

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ, СЕЧІ ТА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ ЗА СУБХРОНІЧНОЇ ДІЇ 7-ГІДРОКСИКУМАРИНУ

О.М. Філінська¹, к.біол.н., І.В. Харчук¹, к.біол.н., С.В. Яблонська¹, к.біол.н.,
Н.О. Карпезо¹, к.біол.н., О.В. Линчак¹, асп., М.Л. Зінов'єва², м.н.с., Є.А. Сластья³, к.хім.н.,
Т.В. Рибальченко¹, д.біол.н., П.Г.Жмін'юко², д.біол.н.

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка

²Інститут екології та токсикології ім. Л.І.Медведя, Київ

³ПП "Фітон Крим"

РЕЗЮМЕ. 7-гідроксикумарин за умов субхронічного (3 міс.) внутрішньошлункового введення самцям і самкам щурів у дозах 50 мг/кг, 200 мг/кг і 500 мг/кг справляє гепатотоксичну, меншою мірою — нефротоксичну і кардіотоксичну дію та слабку подразнюючу дію на кишечник. За даними біохімічного, морфологічного та гістопатологічного дослідження виявлено, що гепатотоксична дія речовини більше проявляється у самок щурів і характеризується порушенням обміну ліпідів, вуглеводів, а також мікроциркуляції крові в органі.

Ключові слова: 7-гідроксикумарин, гепатотоксичність, нефротоксичність, кардіотоксичність, подразнююча дія.

РЕЗЮМЕ. 7-гідроксикумарин у умови субхронічного (3 мес.) внутрішньогрудного введення самцям і самкам крыс в дозах 50 мг/кг, 200 мг/кг и 500 мг/кг вызывает гепатотоксическое, в меньшей степени — нефротоксическое и кардиотоксическое действие, а также слабое раздражающее действие на кишечник. По данным биохимического, морфологического и гистопатологического исследования выявлено, что гепатотоксическое действие вещества в большей степени проявляется у самок крыс и характеризуется нарушением обмена липидов, углеводов, а также микроциркуляции крови в органе.

Ключевые слова: 7-гидроксикумарин, гепатотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность, раздражающее действие.

SUMMARY. 7-hydroxycoumarin demonstrates hepatotoxic, less pronounced nephrotoxic, cardiotoxic and intestine irritating effect under condition of three month gavage to male and females rat in doses 20 mg/kg, 50 mg/kg and 500 mg/kg b.w. Blood and urine clinical-chemical analysis as well as the results of morphological and histopathological studies show that hepatotoxic effect of 7 hydroxycoumarin is characterized by lipid and carbohydrate metabolism disturbance and liver blood microcirculation change. Female rats are more susceptible to hepatotoxicity of 7 hydroxycoumarin.

Key words: 7-hydroxycoumarin, hepatotoxic, nephrotoxic, cardiotoxic, irritating effect.

Для розв'язання прикладних завдань і фундаментальних проблем медицини і біології сьогодні все ширше використовуються природні та синтетичні похідні кумарину. Серед них виявлено багато біологічно активних сполук, що мають протипухлинну, протизапальну, антиоксидантну, діуретичну, ліпазотропну активності [1, 2, 3]. Одним із похідних кумаринів є 7-гідроксикумарин (C₉H₆O₈), який проявляє антидіабетичну дію [4]. Він широко поширений в багатьох видах рослин та може утворюватись в організмі людини при метаболізмі кумарину [5]. Токсикологічні властивості 7-гідроксикумарину ще недостатньо вивчені.

Для оцінки токсикологічних властивостей та потенційної небезпечності біологічно активних речовин для людини важливе значення має вид, стать та вік експериментальних тварин. У залежності від статевої приналежності тварин дія

ксенобіотиків по-різному може впливати на роботу центральної нервової системи, поведінкові реакції тварин [6], змінювати активність основних ферментів, що включені до метаболізму ендогенних субстратів і синтетичних речовин [7, 8], а також впливати на показники білкового, вуглеводного і ліпідного обмінів різних видів лабораторних тварин [9, 10].

