аберантних клітин у 2,1 і 3 рази відповідно перевищував показники контрольної групи. Кількість гіпоплоїдних клітин була у 1,3 рази вища рівня контрольної групи. На 14-ту добу інвазії всі показники зростали, за цих умов відсоток гіпоплоїдних клітин був у 1,5 рази вищий за показник контрольної групи. Рівень гіперплоїдних у 2,1 і аберантних клітин у 3,7 раз був вищим від контролю ($P < 0,05$). До 21-ї доби експерименту відсоток гіперплоїдних клітин підвищився відносно до контролю у 3,1 рази ($P < 0,05$). Кількість аберантних клітин перевищувала у 5,4 і гіпоплоїдних – у 1,7 рази. На 42-гу добу рівень гіпоплоїдних і аберантних клітин був вищим у 1,5 і 2,6 рази, відповідно, від показників контрольної групи. Кількість гіперплоїдних клітин становила $2,0 \pm 0,58\%$ ($P < 0,05$) (табл. 15).

При кількості зараження 10 інвазійних личинок езофагостомом на 1 г маси тіла тварин до 7-ї доби експерименту показники гіпоплоїдних у 1,6, гіперплоїдних – у 2,2 і аберантних клітин – у 3,6 раз ($P < 0,05$) перевищували величини контрольної групи. До 14-ї доби експерименту кількість гіпоплоїдних клітин складала $3,8 \pm 0,85\%$, гіперплоїдних – $1,8 \pm 0,48\%$, аберантних клітин – $2,5 \pm 0,62\%$ ($P < 0,05$), що у 1,7, 2,6 і 4,2 рази, відповідно, перевищувала величини контрольної групи. На 21-шу добу дослідження рівень гіпоплоїдних клітин у 1,8 і аберантних клітин у 6,4 рази був вищим, ніж у контрольній групі ($P < 0,05$ та $P < 0,01$). Кількість гіперплоїдних клітин складала $2,5 \pm 0,62\%$ ($P < 0,05$). До 42-ї доби експерименту кількість гіперплоїдних і аберантних клітин була вірогідно збільшена у 5,5 і 3,6 рази відносно до показників контрольної групи ($P < 0,05$). Кількість гіпоплоїдних клітин вірогідно не змінювалася.

Таблиця 15

**Відсоток гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин у кістковому мозку білих щурів, заражених інвазійними личинками езофагостом, %
($M \pm m, n=6$)**

Доби дослідження	Групи тварин заражених інвазійними яйцями	Відсоток аберацій хромосом		
		Гіпоплоїдних клітин	Гіперплоїдних клітин	Аберантних клітин
7	5 л./г	2,7±0,76	1,3±0,62	1,5±0,43
	10 л./г	3,2±0,48	1,3±0,49	1,8±0,40**
	20 л./г	3,8±0,65	2,2±0,60*	2,2±0,68*
	Контрольна	2,0±0,58	0,6±0,32	0,5±0,35
14	5 л./г	3,2±0,60	1,5±0,44	2,2±0,60*
	10 л./г	3,8±0,85	1,8±0,48	2,5±0,62*
	20 л./г	4,8±0,69*	2,2±0,54*	3,2±0,48***
	Контрольна	2,2±0,83	0,7±0,21	0,6±0,22
21	5 л./г	3,8±0,65	2,2±0,54*	2,7±0,76*
	10 л./г	4,2±0,48*	2,5±0,62*	3,2±0,60**
	20 л./г	5,2±0,70**	3,2±0,48**	4,2±0,48***
	Контрольна	2,3±0,48	0,7±0,26	0,5±0,23
42	5 л./г	3,3±0,56	2,0±0,58*	1,8±0,48
	10 л./г	3,5±0,85	2,2±0,60*	2,5±0,62*
	20 л./г	4,2±0,48*	2,7±0,76*	3,2±0,76**
	Контрольна	2,2±0,54	0,4±0,31	0,7±0,21

Примітки: * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$;

*** – $p < 0,001$

При збільшенні кількості зараження до 20 інвазійних личинок езофагостом на 1 г маси тіла тварини на 7-му добу експерименту кількість гіперплоїдних та аберантних клітин підвищилася у 3,6 та 4,4 рази відносно до контрольної групи щурів ($P < 0,05$). Значення гіпоплоїдних клітин вірогідно не змінювалося. До 14-ї доби експерименту кількість гіпоплоїдних та аберантних клітин вірогідно збільшилась ($P < 0,05$). Клітини, у яких встановлені аберації, перевищували рівень контрольної групи у 5,3 рази ($P < 0,001$). На 21-шу добу дослідження рівень гіпоплоїдних клітин у 2,3 і гіперплоїдних клітин у 4,6 рази був вищим, ніж у контрольній групі ($P < 0,01$). Кількість аберантних клітин складала $4,2 \pm 0,48\%$ ($P < 0,001$). До 42-ї доби спостереження кількість гіпоплоїдних і гіперплоїдних клітин була вірогідно збільшена у 1,9 і 6,7 рази відносно до величин контрольної групи. Значення аберантних клітин дорівнювало $3,2 \pm 0,76\%$ ($P < 0,01$).

Узагальнюючи матеріали розділу робимо висновок, що метаболіти нематод *A. suum*, *T. suis*, *Oe. dentatum* ушкоджують набір хромосом соматичних клітин хазяїна. При розвитку експериментального аскарозу, трихурузу та езофагостомозу в кістковому мозку неспецифічного хазяїна, а саме білих щурів, найчастіше виявлено підвищення кількості аберантних і гіперплоїдних клітин, а в спектрі хромосомних аберацій – одиночні та парні фрагменти. Найбільш

значущі цитогенетичні зміни в наборі хромосом соматичних клітин хазяїна виявлено у період високої біологічної активності паразитів під час міграції і линьки личинок та досягнення максимальних розмірів.

Вплив *Ascaris suum*, *Trichuris suis*, *Oesophagostomum dentatum* і змішаної інвазії на генотип поросят

Дослідженнями встановлено, що каріотип свиней представлений диплоїдним набором 38 хромосом. У хромосомному наборі наявні 12 пар двоплечих і 6 пар акроцентричних автосом, середньої за розміром субметацентричної X-хромосоми і двоплечої Y-хромосоми.

Після аналізу хромосомного апарату поросят, заражених інвазійними яйцями аскаридами, трихурисами та інвазійними личинками езофагостом виявлено хромосомні аберації та явища гіпо- і гіперплоїдії. Найбільш часто встановлені порушення структури хромосом (ендоредупліканти, дицентрики, центричні кільця). Гіпо- і гіперплоїдні клітини були представлені у вигляді зменшеного або збільшеного каріотипу, переважно, на одну хромосому.

Дослідженнями каріотипу клітин лімфоцитів периферичної крові контрольних поросят, за розвитку аскарозу, було встановлено, що кількість гіпоплоїдних клітин складала від $0,8 \pm 0,23$ до $1,4 \pm 0,17$ %, гіперплоїдних від $0,6 \pm 0,22$ до $0,8 \pm 0,05$ %, аберантних від $0,8 \pm 0,22$ до $1,2 \pm 0,19$ % (табл. 16).

Таблиця 16

Відсоток гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин у лейкоцитах периферичної крові поросят, заражених інвазійними яйцями аскарисів, % (M±m, n=6)

Доби досліджу	Групи тварин заражених інвазійними яйцями	Відсоток аберацій хромосом		
		Гіпоплоїд-них клітин	Гіперплоїд-них клітин	Аберантних клітин
7	500 я./кг	$1,6 \pm 0,20$	$1,4 \pm 0,17^{**}$	$2,4 \pm 0,24^{**}$
	750 я./кг	$2,8 \pm 0,27^{**}$	$1,8 \pm 0,20^{***}$	$3,2 \pm 0,28^{***}$
	1000 я./кг	$3,5 \pm 0,23^{***}$	$2,5 \pm 0,22^{***}$	$4,4 \pm 0,36^{***}$
	Контрольна	$1,2 \pm 0,14$	$0,8 \pm 0,05$	$0,8 \pm 0,26$
14	500 я./кг	$1,8 \pm 0,23^*$	$1,4 \pm 0,14^{**}$	$3,1 \pm 0,47^{**}$
	750 я./кг	$3,2 \pm 0,60^{**}$	$2,2 \pm 0,83$	$3,5 \pm 0,23^{***}$
	1000 я./кг	$4,4 \pm 0,36^{***}$	$3,2 \pm 0,28^{***}$	$4,0 \pm 0,39^{***}$
	Контрольна	$0,8 \pm 0,23$	$0,8 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,22$
21	500 я./кг	$2,8 \pm 0,27^*$	$1,6 \pm 0,20^{**}$	$4,3 \pm 0,48^{***}$
	750 я./кг	$3,8 \pm 0,47^{**}$	$2,8 \pm 0,42^{***}$	$4,8 \pm 0,39^{***}$
	1000 я./кг	$4,7 \pm 0,47^{***}$	$3,4 \pm 0,52^{***}$	$6,2 \pm 0,58^{***}$
	Контрольна	$1,2 \pm 0,43$	$0,8 \pm 0,04$	$0,8 \pm 0,22$
28	500 я./кг	$2,4 \pm 0,24^{**}$	$1,3 \pm 0,09^{**}$	$4,0 \pm 0,39^{***}$
	750 я./кг	$3,2 \pm 0,28^{***}$	$2,4 \pm 0,18^{***}$	$4,2 \pm 0,31^{***}$
	1000 я./кг	$4,4 \pm 0,36^{***}$	$3,1 \pm 0,14^{***}$	$5,1 \pm 0,48^{***}$
	Контрольна	$1,4 \pm 0,17$	$0,6 \pm 0,22$	$1,2 \pm 0,19$

