



УДК 579.695

I. Ю. Багмут, Н. В. Жарова, В. І. Жуков*, Т. І. Тюпка*, Т. М. Попова

ОЦІНКА СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ФОСФОРОВМІСНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ГЕНЕРАТИВНУ ФУНКЦІЮ САМЦІВ У ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна,
* Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 579.695

I. Yu. Bagmut, N. V. Zharova, V. I. Zhukov*, T. I. Tyupka*, T. M. Popova

ОЦЕНКА СУБТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕ- СЕЙ НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМЦОВ В ПОДОСТРОМ ОПЫТЕ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина,

** Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

В подостром опыте на белых крысах при действии фосфорсодержащих детергентов выявили значительные нарушения функциональной активности сперматозоидов у группы животных под действием 1/10 LD₅₀. Они снижали подвижность сперматозоидов. Анализ результатов показал, что уменьшение количества сперматозоидов и повышение мертвых форм гамет может быть существенным в нарушении генеративной функции крыс под влиянием 1/10 LD₅₀ и 1/100 LD₅₀. Снижение функциональной активности сперматозоидов подтверждалось также угнетением их осмотической и кислотной резистентности. Анализ субтоксического действия на морфологические показатели гонад выявили угнетение индекса сперматогенеза, общего количества сперматогоний, относительного числа канальцев с 12-й стадией мейоза. На этом фоне наблюдалось увеличение числа канальцев со слущенным эпителием.

Ключевые слова: ксенобиотики, осмотическая и кислотная резистентность сперматозоидов, морфологические показатели гонад, крысы Вистар.

UDC 579.695

I. Yu. Bagmut, N. V. Zharova, V. I. Zhukov*, T. I. Tyupka*, T. M. Popova

ASSESSMENT OF SUBTOXIC EFFECT OF PHOSPHORUS-CONTAINING ORGANIC MIXTURES ON THE GENERATIVE FUNCTION OF MALE IN SUBACUTE EXPERIMENT

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine,

** Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

Results of subacute toxification of white rats by phosphorus-containing detergents found the significant violations of the functional activity of sperm in a group of animals under the influence of 1/10 LD₅₀. They reduced sperm motility. Analysis of the results showed that the decreasing the sperm number and increasing the dead form gametes can be a significant contribution to violation of the generative function of rats under the influence of 1/100 LD₅₀ and 1/10 LD₅₀. Inhibition of the functional activity of sperm was confirmed also by osmotic inhibition of acid resistance and sperm. Analysis of subtoxic effect on morphological parameters gonad showed the inhibition index of spermatogenesis, the total spermatogonia, relative number of tubules from the meiosis 12-th stage. Along with this there was increasing number of desquamated tubular epithelium.

Key words: xenobiotics, osmotic inhibition of acid resistance and sperm, morphological parameters gonad, rats Wistar.

Вступ

Останні три десятиріччя характеризуються значним підвищенням рівня безплідності населення економічно розви-

нутих країн, у тому числі в Україні. Статистичні дані свідчать, що рівні цього показника досягають 30 % від усіх шлюбів. Вважається, що стерильність чоловіків у безплідних

шлюбах становить 45 % випадків. Причина цього, на думку багатьох учених, — дуже висока чутливість чоловічих статевих органів до ушкоджувальної дії фізичних, хімічних і біологічних



факторів, причому найбільш вразливими є генеративні структури сім'яників, які у певних стадіях сперматогенезу здатні реагувати на незначні зміни в навколишньому середовищі [1–6; 9; 10].

Етіологічні фактори безплідності різноманітні, проте у багатьох випадках вони залишаються не обґрунтованими. За останні 20–30 років переконливо доведено тісний зв'язок порушення репродуктивної функції людини з дією факторів навколишнього і виробничого середовищ і побуту, особливо із впливом на організм хімічних сполук [11].

У науковій літературі наводяться приклади про тісний зв'язок дисфункції генеративної системи із забрудненням хімічними речовинами середовища проживання людини. У більшості випадків ці дослідження стосуються дуже високих токсичних доз. У зв'язку з цим порушення функції статевих залоз може бути наслідком суттєвої дисфункції інших органів і систем організму. Також відомо, що у більшості випадків на здоров'я населення негативно впливають незначні тривалі субтоксичні дози хімічних сполук, які не спричиняють ефектів прямої дії. Проте тривале надходження їх до організму може призводити до формування віддалених наслідків, у тому числі порушення генеративної функції [7–9].