Метою даної роботи є дослідження статевої відмінності біохімічних показників сироватки крові, сечі та морфо-функціонального стану внутрішніх органів щурів при субхронічній дії 7-гідроксикумарину.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на самцях та самках білих щурів з початковою масою 100-120 г. Щурів утримували при світловому дні на стандартному харчовому раціоні. Експериментальні групи тварин (по 5 самців та самок в групі) формували методом

випадкової виборки з урахуванням маси тіла як визначального показника. Досліджувану речовину (7-гідроксикумарин), розведену дистильованою водою, вводили інтрагастрально за допомогою зонда щоденно вранці до годування тварин у дозах 50, 200 та 500 мг/кг протягом трьох місяців. Контрольним тваринам у вище зазначений спосіб вводили дистильовану воду. Щоденно спостерігали за загальним станом тварин, споживанням корму та води. Масу тіла щурів визначали щотижня. Щомісячно збирали добову сечу тварин, відсаджуючи їх у камери для збору сечі, перед тим вводили інтрагастрально 5 мл дистильованої води. Також щомісячно у щурів брали кров для проведення біохімічного дослідження із стегової вени під легким ефірним наркозом, після чого їх піддавали евтаназії методом цервікальної дислокації, проводили макроскопічний аналіз внутрішніх органів. Через три місяці введення

7-гідроксикумарину додатково проводили гістологічні дослідження внутрішніх органів: печінки, нирок, легенів, селезінки, серця, шлунка, кишечника, сім'яників, яєчників та мозку. На четвертий місяць (після місячного відновного періоду) у групі тварин, що отримували досліджувану речовину у дозі 500 мг/кг та у контрольній групі, проводили ті ж самі дослідження, що і після трьох місяців впливу.

Біохімічні показники в сироватці крові, яку отримували методом центрифугування при 1500 г 10 хв., визначали активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст глюкози, хлоридів, сечовини, тригліцеридів за допомогою наборів реактивів фірми PLIVA-Lachema (Чеська Республіка), активність аланін- (АлАт) та аспартат- (АсАт) амінотрансфераз — "Реагент" (Україна), креатиніну, холестерину. Кількість білка визначали за методом Лоурі [11]. Сечу фільтрували та визначали в ній рН, питому вагу,

вміст білка, креатиніну, сечовини, глюкози, та хлоридів за допомогою зазначених наборів реактивів.

Для гістологічного аналізу зразки тканин фіксували у рідині Буена, після стандартної гістологічної обробки заливали у парафін, робили зрізи товщиною 5-7 мкм та забарвлювали їх гематоксиліном-еозинном-оранжем. Морфофункціональний стан внутрішніх органів оцінювали за загальноприйнятими критеріями [12].

Статистична обробка результатів була проведена за t-критерієм Стьюдента. Для відповідних розрахунків використовували стандартний пакет програм статистичного аналізу Microsoft Excel. Достовірною вважалась різниця при значеннях $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Дослідження токсикодинаміки 7-гідроксикумарину за умов субхронічного (впродовж трьох місяців) внутрішньошлункового введення шурам (самцям і самкам) у дозах 50, 200 і 500 мг/кг показало, що 7-

гідроксикумарин не викликав зміни таких показників крові: концентрація білка, холестерину, креатиніну, хлоридів, активність ферментів АсАт і ЛДГ упродовж трьох місяців експерименту.

Як видно з таблиці 1, за дії 7-гідроксикумарину в мінімальній дозі (50 мг/кг) у шурів самців спостерігалось зниження вмісту глюкози в крові на 58,2 % і підвищення концентрації кальцію на 40,3 % через 1 місяць. У самок підвищувалась концентрація тригліцеридів через 2 і 3 місяці впливу речовини (на 21,1 % і 43,1 %, відповідно) і активність АлАт (на 36,1 %) на 3 місяці дослідження.