Примітки: * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$;

*** – $p < 0,001$

При зараженні у кількості 500 інвазійних яєць на 1 кг маси тіла у експериментальних тварин на 7-му добу інвазії відсотки аберантних і гіперплоїдних клітин у 3,0 і 1,8 рази ($P < 0,01$), відповідно, перевищували контрольні показники, кількість гіпоплоїдних клітин була в 1,3 рази вищою за контроль. На 14-ту добу інвазії відсоток гіпоплоїдних клітин був у 2,3 рази вищим від показника контрольної групи ($P < 0,05$), рівень аберантних клітин у 3,1 рази вірогідно був вищим, ніж у контрольній групі тварин ($P < 0,01$). До 21-ї доби експерименту відсоток гіпоплоїдних клітин був у 2,3 рази вищим, ніж у контролі. Кількість аберантних клітин перевищувала у 5,4 ($P < 0,001$) і гіперплоїдних у 2,0 рази ці величини у контрольних тварин ($P < 0,01$). На 28-му добу рівні гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин були у 1,7, 2,2 і 3,3 рази, відповідно, вище показників контрольної групи. Після зараження дослідних тварин у кількості 750 інвазійних яєць на 1 кг маси тіла тварин до 7-ї доби інвазії кількість гіпоплоїдних у 2,3 ($P < 0,01$), гіперплоїдних у 2,3 і аберантних у 4,0 рази вірогідно перевищували величини контрольної групи ($P < 0,001$). На 14-ту добу інвазії всі показники незначно зросли, за цих умов відсоток гіпоплоїдних клітин був у 4,0 ($P < 0,01$) рази вищим від показників контрольної групи тварин. Рівень аберантних клітин у 3,5 рази був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі ($P < 0,001$). До 21-ї доби експерименту відсоток гіпоплоїдних клітин зріс у 3,2 рази ($P < 0,01$). Кількість аберантних клітин перевищувала у 6,0, гіперплоїдних у 3,5 рази ці величини у контрольних тварин ($P < 0,001$). На 28-му добу рівні гіпо- та гіперплоїдних клітин були у 2,3 і 4,0 рази вірогідно вищі показників контрольної групи ($P < 0,01$). Кількість аберантних клітин була у 3,5 раз вища, ніж у контролі ($P < 0,001$).

При кількості зараження до 1000 яєць на 1 кг маси тіла тварин характеризувалося до 7-ї доби досліді вірогідним зростанням кількості гіпоплоїдних клітин у 2,9 ($P < 0,001$), гіперплоїдних у 3,1 ($P < 0,001$) та аберантних у 5,5 раз ($P < 0,001$). До 14-ї доби експерименту кількість гіпоплоїдних клітин складала $4,4 \pm 0,36\%$, гіперплоїдних – $3,2 \pm 0,28\%$, аберантних клітин – $4,0 \pm 0,39\%$, рівень вірогідності становив ($P < 0,001$). На 21-шу добу інвазії рівень гіпоплоїдних клітин у 3,9, гіперплоїдних у 4,3 і аберантних у 7,7 рази був вищим, ніж у контрольній групі ($P < 0,001$). До 28-ї доби інвазії кількість гіпоплоїдних та аберантних клітин дещо знижувалася і становила відповідно $4,4 \pm 0,36\%$, $3,1 \pm 0,14\%$ та $5,1 \pm 0,48\%$ ($P < 0,001$).

Дослідженнями каріотипу клітин лімфоцитів периферичної крові контрольної групи поросят, за розвитку трихуризу, було встановлено, що на 10-ту добу експерименту кількість гіпоплоїдних клітин складала $1,0 \pm 0,12\%$, гіперплоїдних – $0,8 \pm 0,26\%$, аберантних – $0,8 \pm 0,22\%$. На 20-ту добу показник гіпоплоїдних клітин незначно зріс до $1,1 \pm 0,22\%$, дещо зменшилася кількість гіперплоїдних клітин – до $0,6 \pm 0,16\%$. До 30-ї доби експерименту значення гіпоплоїдних клітин дорівнювало $0,8 \pm 0,41\%$, дещо підвищилася кількість гіперплоїдних та аберантних клітин. На 40-ву добу встановлено відсоток аберантних клітин, який дорівнював $1,0 \pm 0,45$, гіперплоїдних – $0,8 \pm 0,49$,

гіпоплоїдних – $0,9 \pm 0,18$. На 60-ту добу показники відносно до 10-ї доби майже не змінювалися (табл. 17).

Таблиця 17

Відсоток гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин в лейкоцитах периферичної крові поросят заражених інвазійними яйцями трихурисів, % ($M \pm m$, $n=6$)

Доби досліджу	Групи тварин заражених інвазійними яйцями	Відсоток аберацій хромосом		
		Гіпоплоїд-них клітин	Гіперплоїд-них клітин	Аберантних клітин
10	1000 я./кг	$1,4 \pm 0,17$	$0,8 \pm 0,16$	$1,8 \pm 0,42$
	1500 я./кг	$2,2 \pm 0,24^{**}$	$1,1 \pm 0,32$	$2,0 \pm 0,32^*$
	2000 я./кг	$3,2 \pm 0,28^{***}$	$1,6 \pm 0,32$	$2,4 \pm 0,24^{**}$
	Контрольна	$1,0 \pm 0,12$	$0,8 \pm 0,26$	$0,8 \pm 0,22$
20	1000 я./кг	$1,5 \pm 0,24$	$0,8 \pm 0,24$	$2,2 \pm 0,40^*$
	1500 я./кг	$2,3 \pm 0,27^{**}$	$1,3 \pm 0,49$	$2,8 \pm 0,27^{**}$
	2000 я./кг	$4,0 \pm 0,39^{***}$	$1,9 \pm 0,48^*$	$3,2 \pm 0,28^{***}$
	Контрольна	$1,1 \pm 0,22$	$0,6 \pm 0,16$	$0,8 \pm 0,26$
30	1000 я./кг	$1,7 \pm 0,15$	$1,2 \pm 0,19$	$3,3 \pm 0,18^{***}$
	1500 я./кг	$2,4 \pm 0,24^{**}$	$2,1 \pm 0,52^*$	$3,5 \pm 0,52^{***}$
	2000 я./кг	$4,4 \pm 0,36^{***}$	$2,4 \pm 0,28^{**}$	$4,0 \pm 0,39^{***}$
	Контрольна	$0,8 \pm 0,41$	$0,7 \pm 0,21$	$0,9 \pm 0,18$
40	1000 я./кг	$1,9 \pm 0,31^*$	$1,5 \pm 0,23$	$3,5 \pm 0,44^{***}$
	1500 я./кг	$3,5 \pm 0,44^{***}$	$2,5 \pm 0,78$	$4,2 \pm 0,31^{***}$
	2000 я./кг	$5,5 \pm 0,44^{***}$	$2,8 \pm 0,69^*$	$5,0 \pm 0,68^{***}$
	Контрольна	$0,9 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,49$	$1,0 \pm 0,45$
60	1000 я./кг	$1,5 \pm 0,23$	$1,2 \pm 0,54$	$2,9 \pm 0,26^{**}$
	1500 я./кг	$3,2 \pm 0,42^{**}$	$1,9 \pm 0,31^*$	$3,6 \pm 0,65^{**}$
	2000 я./кг	$4,2 \pm 0,80^{**}$	$2,5 \pm 0,44^{**}$	$4,2 \pm 0,31^{***}$
	Контрольна	$0,8 \pm 0,49$	$0,6 \pm 0,40$	$1,0 \pm 0,32$

