

CD4+ lymphocytes were unevenly distributed in the pulp: the overwhelming majority was localized in lymphoid nodule (66,97 %), in lymphoid sheaths near the vessels of white splenic pulp was 30,73 % of the total number of pulp populations, the smallest remainder (2,30 %) was located in red pulp. In the structure of lymphoid nodule, these lymphocytes were also distributed unevenly: 39,95 % were localized in the zone near the vessels, 6,52 % – in mantle zone of lymphoid nodule (or 4,24±1,28 pieces per unit area), in the light centre of lymphoid nodule their number was equal to 20,43±5,12 pieces per unit area, in the marginal zone – 14,63±3,07 pieces per unit area). The CD8+ lymphocytes were predominantly concentrated in the lymphoid nodule of white pulp (60,28 %), the remainder – in lymphoid sheaths near the vessels, to wit 38,1 % or 22,28±4,17 pieces per unit area and insignificant in red pulp – 1,62 %, which was only 0,95±0,78 pieces per unit area. The morphometric studies have shown that in the mantle zone of the lymphoid nodule of this population was significantly less in 5,95 times the light center of the lymphoid nodule (2,39±0,85 pieces per unit area and 10,86±2,83 pieces per unit area, respectively). The amount of lymphocytes CD8+ in the in a zone near the vessels of the lymphoid nodule was 14,21±2,38 pieces per unit area, which was 40,3 % of the total number of lymphoid nodule white pulp spleen.

Among the populations of B-lymphocytes, the spleen of the pig's spleen was slightly superior to CD19 + -lymphocytes compared with lymphocytes with markers of CD20+ (75,14±7,13 and 71,95±7,36 pieces per unit area, respectively). The largest number of these lymphocytes were found in the lymphoid nodule (77,93 %), and the lowest – in red pulp (8,6 %). In lymphoid sheaths near the vessels of the white pulp, their share was 13,47 %. In lymphoid nodule, lymphocytes CD19+ were dominated in the marginal zone (44,96 %). In the light center of a lymphoid nodule, the number of lymphocytes CD 19+ was amounted to 29,92 % of the total number of this lymphoid nodule in white pulp lymphocytes and was 17,52±3,41 pieces per unit area. In the mantle zone and zone near the vessels of lymphoid nodule lymphocytes with markers CD19+ were occupied 14,38 % and 10,74 % of their total lymphoid nodule number. Immunohistochemical studies have established the distribution of lymphocytes with markers of CD20+ as follows: 76,96 % was localized in the lymphoid nodule of white pulp, 13,0 % in a zone near the vessels of white pulp and 7,23 % in red pulp.

**Key words:** spleen, immunohistochemistry, CD-lymphocytes, morphology, morphometry, pig, pulp, lymphoid follicles.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 20.03.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-55-61

УДК 57.017.053:615.91

*Кратенко Р. І.*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ**

### **КРАУН-ЕТЕРІВ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН**

**Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди (м. Харків)**

**royalpear@ukr.net**

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Механізм біологічної дії ксенобіотиків на організм теплокровних тварин» (№ державної реєстрації 0111U011921).

**Вступ.** Попередні наші повідомлення стосувалися біологічної активності краун-етерів у під гострому [1,2] та хронічному [3] токсикологічних експериментах, і було показано негативний вплив цих речовин на стан мембран клітин, процеси мікросомального окиснення, деякі ланки ендокринної системи щурів.

**Метою** даного дослідження було вивчення загальної токсичної дії речовин на організм теплокровних тварин в умовах гострого та під гострого токсикологічних експериментів.

**Об'єкт і методи дослідження.** Токсикологічні дослідження з визначенням параметрів токсичності виконані на статевозрілих щурах популяції Wistar, білих мишах та морських свинках з урахуванням методичних вказівок О.М. Єлізарової [4]. У кожній групі було

по 10 тварин. Тваринам перорально за допомогою зонда вводили водні розчини речовин одноразово у діапазоні доз 1,0-10,0 г/кг маси у випадку гострого експерименту та щоденно протягом 30 діб у дозах 1/10, 1/100 і 1/1000 LD<sub>50</sub> у випадку підгострого. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми води. Дослідження біохімічних параметрів здійснювали через 30 діб після початку експерименту, а для деяких – ще й на 15-ту добу у крові, яку відбирали з під'язикової вени.