7-гідроксикумарин у дозі 200 мг/кг викликав у шурів через 1 місяць зниження концентрації глюкози на 64,0 % у самців та на 50,3 % у самок. У самок дозозалежно підвищувався вміст тригліцеридів у всі терміни дослідження (на 140 %, 32,0 % і 69,6 % через 1, 2 і 3 місяці впливу речовини відповідно),

Таблиця 1

Зміни біохімічних показників сироватки крові шурів під впливом 7-гідроксикумарину

Концентрація мг/кг	I місяць											
	Глюкоза ммоль/л		Тригліцериди ммоль/л		АлАТ мкмоль/год · мл		ЛФ мккат/л		Сечовина ммоль/л		Кальцій ммоль/л	
	Самці	Самки	Самці	Самки	Самці	Самки	Самці	Самки	Самці	Самки	Самці	Самки
Контр- роль	4,33±0,36	3,68±0,40	0,96±0,17	0,83±0,07	1,64±0,07	1,46±0,19	4,59±0,44	4,89±0,33	6,74±0,19	7,74±0,50	0,77±0,11	0,85±0,11
50	1,81±0,08*	2,90±0,23	0,83±0,08	1,24±0,23	1,50±0,07	1,10±0,061	5,08±0,10	4,08±0,08	7,64±0,82	7,99±0,55	1,08±0,06*	1,06±0,13
200	1,56±0,02*	1,83±0,04*	1,06±0,07	2,00±0,23*	1,52±0,14	1,74±0,06	5,78±0,94	5,25±0,59	7,20±0,16	9,12±1,41	1,29±0,06*	1,66±0,19*
500	2,84±0,44*	1,74±0,02*	0,94±0,15	1,96±0,08*	1,80±0,23	1,24±0,02	5,79±0,69	5,53±0,42	8,25±1,04	7,04±0,36	1,26±0,16*	1,71±0,18*
II місяць												
Контр- роль	3,05±0,63	3,03±0,32	1,02±0,04	1,04±0,06	1,59±0,15	1,89±0,08	5,56±0,31	5,24±0,57	7,79±0,22	7,92±0,25	1,03±0,06	0,85±0,03
50	2,89±0,64	2,61±0,26	1,02±0,09	1,26±0,05*	1,86±0,18	1,70±0,05	6,85±0,92	3,98±0,35	8,19±0,23	9,42±0,58	0,90±0,03	1,01±0,05*
200	2,59±0,84	2,23±0,39	0,91±0,14	1,37±0,12*	1,64±0,12	1,70±0,11	5,74±0,44	5,69±0,87	8,17±0,35	10,40±0,78*	1,00±0,05	1,00±0,01*
500	2,02±0,17	1,83±0,11*	1,16±0,06	1,47±0,11*	2,45±0,14*	1,72±0,04	6,27±0,73	5,87±0,45	8,84±0,42	10,93±0,78*	1,04±0,05	0,99±0,04*
III місяць												
Контр- роль	3,43±0,66	3,22±0,18	1,14±0,15	1,02±0,07	1,24±0,10	1,08±0,03	4,19±0,44	3,18±0,24	6,72±0,19	7,05±0,12	0,97±0,08	1,01±0,07
50	3,11±0,48	3,57±0,88	1,00±0,06	1,46±0,12*	1,46±0,10	1,47±0,02*	4,40±0,37	3,67±0,34	7,64±0,82	7,42±0,77	1,83±0,10	0,97±0,04
200	3,25±0,52	3,50±0,32	1,11±0,10	1,73±0,09*	1,34±0,11	1,52±0,02*	4,82±0,21	3,89±0,14*	7,20±0,16	7,53±0,21	1,98±0,07	1,01±0,05
500	2,37±0,32	1,87±0,19*	1,12±0,12	1,80±0,05*	1,98±0,15*	1,65±0,02*	6,49±0,59*	4,39±0,49*	10,11±0,12*	9,16±0,19*	1,83±0,07	1,03±0,04
IV місяць												
Контр- роль	3,32±0,13	3,09±0,14	1,42±0,10	1,21±0,15	1,46±0,03	1,46±0,03	4,01±0,10	4,32±0,82	9,15±0,54	10,82±0,57	0,88±0,05	0,78±0,05
500	3,01±0,14	2,57±0,23	1,76±0,18	1,76±0,08*	1,54±0,18	1,54±0,18	5,97±0,36*	4,04±0,35	15,07±0,78*	18,32±2,32*	1,52±0,16	0,80±0,04

Примітка — * позначена вірогідна різниця між дослідом і контролем при $p \leq 0,05$; $n=5$.