Примітки: * – $p < 0,05$;** – $p < 0,01$;*** – $p < 0,001$

При кількості зараження 1000 інвазійних яєць трихурисів на 1 кг маси тіла у експериментальних тварин на 10-ту добу інвазії частота виявлення гіпоплоїдних клітин складала $1,4 \pm 0,17\%$, гіперплоїдних – $0,8 \pm 0,16\%$ і аберантних – $1,8 \pm 0,42\%$. На 20-ту добу від початку експерименту частота аберантних клітин дещо зросла ($P < 0,05$). До 30-ї доби інвазії виявили збільшення відсотка гіпоплоїдних клітин до $1,7 \pm 0,15$, гіперплоїдних – $1,2 \pm 0,19$ і аберантних – до $3,3 \pm 0,18$ ($P < 0,001$). На 40-ву добу експерименту кількість гіпоплоїдних клітин складала $1,9 \pm 0,31\%$ ($P < 0,05$), гіперплоїдних – $1,5 \pm 0,23\%$ і аберантних – $3,5 \pm 0,44\%$ ($P < 0,01$). Цитогенетичні параметри до 60-ї доби досліджу характеризувалися тенденцією до зниження, залишаючись за цих умов значно вищими порівнювано до величин контрольної групи. Саме тому, рівень гіпоплоїдних клітин склав $1,5 \pm 0,23\%$, гіперплоїдних – $1,2 \pm 0,54\%$ і аберантних – $2,9 \pm 0,26\%$ ($P < 0,01$). Після зараження дослідних тварин у кількості 1500

інвазійних яєць на 1 кг маси тіла тварин, до 10-ї доби інвазії кількість гіпоплоїдних клітин вірогідно збільшилася ($P < 0,01$), гіперплоїдних складала $1,1 \pm 0,32\%$, аберантних – $2,0 \pm 0,32\%$ ($P < 0,05$). До 20-ї доби відсоток гіпоплоїдних і аберантних клітин вірогідно підвищувався ($P < 0,01$), гіперплоїдних клітин склав $1,3 \pm 0,49$. На 30-ту добу експерименту кількість гіперплоїдних клітин зростала до $2,1 \pm 0,52\%$ ($P < 0,05$), гіпоплоїдних – $2,4 \pm 0,24\%$ ($P < 0,01$), аберантних – $3,5 \pm 0,53\%$ ($P < 0,001$). До 40-ї доби інвазії відсоток гіпоплоїдних і аберантних клітин вірогідно підвищувався ($P < 0,001$), гіперплоїдних клітин склав $2,5 \pm 0,78\%$. На 60-ту добу від початку дослідження цитогенетичні показники дещо знизилися, залишаючись за цих умов вищими від величин контрольної групи тварин.

Підвищення інвазійної дози до 2000 яєць на 1 кг маси тіла тварин характеризувалися до 10-ї доби дослідження вірогідним збільшенням кількості гіпоплоїдних клітин до $3,2 \pm 0,28\%$ ($P < 0,001$), гіперплоїдних – до $1,6 \pm 0,31\%$ та аберантних – до $2,4 \pm 0,24\%$ ($P < 0,01$). На 20-ту добу експерименту кількість гіпоплоїдних, гіперплоїдних та аберантних клітин вірогідно підвищувалася ($P < 0,001$) ($P < 0,05$). До 30-ї доби інвазії встановлено значне підвищення кількості гіпоплоїдних клітин до $4,4 \pm 0,36\%$ ($P < 0,001$), гіперплоїдних – до $2,4 \pm 0,28\%$ ($P < 0,01$) та аберантних – до $4,0 \pm 0,39\%$ ($P < 0,001$). На 40-ву добу відсоток гіпоплоїдних клітин склав $5,5 \pm 0,44$ ($P < 0,001$), гіперплоїдних – $2,8 \pm 0,69$ ($P < 0,05$), аберантних – $5,0 \pm 0,68$ ($P < 0,001$). До 60-ї доби від початку дослідження цитогенетичні показники дещо знизилися, залишаючись за цих умов вищими порівняно до величин контрольної групи.

У контрольній групі тварин, за розвитку езофагостомозу, відсоток гіпоплоїдних клітин коливався від $0,6 \pm 0,40$ до $0,9 \pm 0,18$. Кількість гіперплоїдних клітин знаходилася в межах від $0,4 \pm 0,24$ до $0,6 \pm 0,25\%$. Частота аберантних клітин варіювала від $0,6 \pm 0,25$ до $0,9 \pm 0,10\%$ (табл. 18).

Вивчення каріотипів соматичних клітин лімфоцитів крові поросят на 7-му добу інвазії при кількості зараження 5 личинок на 1 г маси тіла показало збільшення рівня гіпоплоїдних і аберантних клітин у 1,3 та 2,3 рази, відповідно, від показників контрольної групи тварин. На 14-ту добу інвазії всі показники зростали, за цих умов, відсоток гіпоплоїдних та гіперплоїдних клітин був у 2,0 і 1,3 рази, відповідно, вищий за показники контрольної групи. Рівень аберантних клітин у 3,2 ($P < 0,05$) рази вищий, ніж у контрольній групі. До 21-ї доби експерименту відсоток гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин підвищувався відносно до контрольної групи у 3,0 рази. На 42-гу добу рівні гіпоплоїдних, гіперплоїдних клітин були у 1,7 і 1,3 рази, відповідно, вищими від показників контрольної групи. Кількість аберантних клітин становила $1,9 \pm 0,31\%$ ($P < 0,05$).

За інвазійної дози 10 інвазійних личинок на 1 г маси тіла до 7-ї доби експерименту показники гіпоплоїдних і гіперплоїдних у 2,0, аберантних – у 3,0 рази перевищували величини контрольної групи. До 14-ї доби експерименту кількість гіпоплоїдних клітин склала $1,9 \pm 0,11\%$ ($P < 0,05$), гіперплоїдних – $1,4 \pm 0,25\%$, аберантних – $2,5 \pm 0,44$ ($P < 0,01$), що у 2,7, 2,3 і 4,2 рази, відповідно,

перевищували величини контрольної групи. На 21-шу добу досліду рівень гіпоплоїдних клітин у 4,2 і гіперплоїдних клітин у 4,5 раз був вищим, ніж у контрольній групі.

Таблиця 18

Відсоток гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин у лейкоцитах периферичної крові поросят заражених інвазійними личинками езофагостом, % (M±m, n=6)

Доби досліду	Групи тварин заражених інвазійними личинками	Відсоток аберацій хромосом		
		Гіпоплоїд-них клітин	Гіперплоїд-них клітин	Аберантних клітин
7	1500 л./кг	0,8±0,14	0,4±0,25	1,4±0,25
	2000 л./кг	1,2±0,54	0,8±0,38	1,8±0,38
	2500 л./кг	1,9±0,31*	1,0±0,32	2,0±0,09**
	Контрольна	0,6±0,40	0,4±0,24	0,6±0,40
14	1500 л./кг	1,4±0,25	0,8±0,41	1,9±0,31*
	2000 л./кг	1,9±0,11*	1,4±0,25	2,5±0,44**
	2500 л./кг	2,6±0,61*	1,6±0,40	3,2±0,69**
	Контрольна	0,7±0,38	0,6±0,25	0,6±0,25
21	1500 л./кг	1,8±0,38	1,2±0,31	2,4±0,43
	2000 л./кг	2,5±0,78	1,8±0,49	3,0±0,25**
	2500 л./кг	3,5±0,44***	2,2±0,43*	3,6±0,65**
	Контрольна	0,6±0,40	0,4±0,40	0,8±0,49
42	1500 л./кг	1,5±0,23	0,8±0,49	1,9±0,31*
	2000 л./кг	1,8±0,31	1,4±0,60	2,5±0,44**
	2500 л./кг	2,4±0,43**	1,6±0,40	2,8±0,89
	Контрольна	0,9±0,18	0,6±0,40	0,9±0,10

Примітки: * – p<0,05;

** – p<0,01;

*** – p<0,001

Кількість аберантних клітин до 21-ї доби досліду складала 3,0±0,25 % (P<0,01). До 42-ї доби інвазії кількість гіпоплоїдних, гіперплоїдних клітин була збільшена у 2,0 і 2,3 рази відносно до величин контрольної групи. Кількість аберантних клітин вірогідно перевищувала показник контрольної групи (P<0,01). При збільшенні кількості інвазування до 20 личинок на 1 г маси тіла на 7-му добу експерименту кількість гіпоплоїдних та аберантних клітин зростала у 3,2 та 3,3 рази до величин контролю (P<0,01). Значення гіперплоїдних клітин також дещо підвищилося. На 14-ту добу експерименту кількість гіпоплоїдних та аберантних клітин вірогідно збільшилась (P<0,05), (P<0,01). Клітини у яких встановили явище гіперплоїдії перевищували показник контрольної групи у 2,7 раз. На 21-шу добу експерименту рівень гіпоплоїдних клітин у 5,8 (P<0,001), гіперплоїдних – у 5,5 (P<0,05) і аберантних – у 4,5 (P<0,01) разів був вищим, ніж у контрольній групі. До 42-ї доби досліду кількість гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин дещо знизилась, проте перевищувала показники контрольної групи.