Це повною мірою стосується і нової групи фосфоровмісних складних органічних сумішей, які за обсягами виробництва й асортиментом продукції на їх основі посідають провідне місце у світі. Вони широко застосовуються в різних галузях народного господарства — нафтовидобувній і нафтопереробній промисловості, текстильному виробництві, металургії, хімії органічного синтезу, фармації, будівництві, гірничодобувній галузі, сільському господарстві,

машинобудуванні як флотореагенти, емульгатори, синтетичні миючі засоби, антистатисти, антикорозійні препарати, дезінфектанти, лубриканти, а в деяких випадках для отримання на їх основі лаків, емалі, епоксидних смол, пластмас тощо [11–14].

Відсутність прогностичної характеристики потенціальної безпечності нової групи фосфоровмісних детергентів, тісний контакт з ними населення на виробництві, у навколишньому середовищі та побуті зумовлюють необхідність обґрунтування патохімічних і патофізіологічних механізмів формування генеративної дисфункції за умови тривалої субтоксичної дії на організм і розробки засобів корекції репродуктивної функції.

Враховуючи вищенаведене, **метою** нашої роботи стало вивчення тривалого субтоксичного впливу фосфоровмісних детергентів на функціональну активність сперматозоїдів і сперматогенез в умовах підгострого експерименту на щурах популяції Вістар [7; 8].

Матеріали та методи дослідження

Вибір нової групи фосфоровмісних складних органічних сумішей обґрунтовано необхідністю вивчення патофізіологічних механізмів розвитку генеративної дисфункції при їх тривалій дії на організм у субтоксичних дозах. Для дослідження було застосовано хімічні сполуки з регламентованими фізико-хімічними властивостями, із товарною назвою Ефасол, Поліфос-72, Синтаф 10–18. Ефасол — суміш на основі алкілфосфатів і вторинних спиртів фракції C_{10} – C_{20} ; Поліфос-72 — суміш первинних синтетичних спиртів фракції C_7 – C_{12} і фосфорного ангідриду; Синтаф 10–18 — суміш моно- і діефірів алкілфосфорних жирних кислот фракції C_{10} – C_{18} . Ксенобіотики за агрегатним станом є в'язкими рідинами,

добре розчинними у воді й органічних розчинниках — спиртах, ефірах, бензолі, толуолі тощо.

Результати токсичності показали, що дані хімічні суміші належать до малотоксичних сполук, яким властива сильно і помірно виражена кумулятивна дія, без видової та статевої чутливості. Середньолетальні дози (LD_{50}) для білих щурів були встановлені на рівнях $(6,9 \pm 1,2)$; $(8,2 \pm 0,4)$; $(11,7 \pm 0,9)$ г/кг маси тварин відповідно для Ефасолу, Поліфосу-72, Синтафу 10–18. Програма тривалого субтоксичного впливу ксенобіотиків передбачала проведення підгострого токсикологічного експерименту тривалістю 2,5 міс. на статевозрілих щурах лінії Вістар. До експерименту були залучені самці масою 200–210 г, які протягом усього терміну токсифікації щодня вранці натщесерце отримували пероральним шляхом водні розчини ксенобіотиків із розрахунку 1/10, 1/100, 1/1000 LD_{50} . Контрольна група щурів отримувала відповідні об'єми питної води. У кожній групі нараховувалося по 10 тварин. Усього було використано 100 щурів. Сполуки у вигляді розчинів вводили у шлунок за допомогою металевого зонда. Після закінчення терміну токсифікації, у відповідності з методичними вказівками, вивчали функціональну активність сперматозоїдів: термін рухливості (хв), кількість гамет (млн/мл), кількість мертвих форм, осмотична резистентність (% розчину хлориду натрію), кислотна стійкість (рН) і сперматогенез (індекс сперматогенезу, кількість сперматогоній, відносна кількість канальців з 12-ю стадією мейозу (%), кількість канальців зі злуценом епітелієм (%)). Усі етапи експериментальної частини роботи виконувалися у відповідності з правилами гуманного ставлення до тварин і вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що викорис-