Зміни біохімічних показників сечі щурів під впливом 7-гідроксикумарину

Концентрація мг/кг	III місяць			
	Білок, г/л		рН	
	Самці	Самки	Самці	Самки
Контроль	0,07±0,008	0,06±0,008	6,3±0,07	6,9±0,08
50	0,10±0,008*	0,13±0,006*	6,3±0,23	6,49±0,11*
200	0,19±0,009*	0,15±0,030*	6,1±0,09	5,94±0,17*
500	0,21±0,012*	0,32±0,030*	5,6±0,24*	5,84±0,03*
IV місяць				
Контроль	0,04±0,005	0,04±0,59	6,65±0,10	7,65±0,10
500	0,05±0,01	5,52±1,00	6,47±0,20	7,47±0,20

підвищувався вміст сечовини на 31,3 % через 2 місяці та активність ферментів (АлАт — на 40,7 % і ЛФ — на 22,3 %) через 3 місяці дослідження. Концентрація кальцію в крові збільшувалась у самців — на 67,5 % на початку дослідження (1 міс.), у самок — на 95,3 % і 17,7 % через 1 та 2 місяці відповідно.

7-гідроксикумарин у дозі 500 мг/кг у самців викликав зниження концентрації глюкози у сироватці крові на 34,4 % на початку дослідження (1 міс.), концентрація сечовини у самців була підвищеною на 51,0 % на третьому місяці дослідження, зростала також активність ферментів — АлАт (на 54,0 % і 59,7 % через 2 і 3 міс. відповідно) та ЛФ (на 54,9 % через 3 міс.). У самок під впливом максимальної дози 7-гідроксикумарину знижувався вміст глюкози в сироватці крові — на 52,7 %, 40,0 % і 40,3 % та підвищувались концентрація тригліцеридів (на 136 %, 41,0 % і 76,5 % через 1, 2 і 3 місяці відповідно), вміст сечовини (на 38,0 % і 30,0 % через 2 і 3 міс. відповідно) та активність ферментів — АлАт (на 52,8%) і ЛФ (на 38,1 %) через 3 міс. Концентрація кальцію збільшувалась у самців (на 63,6 %) та самок через 1 і 2 міс., на 101,2 % і на 16,5 % відповідно.

На четвертому місяці дослідження, після відновного періоду, у тварин, що отримували максимальну дозу 7-гідроксикумарину відбувалась часткова нормалізація досліджених біохімічних показників крові. У тварин обох статей була підвищеною концентрація сечовини в сироватці крові (на 80 % у самців і 85 % самок). У самців зберігалось підвищення активності АлАт (на 20 %) і ЛФ (на 95 %). У самок залишався

підвищенням вміст тригліцеридів у сироватці крові (на 45,5 %).

Встановлено, що за субхронічної дії 7-гідроксикумарину в досліджуваних дозах упродовж всього експерименту змін таких показників сечі, як питома вага, концентрація креатиніну, глюкози, сечовини та хлоридів не відбувалось. Як видно з таблиці 2, зміни біохімічних показників сечі піддослідних щурів обох статей виявлені тільки на 3 місяці експерименту. Концентрація білка в сечі зростала у самок — на 116 %, 150 % і 433 %, у самців — на 42 %, 171 % і 200 % за дії речовини в дозах 50, 200 і 500 мг/кг, відповідно. Показник рН сечі знижувався у самок на 6,1 %, 13,9 % і 15,4 % при дії 7-гідроксикумарину при всіх дозах, у порядку зростання. У самців зниження даного показника (на 11 %) спостерігалось тільки за дії максимальної дози речовини. Після відновного періоду змін параметрів сечі у тварин, що зазнали впливу 7-гідроксикумарину в дозі 500 мг/кг, не виявлено.

Таким чином, дані клініко-біохімічного дослідження свідчать про те, що 7-гідроксикумарин в діапазоні доз 50-500 мг/кг справляє гепатотоксичну та нефротоксичну дію. Гепатотоксична дія проявляється порушенням показників обміну ліпідів (підвищення рівня тригліцеридів) та вуглеводів (гіпоглікемія). Нефротоксична дія характеризується протеїнурією, порушенням рН сечі, а також ушкодженням фільтраційної функції нирок, про що свідчить підвищення концентрації сечовини в сироватці крові.