У контрольній групі тварин, за змішаної інвазії, яким вводили 2% крохмальний розчин, відсоток гіпоплоїдних клітин коливався від $0,8 \pm 0,41$ до $1,2 \pm 0,12$. Кількість гіперплоїдних клітин знаходилася в межах від $0,8 \pm 0,38$ до $1,2 \pm 0,54\%$. Частота аберантних клітин варіювала від $0,6 \pm 0,25$ до $1,1 \pm 0,38\%$. Вивчення каріотипу соматичних клітин лімфоцитів крові поросят на 7-му добу інвазії при кількості зараження – 200 інвазійних яєць *A. suum*, 350 інвазійних яєць *T. suis* та 500 інвазійних личинок *Oe. dentatum* на 1 кг маси тіла тварини відсоток гіпоплоїдних і гіперплоїдних клітин у 2,5 і 2,4 рази ($P < 0,05$), відповідно, перевищував показники контрольної групи. Кількість аберантних клітин була у 4,0 рази вище рівня контрольної групи тварин ($P < 0,01$). На 14-ту добу інвазії всі показники зросли, при цьому відсоток гіпоплоїдних клітин у 2,5 ($P < 0,05$), гіперплоїдних – у 3,0 ($P < 0,01$), аберантних – у 5,4 рази були вищими від показників контрольної групи. До 20-ї доби експерименту відсоток гіпоплоїдних клітин становив $3,7 \pm 0,64$ ($P < 0,01$), гіперплоїдних – $3,2 \pm 0,26$ ($P < 0,001$) і аберантних $5,4 \pm 0,24$ ($P < 0,001$). На 30-ту добу вірогідно підвищувалися, до величин контрольної групи, гіпоплоїдні, гіперплоїдні ($P < 0,01$) та аберантні ($P < 0,001$) клітини. На 40-ву добу кількість гіпоплоїдних, гіперплоїдних та аберантних клітин знизилася, однак була вищою за величини контрольної групи (табл. 19).

За умови зараження у кількості: 400 інвазійних яєць *A. suum*, 700 інвазійних яєць *T. suis* та 1000 інвазійних личинок *Oe. dentatum* на 1 кг маси тіла тварин на 7-му добу експерименту показники гіпоплоїдних клітин у 3,2 ($P < 0,05$), гіперплоїдних – у 3,1 і аберантних – у 4,7 рази вірогідно перевищували величини контрольної групи ($P < 0,01$). На 14-ту добу інвазії всі показники зросли, за цих умов відсоток гіпоплоїдних клітин був у 3,3 рази, гіперплоїдних – у 4,5 рази вищим за показника контрольної групи тварин ($P < 0,01$). Рівень аберантних клітин у 6,4 рази був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі ($P < 0,001$). До 20-ї доби експерименту кількість гіпоплоїдних клітин становила $4,5 \pm 0,35\%$ ($P < 0,001$), гіперплоїдних – $4,1 \pm 0,48\%$ ($P < 0,001$), аберантних – $6,0 \pm 0,48\%$ ($P < 0,001$).

На 30-ту добу рівень гіпоплоїдних клітин продовжував зростати і у 3,8 рази перевищував величини контрольної групи тварин контроль ($P < 0,01$). Кількість гіперплоїдних та аберантних клітин також вірогідно зростала. До 40-ї доби експерименту кількість гіпоплоїдних, гіперплоїдних та аберантних клітин була вірогідно вищою за показники контрольної групи свиней ($P < 0,001$).

При зараженні свиней у кількості: 600 інвазійних яєць *A. suum*, 1050 інвазійних яєць *T. suis* та 1500 інвазійних личинок *Oe. dentatum* на 1 кг маси тіла тварини на 7-му добу експерименту показник гіпоплоїдних у 4,2 ($P < 0,01$) рази перевищував величину контрольної групи свиней. Кількість гіперплоїдних та аберантних клітин також вірогідно зростала ($P < 0,001$). До 14-ї доби експерименту кількість гіпоплоїдних клітин складала $5,4 \pm 0,71\%$, гіперплоїдних – $4,2 \pm 0,24\%$, аберантних – $6,7 \pm 0,26\%$ ($P < 0,001$). На 20-ту добу дослідів рівень гіпоплоїдних клітин у 6,7, гіперплоїдних – у 6,5, аберантних – у 6,7 рази вірогідно перевищував контрольні величини ($P < 0,001$). До 30-ї доби

експерименту всі показники незначно зростали. До 40-ї доби інвазії цитогенетичні показники дещо знизилися, залишаючись за цих умов вищими порівняно до величин контрольної групи свиней.

Таблиця 19

Відсоток гіпоплоїдних, гіперплоїдних і аберантних клітин у лейкоцитах периферичної крові поросят за змішаної інвазії, % (M±m, n=6)

Доби досліджу	Групи тварин заражених інвазійними яйцями і личинками	Відсоток аберацій хромосом		
		Гіпоплоїд-них клітин	Гіперплоїд-них клітин	Аберантних клітин
7	200+350+500 я./л./кг	2,5±0,44*	1,9±0,31*	3,6±0,42**
	400+700+1000 я./л./кг	3,2±0,69*	2,5±0,44**	4,2±0,80**
	600+1050+1500 я./л./кг	4,2±0,80**	3,1±0,22***	5,2±0,30***
	Контроль	1,0±0,45	0,8±0,14	0,9±0,18
14	200+350+500 я./л./кг	3,0±0,76*	2,4±0,32**	4,3±0,48***
	400+700+1000 я./л./кг	4,0±0,40**	3,6±0,65**	5,1±0,15***
	600+1050+1500 я./л./кг	5,4±0,71***	4,2±0,24***	6,7±0,26***
	Контроль	1,2±0,12	0,8±0,49	0,8±0,38
20	200+350+500 я./л./кг	3,7±0,64**	3,2±0,26***	5,4±0,24***
	400+700+1000 я./л./кг	4,5±0,35***	4,1±0,48***	6,0±0,48***
	600+1050+1500 я./л./кг	6,7±0,26***	5,2±0,15***	7,4±0,18***
	Контроль	1,0±0,20	0,8±0,38	1,1±0,38
30	200+350+500 я./л./кг	3,8±0,32**	3,4±0,14**	6,2±1,02***
	400+700+1000 я./л./кг	4,8±0,86**	4,2±0,80*	6,6±1,63**
	600+1050+1500 я./л./кг	6,9±0,48***	5,2±0,30***	7,9±0,5***
	Контроль	1,0±0,45	1,2±0,54	0,8±0,38
40	200+350+500 я./л./кг	3,2±0,24***	3,0±0,42**	5,1±0,15***
	400+700+1000 я./л./кг	4,3±0,48***	3,8±0,45***	6,7±0,26***
	600+1050+1500 я./л./кг	6,7±0,26***	4,3±0,48***	7,3±0,51***
	Контрольна	0,8±0,49	0,6±0,40	1,0±0,32

Примітки: * – p<0,05;

** – p<0,01;

*** – p<0,001

Отже, у первинному патогенетичному механізмі за експериментального аскарозу, трихурузу, езофагостомозу та змішаної інвазії поряд з фізіологічними виникають генетичні зміни соматичних клітин з ознаками „хромосомних хвороб”.

Генотоксична і цитотоксична дія метаболітів гельмінтів на соматичні клітини

При застосуванні методу ДНК-комет у кістковому мозку контрольних тварин, за розвитку аскарозу, протягом досліду „момент хвоста” коливався в межах від $0,14 \pm 0,1$ до $0,20 \pm 0,18\%$, а відсоток апоптичних клітин клітин варіював від $2,1 \pm 0,96$ до $3,0 \pm 0,86$ (рис. 5, 6).