товуються у науковому експерименті» (Страсбург, 1986). Отримані результати опрацьовувалися методами варіаційної статистики з оцінкою вірогідності за Стьюдентом — Фішером.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення підгострої токсифікації білих щурів фосфоровмісними детергентами виявили значні порушення функціональної активності сперматозоїдів у групі тварин під впливом 1/10 LD₅₀. Вони знижували рухливість сперматозоїдів на 56,83, 53,92 і 49,14 % відповідно при токсифікації Ефасолом, Поліфосом-72, Синтафом 10–18 у порівнянні з інтактними тваринами. Під впливом 1/100 LD₅₀ спостерігалось також зменшення терміну рухливості статевих клітин, проте менш виразне, ніж при токсифікації 1/10 LD₅₀. Ксенобіотики в 1/1000 LD₅₀ не порушували терміну рухливості гамет. Зменшення часу рухливості сперматозоїдів може бути пов'язане з порушенням синтезу АТФ і пригніченням енергетики статевих клітин, яка необхідна для відновлювальних синтезів. Поряд із цим виявлено зменшення кількості сперматозоїдів у групі тварин, токсифікованих 1/10 LD₅₀ і 1/100 LD₅₀: Ефасол зменшував їх кількість у суспензії додатків на 67,41 і 63,71 %, Поліфос-72 — на 57,78 і 45,19 %, Синтаф 10–18 — на 54,82 і 31,12 %. На цьому фоні спостерігалось підвищення кількості мертвих форм сперматозоїдів. Ефасол підвищував цей показник у 9,16 і 6,5 рази, Поліфос-72 — у 8,73 і 6,04 рази, Синтаф 10–18 — у 7,04 і 4,45 рази відповідно до токсифікації 1/10 LD₅₀ і 1/100 LD₅₀ порівняно з групою інтактних тварин. Аналіз результатів показав, що зменшення кількості сперматозоїдів і підвищення мертвих форм гамет може бути вагомим внеском у порушення ге-

неративної функції щурів під впливом 1/10 LD₅₀ і 1/100 LD₅₀. Пригнічення функціональної активності сперматозоїдів підтверджувалось також зниженням їх осмотичної і кислотної резистентності. Осмотична резистентність зменшувалась на 34,22 і 23,69 %; 28,95 і 21,06 %; 23,69 і 15,79 % відповідно до токсифікації 1/10 LD₅₀ і 1/100 LD₅₀ Ефасолом, Поліфосом-72 і Синтафом 10–18. Кислотна резистентність пригнічувалась на 42,42 і 30,30 %; 36,36 і 24,24; %, 30,30 та 18,18 % у групах тварин, токсифікованих 1/10 LD₅₀ і 1/100 LD₅₀, відповідно до токсифікації 1/10 LD₅₀ і 1/100 LD₅₀ Ефасолом, Поліфосом-72 і Синтафом 10–18 (табл. 1).

Усі ці дані свідчать, що фосфоровмісні детергенти дозами 1/10 LD₅₀ і 1/100 LD₅₀ здатні пригнічувати функціональну активність сперматозоїдів, що може бути поєднане з інгібіцією репродуктивної функції самців. Дозою 1/1000 LD₅₀ фосфоровмісні детергенти не

впливали на функціональну активність гонад білих щурів за умов тривалої субтоксичної дії.

Аналіз субтоксичної дії на морфологічні показники гонад виявив пригнічення індексу сперматогенезу, загальної кількості сперматогоній, відносної кількості канальців з 12-ю стадією мейозу. На цьому фоні спостерігалось підвищення кількості канальців зі злущеним епітелієм (табл. 2).

Так, Ефасол знижував індекс сперматогенезу на 34,88 і 30,05 %, Поліфос-72 — на 32,99 і 28,16 %, Синтаф 10–18 — на 31,73 і 22,27 % відповідно при дії ксенобіотиків дозами 1/10 і 1/100 LD₅₀. Важливо відмітити, що у даних дозах фосфоровмісні детергенти знижували кількість сперматогоній, які є важливим прогностичним показником розвитку можливих віддалених наслідків: Ефасол на 42,65 і 35,48 %, Поліфос-72 — на 39,11 і 31,20 %, Синтаф 10–18 — на 34,22 і 26,80 % відповід-

Таблиця 1

Вплив фосфоровмісних органічних сумішей на функціональний стан сперматозоїдів білих щурів за умов тривалої субтоксичної дії у підгострому експерименті, М±m