Аналіз статевих відмінностей дії 7-гідроксикумарину за даними біохімічних досліджень показав, що на початку дослідження у самців і самок, спостерігається зниження

концентрації глюкози в крові. У самок у цей період підвищується рівень тригліцеридів у крові, тоді як у самців рівень тригліцеридів не зазнає впливу протягом всього експерименту. В подальшому (2 та 3 місяці) у самців рівень глюкози нормалізуються, проте зростає активність ферментів АлАт і ЛФ при дії максимальної дози. А у самок відбувається поступове наростання змін біохімічних показників сироватки крові протягом всього дослідження при дії всього діапазону доз. У самців і самок максимальні зміни клініко-біохімічних показників крові спостерігаються через 3 місяці дослідження при дії речовини в максимальній дозі, проте у самок відбувається порушення більшого спектра показників, зокрема для них є характерним зниження рівня глюкози і підвищення вмісту тригліцеридів, що свідчить про більшу вираженість порушень вуглеводного та ліпідного обміну.

Підвищення активності ферментів АлАт і ЛФ свідчить про ушкодження гепатоцитів і спостерігається у тварин обох статей в кінці дослідження (3 місяці), проте у самців воно спостерігається тільки при дії максимальної дози 7-гідроксикумарину, а у самок активність ферментів підвищується при дії всього діапазону доз.

Зміни біохімічних показників свідчать про більшу вираженість гепатотоксичного ефекту 7-гідроксикумарину у самок, що підтверджують результати морфологічного і гістопатологічного дослідження печінки.

Відносна маса печінки у самців вірогідно зростала при дії препарату у дозі 200 мг/кг та 500 мг/кг і становила відповідно $4,71 \pm 0,09\%$ і

4,76 ± 0,23% (контроль — 3,92 ± 0,14%) маси тіла тварин. У самок шурів відносна маса печінки вірогідно збільшувалась при всіх дозах і становила при 50 мг/кг — 4,97 ± 0,13%, 200 мг/кг — 5,02 ± 0,19%, 500 мг/кг — 4,92 ± 0,37% (контроль — 3,08 ± 0,10%) маси тіла.

Мікроскопічне дослідження печінки показало, що у самців шурів зміни відбуваються переважно у перипортальній зоні печінкових часточок. При дії препарату у дозі 50 мг/кг у цій зоні з'являються окремі клітини з невеликою кількістю вакуолей. Доза 200 мг/кг викликає збільшення кількості вакуолізованих клітин. Гепатоцити містять велику кількість округлих вакуолей різних розмірів, що є ознакою жирової дистрофії. Структурні зміни у печінці самців шурів, що були виявлені під впливом менших доз, при дії 7-гідроксикумарину в дозі 500 мг/кг стають більш вираженими. У перипортальній зоні печінкової часточки розширюється площа, яку займають вакуолізовані клітини, зростає кількість вакуолей у гепатоцитах та їх розміри. В поодиноких випадках з'являється невелика кількість дрібних еозинофільних гепатоцитів. Мікроциркуляторне русло, переважно у перипортальній зоні, при дії всіх доз реагує звуженням синусоїдних гемокапілярів. У самок гістопатологічні зміни також спостерігаються при дії 7-гідроксикумарину в дозах 50-500 мг/кг, але вони є більш вираженими, ніж у самців. На відміну від самців у них немає зональних відмінностей щодо реакції гепатоцитів. Як у централобулярній, так і у перипортальній зонах печінкової часточки відбуваються однакові зміни: гепатоцити розбухлі, містять велику кількість дрібних вакуолей. Спостерігається значне кровонаповнення судин. Синусоїдні гемокапіляри звужені, переповнені форменими елементами крові, що свідчить про застійні явища у кровоносній системі печінки. Ступінь змін наростає із збільшенням дози.

Отже, за гістологічними ознаками 7-гідроксикумарин викликає помірну жирову дистрофію печінки та порушення її мікроциркуляторного русла в обох статей шурів. Однак у самців ці зміни відбуваються переважно у перипортальній зоні, а у самок — в обох зонах печінкової часточки.

Відомо, що характерною особливістю для шурів у нормі є наявність статевих відмінностей щодо будови морфофункціональної одиниці печінки — печінкової часточки. Статеві особливості у будові печінки проявляються у розмірах синусоїдних гемокапілярів, просвіт яких у самців більший, ніж у самок. Таким чином, статеві розбіжності щодо прояву гепатотоксичної дії 7-гідроксикумарину можуть бути наслідком морфофункціональних відмінностей печінки у самців та самок шурів, зокрема мікроциркуляторних особливостей печінкової часточки.