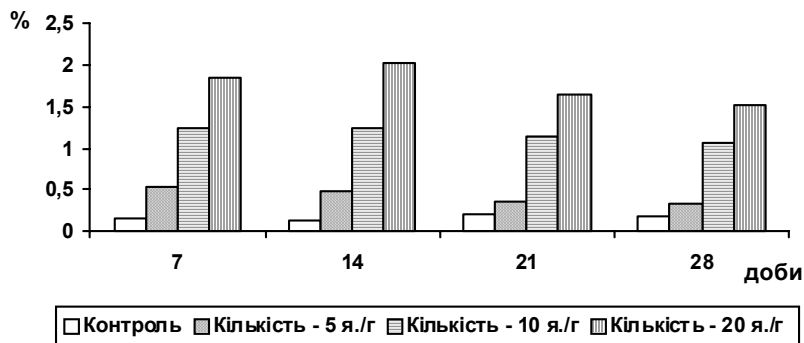
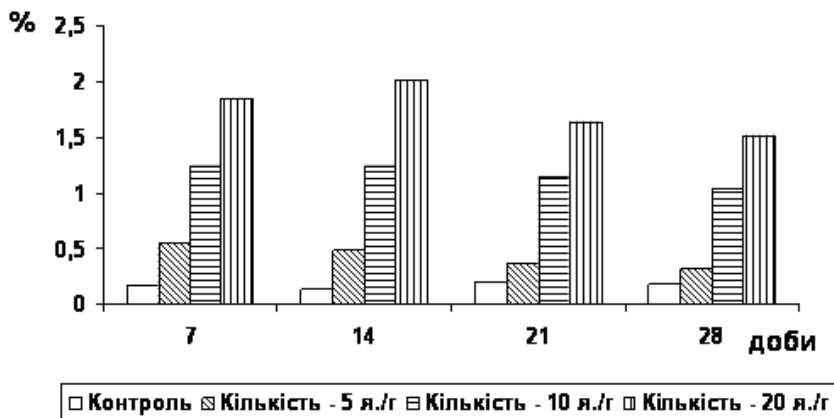


Рис. 5. „Момент хвоста” клітин кісткового мозку мишей, заражених інвазійними яйцями аскарисів



У інвазованих мишей у кількості 5 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини при дослідженні кісткового мозку на 7-му добу експерименту „момент хвоста” перевищував у 3,4 рази рівень контрольної групи мишей. Відсоток апоптичних клітин на 7-му добу досліду перевищував контрольний показник у 1,9 раз. При збільшенні кількості зараження до 10 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини „момент хвоста” клітин кісткового мозку інвазованих

тварин на 7-му добу досліджень був вищим у 7,7 і 2,3 рази, відповідно, до показника контрольної групи мишей заражених у кількості 5 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини.

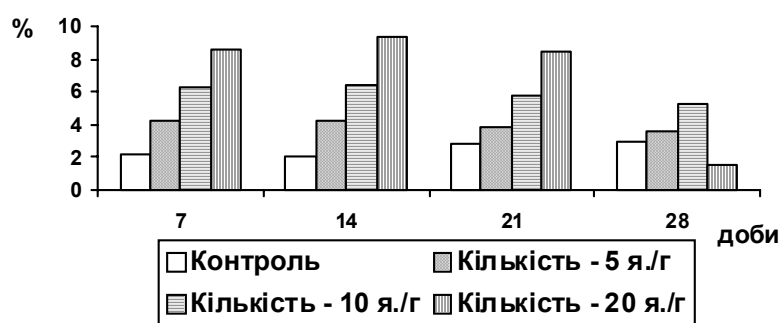


Рис. 6. Апоптичні клітини кісткового мозку мишей, заражених інвазійними яйцями аскарисів

Відсоток апоптичних клітин у 2,8 раз перевищував рівень показники контрольної групи і у 1,5 раз був більшим, ніж при кількості зараження 5 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини. У заражених мишей у кількості 20 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини „момент хвоста” та відсоток апоптичних клітин значно перевищував показники контрольної групи ($P < 0,05$). До 14-ї доби дослідження „момент хвоста” та відсоток апоптичних клітин при кількості зараження 5 та 10 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини майже не змінювався порівняно з 7-ю добою дослідження. При кількості зараження 20 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини „момент хвоста” був вищим від показника контрольної групи у 14 разів ($P < 0,01$), відсоток апоптичних клітин відповідно у 4,5 раз ($P < 0,05$). До 21-ї доби при кількості зараження 5 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини „момент хвоста” був вищим від показника контрольної групи у 1,8 раз, відсоток апоптичних клітин – у 1,3 рази, відповідно. При кількості зараження 10 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини, також виявлена тенденція до зниження, однак „момент хвоста” перевищував величини контрольної групи у 5,7 раз, відсоток апоптичних клітин був вищим від контролю у 2,1 рази. У заражених мишей у кількості 20 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини „момент хвоста” до 21-ї доби інвазії був вищим у 8,2 рази порівняно з величинами контрольної групи, відсоток апоптичних клітин перевищував показник на початку експерименту у 3,1 рази. До 28-ї доби інвазії встановлено зниження вище згаданих показників, проте вони перевищували контрольні величини (рис. 5, 6).

Після застосування методу ДНК-комет у клітинах кісткового мозку у тварин контрольної групи, за розвитку трихуризу, протягом дослідження „момент хвоста” коливався в межах від $0,12 \pm 0,03$ до $0,18 \pm 0,12\%$, а відсоток апоптичних клітин варіював від $1,92 \pm 0,34$ до $2,90 \pm 0,48\%$. У заражених мишей у кількості 5 інвазійних яєць трихурисів на 1 г маси тіла на 10 добу спостережень „момент

хвоста” у клітинах кісткового мозку був вищим у 2,0 рази, а відсоток апоптичних клітин – у 1,3 рази, порівняно з тваринами контрольної групи. На 20-ту добу дослідження „момент хвоста” та відсоток апоптичних клітин продовжували зростати, відповідно у 2,1 та 1,8 рази. Така ж тенденція збереглася до 30-ї доби зараження: „момент хвоста” перевищував показник контрольної групи тварин у 2,3 рази, відсоток апоптичних клітин – у 1,4 рази. До 40-ї доби інвазії „момент хвоста” був вищим від величин контрольної групи у 3,3 рази, відсоток апоптичних клітин – у 1,3 рази. На 60-ту добу дослідження „момент хвоста” і відсоток апоптичних клітин у заражених тварин дещо знизився (рис. 7, 8).

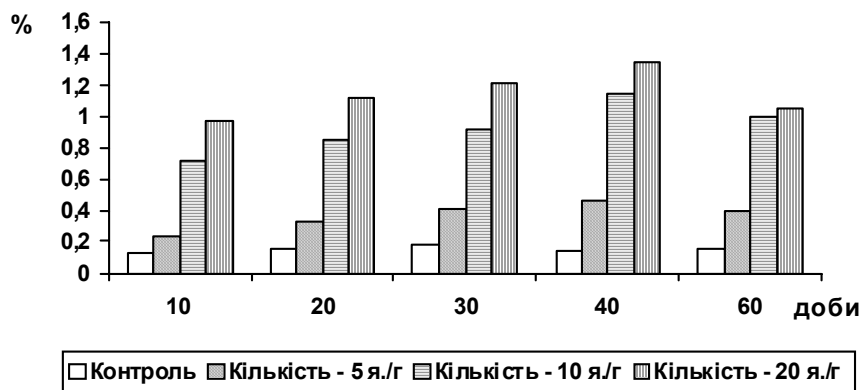


Рис. 7. „Момент хвоста” клітин кісткового мозку мишей, заражених інвазійними яйцями трихурисів

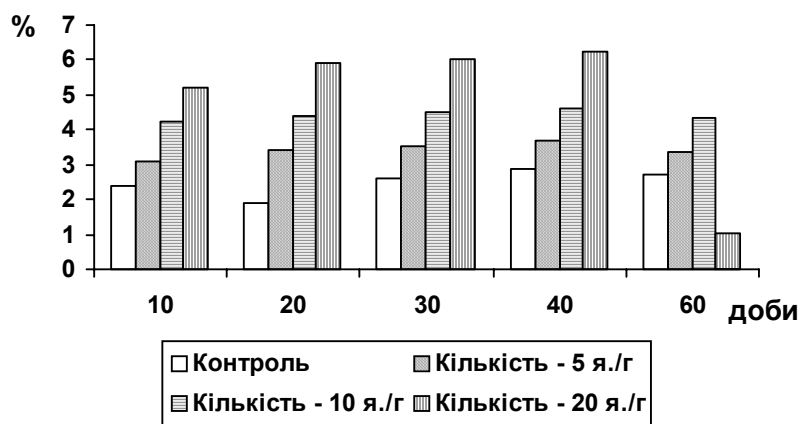


Рис. 8. Апоптичні клітини кісткового мозку мишей, заражених інвазійними яйцями трихурисів