Доза LD ₅₀ , n=10	Час рухливості сперматозоїдів, хв	Кількість сперматозоїдів, млн/мл	Кількість мертвих форм сперматозоїдів, %	Осмотична резистентність, % NaCl	Кислотна стійкість, рН · НСІ
Контроль	144,3±9,5	13,50±1,25	4,2±0,5	3,80±0,07	3,30±0,23
Ефасол					
1/10	62,3±5,4*	4,40±0,52*	38,50±2,43*	2,50±0,18*	4,70±0,15*
1/100	91,4±6,2*	4,90±0,63*	27,30±1,56*	2,90±0,24*	4,30±0,22*
1/1000	139,8±11,6	11,7±0,9	4,80±0,62	3,70±0,08	3,40±0,16
Поліфос-72					
1/10	66,5±4,8*	5,70±0,65*	36,70±1,84*	2,70±0,22*	4,50±0,17*
1/100	97,6±7,3*	7,40±0,62*	25,40±1,35*	3,00±0,25*	4,10±0,17*
1/1000	146,8±10,2	12,20±1,18	4,50±0,53	3,60±0,09	3,50±0,23
Синтаф 10–18					
1/10	73,4±5,8*	6,10±0,73*	29,60±1,53*	2,90±0,31*	4,30±0,21*
1/100	105,7±6,6*	9,30±0,84*	18,70±1,68*	3,20±0,27*	3,90±0,18*
1/1000	142,8±10,4	12,8±1,3	4,90±0,57	3,70±0,06	3,40±0,19

Примітка. У табл. 1, 2: * — різниця вірогідна з контролем, p≤0,05.



Таблиця 2

Вплив фосфоровмісних органічних сумішей на сперматогенез і коефіцієнти маси сім'яників при тривалій токсифікації у підгострому експерименті, M±m

Доза LD ₅₀ , n=10	Індекс сперматогенезу	Кількість сперматогоній	Відносна кількість канальців з 12-ю стадією мейозу, %	Кількість канальців зі злущеним епітелієм, %	Коефіцієнт маси сім'яників
Контроль	4,76±0,24	79,50±1,84	4,16±0,27	2,70±0,23	1,03±0,06
Ефасол					
1/10	3,10±0,18*	45,6±2,1*	2,20±0,15*	8,30±0,46*	0,43±0,03*
1/100	3,31±0,24*	51,30±1,68*	2,53±0,28*	7,50±0,42*	0,78±0,06*
1/1000	4,65±0,29	78,6±2,35	3,97±0,26	2,80±0,33	0,98±0,08
Поліфос-72					
1/10	3,19±0,21*	48,40±1,75*	2,30±0,21*	7,90±0,38*	0,48±0,04*
1/100	3,42±0,20*	54,70±1,93*	2,65±0,24*	7,20±0,51*	0,81±0,07*
1/1000	4,73±0,27	77,40±2,17	4,17±0,31	3,00±0,26	1,05±0,09
Синтаф 10–18					
1/10	3,25±0,26*	52,30±1,46*	2,43±0,26*	7,40±0,43*	0,52±0,04*
1/100	3,51±0,28*	58,20±2,17*	2,74±0,22*	5,80±0,36*	0,83±0,06*
1/1000	4,68±0,30	76,80±2,38	4,08±0,19	2,90±0,27	0,99±0,08

но при токсифікації тварин дозами 1/10 та 1/100 LD₅₀.

Тривала субтоксична дія ксенобіотиків підвищувала при 1/10 і 1/100 LD₅₀ кількість канальців зі злущеним епітелієм: Ефасол у відповідних дозах підвищував цей показник у 3,07 і 2,77 разу, Поліфос-72 — у 2,92 і 2,66 разу, Синтаф 10–18 — у 2,74 і 2,14 разу. Розрахунок коефіцієнтів маси сім'яників показав, що дані дози (1/10 і 1/100 LD₅₀) суттєво зменшують їх значення.

Дозою 1/1000 LD₅₀ фосфоровмісні складні органічні суміші не впливають на репродуктивну функцію самців.