За даними гістопатоморфологічного дослідження, так само як і клініко-біохімічного, так і статевих відмінностей у реакції нирок шурів дослідження на вплив 7-гідроксикумарину в усіх дозах не виявлено. 7-гідроксикумарин у дозі 200 мг/кг і вище викликає значні порушення структури нирок у самок і самців шурів, не однаково виражені у різних особин. При дії препарату у дозі 200 мг/кг незначна частина клубочків зморщується, епітеліальні клітини проксимальних каналців набухають. Відмічено незначне розширення просвіту дистальних каналців та зниження висоти їх епітелію. Із збільшенням дози до 500 мг/кг відбувається поглиблення змін у нирках. Відбувається набухання та вакуолізація клітин епітелію, проксимальних каналців, що призводить до зменшення їх просвіту. Місцями спостерігається лізис апікальної частини епітеліоцитів, а також лізис частини ядер. Епітелій дистальних каналців зазнає ще більших структурних порушень, ніж епітелій проксимальних каналців. Значний відсоток клітин має зруйновану апікальну частину, залишки деформованих ядер сконцентровані біля базальної мембрани. Частина епітелію дистальних каналців зруйнована повністю. В збірних трубочках мозкового шару нирки висота епітелію зменшується.

Мікроскопічне дослідження серцевого м'яза показало, що 7-гідроксикумарин у дозах 50 мг/кг та 200 мг/кг викликає незначне витончення кардіоміоцитів самців шурів. У міокарді самок під впливом двох менших доз препарату помітних змін не виявлено, окрім незначного

зменшення кровонаповнення судин. При дії 7-гідроксикумарину в дозі 500 мг/кг статеві відмінності у реакції міокарда шурів на препарат зникають. У самців і самок відбувається витончення кардіоміоцитів. Вони розміщуються менш щільно, ніж у контролі. Одночасно збільшуються проміжки між пучками м'язових волокон. Зменшується кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла серця в обох статей шурів.

7-гідроксикумарин у дозах 50 мг/кг і 200 мг/кг не спричиняє помітних структурних змін у легенях самців і самок шурів. Доза 7-гідроксикумарину 500 мг/кг у самців шурів викликає потовщення міжальвеолярних перегородок. Епітеліальні клітини альвеолярної стінки набувають кубічної форми. Ядра респіраторних альвеолоцитів овальні або навіть округлі. У самок відбуваються такі ж зміни у легенях, але вони менше виражені. Таким чином, респіраторний відділ легень самців шурів більш чутливий до впливу 7-гідроксикумарину порівняно із самками.

У кишечнику після впливу 7-гідроксикумарину в дозі 50 мг/кг у шурів обох статей подекуди відбувається розширення верхніх частин ворсинок, збільшується кровонаповнення судин у цьому місці. Доза 200 мг/кг як у самок, так і у самців викликає появу булавовидних ворсинок, в місцях розширення яких спостерігається застій лімфи та повнокрів'я судин. Кінці ворсинок подовжені, заповнені сполучною тканиною. Після впливу 7-гідроксикумарину у дозі 500 мг/кг спостерігається помітне видовження ворсинок та зменшення глибини кишкових крипт. Тонкі та видовжені кінці ворсинок заповнені сполучною тканиною, вони не містять кровонесних та лімфатичних судин. Подекуди спостерігаються невеликі осередки запалення: збільшення кількості лейкоцитів у епітеліальному шарі. Спостерігається повнокрів'я судин ворсинок та застійні явища у лімфатичних судинах. У стромі ворсинок з'являється підепітеліальний набряк. Це свідчить про зниження обмінних процесів між абсорбційними клітинами та кров'ю. Отже, 7-гідроксикумарин призводить до застійних явищ у кровонесних та лімфатичних

судинах слизової оболонки тонкої кишки та підепітеліального набряку.

В мозку, селезінці, наднирниках, гонадах, шлунку змін під впливом 7-гідроксикумарину в обох статей шурів не виявлено.

Після відновного періоду в усіх органах спостерігається зникнення гістопатологічних змін, що були викликані впливом 7-гідроксикумарину в максимальній дозі.