При збільшенні кількості зараження до 10 інвазійних яєць трихурисів на 1 г маси тіла тварини „момент хвоста” клітин кісткового мозку інвазованих тварин на 10-ту добу експерименту був вищим у 6 разів, порівняно з

величинами контрольної групи мишей. Відсоток апоптичних клітин у 1,8 разів перевищував контрольний рівень ($P<0,05$). На 20, 30 і 40 доби дослідження „момент хвоста” був вищим у 5,2; 5,1; і 8,1 рази, відповідно, до показників контрольної групи. Така ж тенденція спостерігалася у відсотку апоптичних клітин, які перевищували контрольні значення відповідно – у 2,3; 1,7 і 1,6 разів ($P<0,05$). У заражених мишей у кількості 20 інвазійних яєць трихурисів на 1 г маси тіла „момент хвоста” до 10-ї доби інвазії був вищим у 8,1 разів, порівняно з величинами контрольної групи. Відсоток апоптичних клітин у 2,2 рази був вищим від контролю ($P<0,05$). На 20-ту добу експерименту „момент хвоста” був вищим у 7,0 разів ($P<0,01$). До 30-ї доби досліду „момент хвоста” і відсоток апоптичних клітин були вищими у 6,7 і 2,3 рази, відповідно, ніж у контролі ($P<0,01$). На 40-ву добу „момент хвоста” та відсоток апоптичних клітин також значно перевищували контрольні показники і становили відповідно $1,34\pm 0,38$ та $6,22\pm 0,85\%$ ($P<0,05$). На 60-ту добу експерименту показники що досліджувались при різних кількостях зараження дещо знижувалися, проте залишалися вищими, порівняно з даними контрольної групи мишей (рис. 7, 8).

У клітинах кісткового мозку мишей контрольної групи, за розвитку езофагостомозу, „момент хвоста” коливався в межах величин від $0,11\pm 0,05$ до $0,15\pm 0,06\%$, а відсоток апоптичних клітин – від $1,82\pm 0,22$ до $2,0\pm 0,21$. При кількості зараження 5 інвазійних личинок езофагостом на 1 г маси тіла тварини „момент хвоста” був вищим від показників контрольної групи мишей у 1,6 раз. Відсоток апоптичних клітин був вищим у 1,3 рази відносно до величин контрольної групи тварин. До 14-ї доби „момент хвоста” соматичних клітин кісткового мозку був вищим у 1,8 раз, ніж у контролі. Відсоток апоптичних клітин виявився підвищеним у 1,3 рази. На 21-шу добу у клітинах мишей „момент хвоста” і відсоток апоптичних клітин були вищими у 2,7 і 1,3 рази, відповідно, ніж у контролі. На 42-гу добу експерименту показники що досліджувались у заражених тварин дещо знизилися і незначно відрізнялися від даних контрольної групи тварин (рис. 9, 10).

У мишей при кількості зараження 10 інвазійних личинок езофагостом на 1 г маси тіла тварини на 7-му добу досліджень встановлено підвищення „момента хвоста” у 4,9 раз, порівняно з величинами контрольної групи. Відсоток апоптичних клітин був вищим у 1,6 раз відносно до показника контрольної групи. До 14-ї доби зараження „момент хвоста” був вищим у 4,8 раз, порівняно до контролю, а відсоток апоптотичних клітин переважав у 1,7 раз контрольне значення ($P<0,05$). На 21-шу добу зараження „момент хвоста” та відсоток апоптичних клітин продовжували зростати і становили відповідно $0,74\pm 0,26$ та $3,70\pm 0,61\%$ ($P<0,01$). На 42-гу добу експерименту показники, що досліджувались, дещо знизилися.

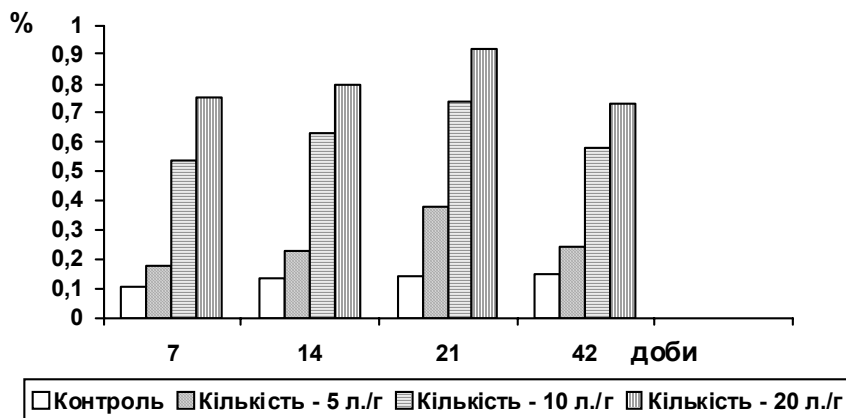


Рис. 9. „Момент хвоста” клітин кісткового мозку мишей, заражених інвазійними личинками езофагостом

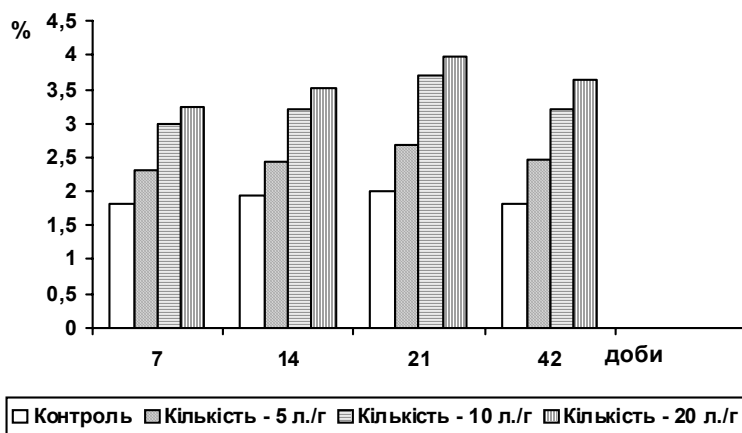


Рис. 10. Апоптичні клітини кісткового мозку мишей, заражених інвазійними личинками езофагостом

При збільшенні кількості зараження до 20 інвазійних личинок езофагостом на 1 г маси тіла тварини „момент хвоста” клітин кісткового мозку на 7-му добу експерименту був вищим у 6,8 раз ($P < 0,05$) відносно до величин контрольної групи мишей, відсоток апоптичних клітин у 1,8 раз перевищував рівень контрольного значення ($P < 0,05$). На 14-ту добу дослідження „момент хвоста” був вищим у 6,1 раз, а відсоток апоптичних клітин вірогідно зростає ($P < 0,01$). На 42-гу добу експерименту показники що досліджувались дещо знизилися і становили відповідно $0,73 \pm 0,43$ та $3,64 \pm 0,91\%$.

Узагальнюючи результати досліджень робимо висновок, що, генотоксична та цитотоксична дія личинок нематод зростає за умови

збільшення кількості введеного біологічно-інвазійного матеріалу при зараженні та найбільш проявляється у періоди високої їх біологічної активності.

У наших дослідженнях з використанням бактеріального мутаційного тесту, запропонованого Еймсом встановлено, що у зажиттєвих виділеннях *Ascaris suum* індукція реверсій спостерігалася на штамі TA-98 у трьох концентраціях, а на штамі TA-100 – лише при нативній концентрації. Перевищення кількості колоній у дослідах порівняно з контролем була більшою у 2-3 рази. У *Trichuris suis* мутагенна активність у більшій мірі проявлялася на штамі TA-100, де кількість колоній була більшою від 4,3 до 5,3 разів, а на штамі TA-98 вона виявлена лише при нативній концентрації. У зажиттєвих виділеннях *Oesophagostomum dentatum* мутагенність встановлено на двох штаммах. Активність трьох концентрацій у досліді була більшою від 2,7 до 6,0 разів, порівняно з контролем.

Отже, можна вважати, що біологічні речовини, які виділяють аскариси, трихуриси, езофагостоми здатні впливати на геном бактерій та викликати генні мутації як за механізмом "зсуву рамки зчитування", так і за „механізмом пар основ”.

На наш погляд, заслуговують на увагу також результати, які отримано за дослідження гомогенату аскарисів, трихурисів, езофагостом, а також виділень інвазійних яєць і личинок та їх гомогенатів.

При визначенні мутагенної активності загального гомогенату аскарисів на штаммах TA-98 і TA-100 нативна концентрація індукувала реверсію в 2-4 рази вищу, ніж у контролі. При розведенні гомогенату в 10 разів індукція генних мутацій виявлена лише на штамі TA-98. При нативній концентрації мутагенна активність гомогенату інвазійних яєць аскарисів виявилася на двох штаммах у 100 % випадків. Це свідчить про те, що виділення яєць містять біологічно активні речовини, які здатні спричинити мутації за типом заміни пар основ на рівні одного бала.