Висновки

Таким чином, результати дослідження свідчать, що фосфоровмісні складні органічні суміші при тривалій субтоксичній дії здатні пригнічувати функціональні та морфометричні показники гонад, які можуть бути поєднані з розвитком репродуктивної дисфункції в умовах тривалого навантаження ксенобіотиками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багмут І. Ю. Підгостра дія олигоєфірів на показники нуклеїнового та білкового обміну у печінці експериментальних тварин / І. Ю. Багмут // Актуальні проблеми функціональної морфології : матеріали наук.-практ. інтернет-конф., присв. 110-й річниці з дня народження Е. Д. Бромберг в рамках наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Медична наука в практику охорони здоров'я», Полтава, 21 листопада, 2014 р. – Полтава, 2014. – С. 4.
2. Багмут І. Ю. Влияние разных доз олигоэфиров новой группы на продукцию эйкозаноидов в эксперименте / И. Ю. Багмут, Н. А. Клименко, В. И. Жуков // Образование и наука 21 века — 2013 : IX междунар. науч.-практ. конф. Болгария, София, 17–25 октября 2013 г. : материалы. – София : «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 11. – С. 34–39.
3. Багмут И. Ю. Влияние малых доз олигоэфиров на углеводный и энергетический обмен / И. Ю. Багмут, В. И. Жуков, Н. А. Клименко // Научная индустрия Европейского континента 2013 : IX междунар. науч.-практ. конф. Чехия, Прага, 27 ноября – 5 декабря 2013 г. : материалы. – Прага : Publishing House "Education and Science" s. r. o., 2013. – Т. 27. – С. 9–14.
4. Багмут И. Ю. Влияние олигоэфиров на содержание гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке крови крыс / И. Ю. Багмут, Н. А.

Клименко, В. И. Жуков // Достижения высшей школы 2013 : IX Междунар. науч.-практ. конф. Болгария, София, 17–25 ноября 2013 г. : материалы. – София : «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 37. – С. 7–10.

5. Багмут И. Ю. Влияние олигоэфиров на содержание гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке крови крыс / И. Ю. Багмут, Н. А. Клименко, В. И. Жуков // Перспективы образования в науке и технике – 2013 : материалы IX междунар. науч.-практ. конф. Польша, Пшемьсь, 7–15 ноября 2013 г. – Пшемьсь : Nauka i studia, 2013. – Т. 28. – С. 3–6.

6. *Oligoethers influence on warm-blooded animals ionic metabolism under subacute experiment condition* / I. Yu. Bagmut, V. I. Zhukov, O. V. Zaitseva [et al.] // Nauka i studia. – Vol. 8 (118). – Polska, Przemysl : "Nauka i studia", 2014. – P. 15–21.

7. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В. И. Жуков, Л. Д. Попова, О. В. Зайцева [и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 435 с.

8. Жуков В. И. Фториды: биологическая роль и механизм действия / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, В. И. Пивень. – Белгород, 2006. – 224 с.

9. Состояние функции детоксикации и основных видов обмена веществ у животных, подвергавшихся пероральному субтоксическому влиянию лапроксидами / Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут, В. И. Жуков // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 2 (111), вип. 3. – С. 138–144.

10. Влияние субтоксических доз лапроксидами на основные виды обмена веществ у животных в эксперименте / Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут, В. И. Жуков // Напряжки реалізації європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні : Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Полтава, 29–30 травня 2014 р. : матеріали. – Полтава, 2014. – С. 43–45.

11. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, В. А. Капустник. – Харьков : Раритеты Украины, 2012. – 120 с.

12. Щербань Н. Г. Оценка рисков здоровья населения опасных отходов (биологические аспекты) / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов. – Харьков : Віровець А. П. «Апостроф», 2010. – 156 с.

13. Mathien-Nolf M. Poisons in the air: A cause of chronic disease in children / M. Mathien-Nolf // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. – Vol. 40, N 4. – P. 483–491.