Висновки

1. 7-гідроксикумарин при субхронічному інтрагастральному введенні в діапазоні доз 50-500 мг/кг справляє дозозалежну загальнотоксичну дію на організм шурів самців та самок, що про-

являється, переважно, ураженням печінки, нирок, кишечнику, меншою мірою — міокарда.

2. Гепатотоксична дія 7-гідроксикумарину проявляється у шурів самців та самок в усьому діапазоні досліджених доз та характеризується порушенням вуглеводного та ліпідного обміну, жировою дистрофією гепатоцитів, змінами мікроциркуляції в печінці, що викликає звуження синусоїдних капілярів.

3. Нефроотоксична дія 7-гідроксикумарину характеризується ушкоджуючим впливом на клубочкові та каналцеві структури, внаслідок чого порушується концентраційна та видільна функції нирок.

4. 7-гідроксикумарин викликає помірні кардіодистрофічні зміни, помірні запальні процеси у слизовій оболонці кишечнику та слабкий вплив на структурні елементи респіраторного відділу шурів.

5. Виявлено статеву відмінність гепатотоксичної та кардіотоксичної дії 7-гідроксикумарину в експерименті на щурах. Ураження печінки, за біохімічними показниками та морфологічними ознаками, сильніше проявляється у самок шурів. За даними гістопатологічного дослідження у шурів самців кардіотоксична дія дослідженої речовини більша, ніж у самок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міщенко О.Я. Вивчення впливу засобу "Поллентар" на стан центральної нервової системи у шурів / О.Я. Міщенко // Фармак. та лікар. токсикол. — 2008. — №5-6. — С. 20-23.
2. Волошук Н.І. Порівняльна оцінка нефротоксичної дії диклофенаку натрію, німесуліді та целекоксибу у самців та самиць шурів та нефропротективна дія препаратів флаванонідів та ізофлаванонідів / Н.І.Волошук // Фармак. та лікар. токсикол. — 2008. — №5-6. — С. 68-73.
3. Colby H. D. Regulation of hepatic drug and steroid metabolism by androgens and estrogens // H. D. Colby / Advances in Sex Hormone Research. — 1980. — № 4.- P. 27-71.
4. Benedito M.A. Gender differences in the activities of aspirin-esterases in rat tissues / M A. Benedito // Braz. J. Med. Biol. Res. — 1998. — Vol. 31, N 9. — P. 1113-1118.
5. Половые различия по биохимическим показателям крови у различных видов лабораторных животных / М.Л. Малинин, Е.И. Тихомирова, Л.Б. Обух [и др.] // Известия Саратовского университета. Сер. Химия. Биология. Экология. — 2008. — Т. 8, вып. 1. — С. 51-54.
6. Oral anticoagulant treatment with coumarin derivatives does not influence plasma homocysteine concentration / H.Willems, M. den Heijer, W. Gerrits [et al.] // Europ. J. Inter. Med. — 2007- Vol. 17, N 2. — P. 120-124.
7. A novel nonpeptide HIV-1 protease inhibitor: elucidation of binding mode and its application of the design of related analogs / E.A. Lunney, S.E. Hagen, J.M. Domagala [et al.] // J. Med. Chem. — 1994. -V.37, №17. — P. 2664-2677.
8. Сараф А.С. Поиск новых противоаллергических соединений в ряду производных кумарина и изучение механизмов действия / А.С. Сараф, А.В. Симонян, Э.Т. Оганесян // Эксперим. и клинич. фармакология. — 1993. — Т. 56, № 2. — С. 47-50.
9. Lowry O.H. Protein measurement with the folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.I. Rosenbroun, A.L. Farr, R.I. Randall // J. Biol. Chem. -1951. -Vol. 193. -P. 265-275.
10. Атлас патологической гистологии / Н.Е. Ярыгин, В.В. Серов — М.: Медицина, 1977. — 200 с.
11. Ramesh B. Antihyperlipidemic and antidiabetic effects of umbelliferone in streptozotocin diabetic rats / B. Ramesh, K.V. Pugalendi // Yale J. Biol Med. — 2005. — V.78. — №4. — P. 189-196.
12. Lake B.G. Coumarin metabolism toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. / B.G. Lake B.G. // Food and Chemical Toxicology. - 1999. — № 37. — P. 423-453.

Надійшла до редакції 13.07.2010 р.