Мутагенна активність загального гомогенату трихурисів виявлена при всіх концентраціях на штамі TA-98, а при нативній і в 10 разів меншій концентрації – на штамі TA-100. Перевищення колоній *Salmonella thyphimurium* коливалось в межах 2,1-3,7 разів і мутагенність оцінювалась в один бал. При визначенні мутагенної активності гомогенату інвазійних яєць трихурисів на обох штаммах встановлено стабільну реверсію, в межах від 2,2 до 3,6 разів.

Мутагенна активність загального гомогенату езофагостом виявлена при нативній і в 10 разів меншій концентрації на штаммах TA-98 і TA-100. Кількість колоній *Salmonella thyphimurium* була в межах 2,2-5,4 разів і оцінена в один бал. При визначенні мутагенної активності гомогенату інвазійних личинок езофагостом виявилось, що індукція генних мутацій встановлена, в основному, за механізмом заміни пар основ. За цих умов перевищення кількості колоній у досліді над контролем було в межах 3,5-6,5 разів. Мутагенність гомогенату інвазійних личинок встановлена на штамі

ТА-100 при всіх концентраціях, а на штамі ТА-98 лише при нативній концентрації.

Отже, в наших дослідженнях встановлено, що екскреторно-секреторні виділення аскарисів, трихурисів, езофагостом, а також виділення інвазійних яєць і личинок та їх гомогенати, проявляють мутагенну дію та індукують зворотні генні мутації до гістидин незалежності в штаммах *Salmonella thyphimurium* ТА 98 і ТА 100.

На підставі проведених нами досліджень можна констатувати, що мігруючі личинки аскарисів, трихурисів і езофагостом спричиняють мутагенну дію на клітини периферичної крові білих нелінійних щурів, яка виявляється в збільшенні числа мікроядровмістних еритроцитів та розмірі мікроядер до середніх і великих. Найбільше виражені цитогенетичні зміни встановлено на 7 і 14 доби від початку інвазії – за розвитку аскарозу, на 30 і 40 доби – за розвитку трихурозу та на 14 і 21 доби – за розвитку езофагостомозу. Збільшення кількості еритроцитів з мікроядрами у заражених тварин вказує на геномні порушення в каріотипі білих нелінійних щурів. Залежно від інвазійної дози (збільшення кількості інвазійних яєць *Ascaris suum*, *Trichuris suis* та інвазійних личинок *Oesophagostomum dentatum*) встановлено, відповідно, зростання у 3,6-9,6 разів кількості еритроцитів з мікроядрами за аскарозу, у 1,0-5,1 – за трихурозу і 1,08-5,6 разів – за езофагостомозу, що підтверджує виникнення ефекту інвазійного матеріалу. З 21-ї по 28-му доби кількість еритроцитів із мікроядрами поступово зменшувалася, але залишалася вищою за розвитку аскарозу, з 40-ї доби по 60-ту – за трихурозу і з 21-ї по 42-гу – за езофагостомозу, порівняно до показників контролю.

На підставі вищевикладеного можна констатувати, що інвазії *A. suum*, *T. suis*, *Oe. dentatum* обумовлюють пошкодження генома соматичних клітин хазяїна, ступінь вираженості яких на різних термінах інвазії залежить від виду паразита, та особливостей його біології і життєвого циклу.

Цитогенетичний аналіз частоти та спектру аберацій хромосом показав, що метаболіти нематод *A. suum*, *T. suis*, *Oe. dentatum* призводять до підвищення рівня хромосомних аберацій у лімфоцитах крові поросят. Зростання рівня хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові з 7-ої до 40-ої доби інвазії можливо пов'язано із високою біологічною активністю паразитів і виділенням великої кількості метаболітів безпосередньо у тканини хазяїна. Це підтверджується тим, що на 40-ву добу інвазування, внаслідок зменшення виділення екскреторно-секреторних метаболітів личинками, кількість хромосомних аберацій у лімфоцитах значно зменшилась.

Отже, на основі наших досліджень та повідомлень в літературі можна стверджувати, що продукти виділення аскарисів, трихурисів та езофагостом здатні спричиняти порушення кількості і структури хромосом клітин тварин.

Виявлені нами пошкодження ядерної ДНК клітин кісткового мозку хазяїна за аскарозу, трихурозу і езофагостомозу залежать від біології паразита і максимально виражені на 7-му і 14-ту доби від початку інвазії – за розвитку аскарозу, на 30-ту і 40-ву доби – за трихурозу, на 14-ту і 21-шу доби – за

езофагостомозу. Збільшення частоти пошкоджень ядерної молекули ДНК клітин кісткового мозку знаходилося у залежності від кількості введеного інвазійного матеріалу.

За вивчення генотоксичної та цитотоксичної дії метаболітів личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом за методом „ДНК-комет” на клітинах кісткового мозку мишей при введенні у кількості 5 яєць і личинок на 1 г маси тіла на 7 та 10 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 1,6-3,4 рази та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,3 до 1,9 рази. При введенні у кількості 10 яєць і личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом на 1 г маси тіла на 7 та 10 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 4,9-7,8 разів та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,6 до 2,9 рази. За введення личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом у кількості 20 яєць на 1 г маси тіла на 7 та 10 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 6,8-11,6 разів та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,8 до 4,0 разів.

За вивчення генотоксичної та цитотоксичної дії метаболітів личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом за методом „ДНК-комет” на клітинах кісткового мозку мишей при введенні у кількості 5 яєць і личинок на 1 г маси тіла на 14 та 20 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 1,8-3,4 рази та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,3 до 2,1 рази. При введенні у кількості 10 яєць і личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом на 1 г маси тіла на 14 та 20 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 4,8-8,9 разів та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,6 до 3,1 рази. За введення яєць та личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом у кількості 20 яєць на 1 г маси тіла на 14 та 20 доби „момент хвоста” підвищувався, до контролю, у 6,2-14,4 разів та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,8 до 4,5 разів.

При вивченні генотоксичної та цитотоксичної дії метаболітів личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом за методом „ДНК-комет” на клітинах кісткового мозку мишей за інвазійної дози 5 яєць і личинок на 1 г маси тіла на 21 та 30 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 1,8-2,7 рази та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,3 до 1,4 рази. При введенні у кількості 10 яєць і личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом на 1 г маси тіла на 21 та 30 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 5,1-5,8 разів та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,7 до 2,1 рази. За введення яєць та личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом у кількості 20 яєць на 1 г маси тіла на 21 та 30 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 6,6-8,2 разів та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 2,0 до 3,1 разу.

При вивченні генотоксичної та цитотоксичної дії метаболітів личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом за методом „ДНК-комет” на клітинах кісткового мозку мишей при введенні у кількості 5 яєць і личинок на 1 г маси тіла на 28, 40 та 42 доби „момент хвоста” підвищувався, до контролю, у 1,6-3,3 рази та відсоток апоптотичних клітин збільшувався від 1,2 до 1,4 рази. При

введенні у кількості 10 яєць і личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом на 1 г маси тіла на 28, 40 та 42 доби „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 3,9-8,1 разів та відсоток апоптичних клітин збільшувався від 1,6 до 1,8 рази. За введення яєць та личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом у кількості 20 яєць на 1 г маси тіла на 28, 40 та 42 доби „момент хвоста” підвищувався, до контролю, у 4,9-9,6 разів та відсоток апоптичних клітин збільшувався від 2,0 до 2,6 разів.

За вивченні генотоксичної та цитотоксичної дії метаболітів личинок трихурисів за методом „ДНК-комет” на клітинах кісткового мозку мишей при введенні у кількості 5 яєць на 1 г маси тіла на 60 добу „момент хвоста” підвищувався, до контролю, у 2,6 рази та відсоток апоптичних клітин збільшувався до 1,3 рази. При введенні у кількості 10 яєць трихурисів на 1 г маси тіла на 60 добу „момент хвоста” підвищувався, до величин контролю, у 6,7 разів та відсоток апоптичних клітин збільшувався до 1,6 разів. За введення яєць трихурисів у кількості 20 яєць на 1 г маси тіла на 60 добу „момент хвоста” підвищився, до величин контролю, у 7,0 разів та відсоток апоптичних клітин збільшився до 2,2 разів.

Отже, результати наших дослідів вказують, що ріст „моменту хвоста” і відсоток апоптичних клітин у клітинах кісткового мозку залежить від збільшення кількості яєць та личинок на 1 г маси тіла мишей. З 21-ї доби по 28-му доби рівень „моменту хвоста” і відсотку апоптичних клітин поступово знижувався, але залишався вищим за аскарозу, з 40-ї доби по 60-ту – за трихурозу і з 21-ї по 42-гу – за езофагостомозу, що пояснюється зменшенням виділень метаболітів личинками.