14. Moncada S. Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway / S. Moncada, A. Higgs // New



REFERENCES

1. Bagmut I.Yu. *Pidgostra diya oligoefirov na pokazniki nukleyinovogo ta bilkovogo obminu u pechintsi eksperimentalnih tvarin*. Actual problems of functional morphology. Abstr. of the internet-conf. dedicated to 100th Ye. D. Bromberg anniversary. Poltava, 2014. p. 4.
2. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie raznykh doz oligoefirov novoy gruppy na produktsiyu eykozanoidov v eksperimente*. Education and science of the 21st century 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Sofia. "Byal GRAD-BG" OOD 2013; 11: 34-39.
3. Bagmut I.Yu., Zhukov V.I., Klimenko N.A. *Vliyanie malyykh doz oligoefirov na uglevodnyy i energeticheskiy obmen*. Scientific Industry of the European continent in 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Czech Republic, Prague: Publishing House "Education and Science" s. r. o. 2013; 27: 9-14.
4. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie oligoefirov na sodержanie gonadotropinov i polovykh gormonov v syivorotke krovi krysa*. Achievements of high school in 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Bulgaria, Sofia: "Byal GRAD-BG" OOD 2013; 37: 7-10.
5. Bagmut I.Yu., Klimenko N.A., Zhukov V.I. *Vliyanie oligoefirov na sodержanie gonadotropinov i polovykh gormonov v syivorotke krovi krysa*. Educational Perspectives in Science and Technology - 2013. Abstr. of the IX Int. Conf. Polska, Przemysl. "Nauka i studia" 2013; 28: 3-6.
6. Bagmut I.Yu., Zhukov V.I., Zaitseva O.V. et al. *Oligoethers influence on warm-blooded animals ionic metabolism under subacute experiment condition*. *Nauka i studia* 8 (118). Polska, Przemysl "Nauka i studia" 2014. C. 15-21.
7. Zhukov V.I., Popova L.D., Zaitseva O.V. et al. *Prostyie i makrotsiklicheskie efiry: nauchnyie osnovy okhrany vodnykh obyektov*. Kharkov, Torrado 2000, 435 p.
8. Zhukov V.I., Zaitseva O.V., Piven V.I. *Ftoridy: biologicheskaya rol i mekhanizm deystviya*. Belgorod 2006. 224 p.
9. Klimenko N.A., Kucheryavchenko M.A., Bagmut I.Yu., Zhukov V.I. *Condition of function of detoxication and basic types of metabolism in animals subjected to peroral subtoxic action by laproxides*. *Bull. biol. i med. problem* 2014; 2 (111); 3: 138-144.
10. Klimenko N.A., Kucheryavchenko M.A., Bagmut I.Yu., Zhukov V.I. *Vliyanie subtoksicheskikh doz laproksidov na osnovnyie vidy obmena veschestv u zhivotnykh v eksperimente*. Directions implementation of the European health strategy in 2020 in Ukraine. Abstr. Int. Conf. Poltava 2014: 43-45.
11. Shcherban N.G., Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Kapustnik V.A. *Bio-khimicheskie mekhanizmy radiomimeticheskikh effektov poverkhnostno-aktivnykh veschestv*. Kharkov. Ukrainian Raritets 2012. 120 p.
12. Shcherban N.G., Zhukov V.I., Myasoedov V.V. *Health Risk Assessment of Hazardous Wastes population (biological aspects)*. Kharkov. Virovets A. P. "Apostrof" 2010. 156 p.
13. Mathien-Nolf M. *Poisons in the air: A cause of chronic disease in children*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002; 40 (4): 483-491.
14. Moncada S., Higgs A. *Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway*. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 2002-2012.

Надійшла 08.11.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов

УДК 615.(015/07).276

М. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, А. С. Редер,
І. П. Валиводзь, К. В. Олійник

МЕТАБОЛІЗМ ТА ЕКСКРЕЦІЯ ПОХІДНОГО 3-ПРОПІЛОКСИ-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ТА КУРСОВОМУ ВВЕДЕННЯХ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.(015/07).276

Н. Я. Головенко, В. Б. Ларионов, А. С. Редер, І. П. Валиводзь, Е. В. Олейник
МЕТАБОЛІЗМ И ЭКСКРЕЦИЯ ПРОИЗВОДНОГО 3-ПРОПИЛОКСИ-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНА
ПРИ ОДНОКРАТНОМ И КУРСОВОМ ВВЕДЕНИЯХ

Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Цель работы состояла в изучении путей экскреции и их эффективности после однократного интрагастрального введения пропоксазепам и на фоне курсового применения его нерадиоактивного аналога. Параметры экскреции ^{214}C -7-бром-5-(о-хлорфенил)-3-пропокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (пропоксазепам) оценивали после его однократного введения и на фоне предварительного курсового (7 сут., 35,2 мг/кг) применения его нерадиоактивного аналога методом жидкостной сцинтилляционной фотометрии. Идентификацию метаболитов осуществляли на ВЭЖХ-масс-хроматографе 1260 Infinity с детектором 6530 Accurate Mass Q-TOF (Agilent Technologies, США).

Установлено, что пропоксазепам после однократного введения медленно выводится из организма ($k_{el}=(0,019\pm 0,050) \text{ ч}^{-1}$), преимущественно с мочой — (67,5±18,5) % от введенной дозы. Длительное (7 сут.) введение пропоксазепам не изменяло параметров его экскреции (величи-