Метаболіти личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом діють генотоксично та цитотоксично на соматичні тканини хазяїна, спричиняють зростання одноланцюгових розривів лужно-лабільних сайтів ядерної молекули ДНК, апоптичних клітин у кістковому мозку.

Висновки

1.Зажиттєві виділення нематод *Ascaris suum*, *Trichuris suis* і *Oesophagostomum dentatum*, а також виділення інвазійних яєць і личинок та їх гомогенати мають здатність впливати на геном бактерій та викликати генні мутації як за механізмом ”зсуву рамки зчитування”, так і за „механізмом пар основ” в штаммах *Salmonella thyphimurium* TA 98 і TA 100.

2.Мігруючі личинки аскарисів, трихурисів і езофагостом виявляють мутагенну дію на клітини периферичної крові та кісткового мозку білих нелінійних щурів і лімфоцити крові поросят, яка виявляється в збільшенні кількості мікроядровмісних еритроцитів та аберацій хромосом, особливо на початку інвазії, та поступово знижувалася під кінець досліду. Ці дані вказують на геномні порушення в каріотипі, та залежать від виду паразита, особливостей його біології і життєвого циклу, а зниження кількості мікроядер і хромосомних аберацій у клітинах кісткового мозку та лімфоцитах крові є наслідком зменшення виділення їх екскреторно-секреторних метаболітів.

3.Метаболіти личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом виявляють

генотоксичну та цитотоксичну дію на соматичні тканини хазяїна, викликають зростання однокланових розривів лужно-лабільних сайтів ядерної молекули ДНК, апоптичних клітин у кістковому мозку, яке прямопропорційне кількості введеного біологічно-інвазійного матеріалу та характеризується збільшенням на початку експерименту показника „моменту хвоста” і кількості апоптичних клітин та поступовим зменшенням цих показників на завершенні досліджу.

Література

1. Дубинин Н. П., Пашин Ю. В. Мутагены окружающей среды: – М.: «Знание». – 1977. – 64 с.
2. Дурнев А.Д., Середин СБ. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. – М.: Медицина. – 1998. – 328 с.
3. Бочков Н. П., Чеботарев А. Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. / АМН СССР. – М: Медицина, 1989. – 272 с.
4. Кужир Т.Д. Антимутагены и химический мутагенез в системах высших эукариот / Под. ред. Р.И. Гончаровой. – Мн.: Тэхналопя, 1999. – 267с.
5. Fenech M., Holland N., Chang W.P. et al. The Human MicroNucleus Project - An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans // Mutat. Res. Fund, and Mol. Mech. of Mutagen. – 1999. – Vol. 428. – P.271-283.
6. Fenech M., Holland N., Chang W.P. et al. The Human MicroNucleus Project - An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans // Mutat. Res. Fund, and Mol. Mech. of Mutagen. – 1999. – Vol. 428. – P.271-283.
7. Kirsch-Volders M., Sofimi T., Aardema M., Albertini S., Eastmond D. Report from the in vitro micronucleus Assay Working Group // Mutat. Res. Envir. and Mol. Mutagen. – 2000. – Vol. 35. – P. 167-172.
8. Cimino M.C. New micronucleus guideline for the U.S. environmental protection agency. U.S. EA, office of Toxic Substances, Health and Environmental Review Division, Washington DC//Mutat. Res. Envir. and Mol. Mutagen. – 1991. – Vol. 17, Suppl. 19.– P. 83.
9. Heddle J. A rapid in vivo test for chromosomal damage // Mutat. Res. – 1973. –Vol. 18, № 2. – P. 187-190.
10. Schmid W. The micronucleus test // Mutat. Res. – 1975. – Vol. 31, № 1. – P. 9-16.
11. Schmid W. The micronucleus test for cytogenetic analysis // Chemical Mutagens; Principle and Methodes for their detection. Edited by: A. Hollaende (Plenum, New York). – 1976. – IV, ch. 36. – P. 31-53.
12. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 51: Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ / Совместное гадание Программы ООН по окружающей среде, МОТ и ВОЗ. – Женева: Изд-во «Медицина», 1989. – 212 с.
13. Cotelle S., Ferard J.F. Comet Assay in Genetic Ecotoxicology: A Review // Mutat. Res. Envir. and Mol. Mutagen. – 1999. – Vol. 34. – P. 246-255.
14. Hellman B., Vaghef H., Bostrom B. The concepts of tail moment and tail

inertia in the single cell gel electrophoresis assay // *Mutat. Res. DNA Repair.* – 1995. – Vol. 336. – P. 123-131.

15. Kassie F., Parxefall W., Knasmuller S. Single cell gel electrophoresis assay: a new technique for human biomonitoring studies // *Mutat. Res. Rev. in Mutat. Res.* – 2000. – Vol. 463. – P. 13-31.

16. Olive P.L., Banath J.P., Durand R.E. Heterogeneity in radiation-induced DNA damage and repair in tumor and normal cells measured using the "Comet assay" // *Radiat. Res.* – 1990. – Vol. 122. – P. 86-94.

17. Арутюнян Р.М., Оганесян Г.Г., Нерсесян А.К. Применение метода ДНК-комет для оценки генотоксических эффектов в группах риска // *Вестник РАМН.* – 2001. – № 10. – С. 84-88.

18. Choucroun P., Gillet D., Dorange G., Sawicki B., Dewitte J. Comet assay and early apoptosis // *Mutat Res. Fund, and Mol. Mech. of Mutagen.* – 2001. – Vol. 478. – P. 89-96.

19. Tice R., Agurell E., Anderson D. Single Cell Gel/Comet Assay: Guidelines for In Vitro and In Vivo Genetic Toxicology Testing // *Mutat. Res. Envir. and Mol. Mutagen.* – 2000. – Vol. 35. – P. 206-221.

20. Cortes E., Gonzalez C, Betancourt M., Ortiz R. Assessment of DNA Damage in Spleen, Bone Marrow, and Peripheral Blood From Malnourished Rats by Single Cell Gel Electrophoresis Assay // *Teratogen., Carcinogen., and Mutagen.* – 2001. – Vol. 21. – P. 231-247.

21. Sasaki Y., Kawaguchi S., Kamaya A. et al. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives // *Mutat. Res. Gen. Toxic, and Envir. Mutagen.* – 2002. – Vol. 519. – P. 103-119.

22. Sasaki Y., Nishidate E., Izumiyama F., Matsusaka N., Tsuda S. Simple detection of chemical mutagens by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow) // *Mutat. Res. Gen. Toxic, and Envir. Mutagen.* – 1997. – Vol. 391. – P. 215-231.

23. Tsuda S., Matsusaka N., Madarame H. et al. The comet assay in eight mouse organs: results with 24 azo compounds // *Mutat Res. Gen. Toxic, and Envir. Mutagen.* – 2000. – Vol. 465. – P. 11-26.

24. Фонштейн Л.М., Абилов С.К. Методические рекомендации по применению теста Эймса *Salmonella* (микросомы).- М.: Изд-во МЗ СССР, 1983.- 21с.

25. Ford C.E. Hamerton J.L. A colchicine hypotonic citrate squash sequences for mammalian chromosomes // *Stain Tech nol.* – 1956. – Vol. 31. – P. 247-251.

26. Moorhead P.S., Nowell P.C., Mellman W.J., Battips D.M., Hungerford D.A. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.*, – 1960. – Vol. 20. – P. 613-616.

27. Руководство по изучению генетических эффектов в популяции человека. Женева. ВОЗ, – 1989, 121 с.

28. Simon H.-U., Haj-Yehia A., Levi-Schaffer F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction // *Apoptosis.* – 2000. – Vol. 5. – P. 415-418.

29. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патологическая физиология и экспериментальные исследования. Терапия. – 1960. – №4. – С. 76-79.

Summary

Intravital secretion of Ascaris suum, Trichuris suis and Oesophagostomum dentatum, and secretion products of infestation eggs and larvae and homogenate have the ability to influence the genome of bacteria and cause gene mutations. Migrating larvae of Ascaris suum, Trichuris suis and Oesophagostomum dentatum have a mutagenic effects on cells of peripheral blood and bone marrow of white nonlinear rats and pigs blood lymphocytes, which was presented by increasing of erythrocytes with mikronucleus and chromosome aberrations. Metabolites of nematode larvae detect genotoxic and cytotoxic effects on host somatic tissue.

Стаття надійшла до редакції 14.09.2010