**Клінічні прояви гострого отруєння** вивчали з урахуванням методичних рекомендацій Єлізарової [4]. Дози були обрані таким чином, щоб визначити летальний ефект в інтервалі доз LD<sub>0</sub>-LD<sub>100</sub>. Спостереження за тваринами проводили протягом 15 діб. Реєстрували час загибелі тварин і сумарну кількість введеної речовини. Оцінювання результатів проводили на підставі середнього ефективного часу загибелі тварин [5].

Розрахунок середньолетальних доз ( $LD_{50}$ ) здійснювали відповідно до Красовського [5]. Загиблі тварини та тварини, що вижили, піддавалися розтинку з подальшим макро- та мікроскопічним дослідженням.

Кумулятивні властивості речовин вивчали за методом Lim [6]. Отримані коефіцієнти кумуляції порівнювали з параметрами динамічних кривих хемілюмінесценції. Розрахунок коефіцієнта кумуляції проводили за формулою:  $K_k = (D_k \cdot 50) / (LD_{50} \cdot a \cdot n)$ , де  $D_k$  – сумарна доза, що отримана усіма тваринами протягом експерименту (загиблими і що вижили);  $n$  – число тварин;  $a$  – відсоток загиблих. Також для розрахунку коефіцієнтів кумуляції використовували формули:  $K_k = LD_{50(n)} / LD_{50}$  де  $LD_{50(n)}$  – середньолетальна доза за умов  $n$ -кратного введення речовин;  $r = D_p \cdot ET_{50(n)} / LD_{50}$  де  $D_p$  – разова доза,  $ET_{50(n)}$  – середньо-ефективний час загибелі тварин за умов  $n$ -кратного введення речовин (формула Ю.С. Кагана).

Динаміку маси тіла та загальний стан організму тварин вивчали з урахуванням рекомендацій Єлізарової [4].

Шкірно-резорбтивну дію досліджуваних краун-ефірів вивчали шляхом щоденного втирання речовин протягом 10 днів. Для цього з обох боків у морських свинок виголювали шерсть на площі 5x5 см. На один бік наносили 0,1 мл речовини з наступним утиранням у шкіру, на іншій – водопровідну питну воду. Подразнюючу дію краун-ефірів на шкіру вивчали також й біохемілюмінесцентним методом [7]. Об'єктом дослідження була кров щурів, хвосту яких занурювалися в 20% розчини досліджуваних речовин та водопровідну воду (контрольна група). На медичному хемілюмінометрі ХЛМЦ1-01 визначали інтенсивність хемілюмінесценції крові, розведеної фізіологічним розчином, дослідних і контрольних тварин через 1, 2, 3 і 4 години експозиції.

Морфологічному дослідженню піддавалися печінка, нирки, селезінка, головний мозок, шлунок, тонкий і товстий кишечник, щитовидна залоза, наднирники, серце. Шматочки тканин подрібнювали у краплині фіксатору й переносили у свіжу порцію охолодженого до 4°C фіксатору на 2-3 години. Як фіксатор використовували 1% забуферений розчин чотириокису осмію. По закінченні фіксації шматочки тканини промивали у буферному розчині й зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та ацетоні. Тканини просували, розташовували у блоках в суміші епоксидних смол відповідно до загальноприйнятих методик. Полімеризацію блоків здійснювали у термостаті при температурі 60°C протягом двох діб. З одержаних таким чином блоків на ультрамікромомі УМТП-6 виготовляли ультратонкі зрізи, які після контрастування цитратом свинцю вивчали під електронним мікроскопом ЕМВ-100 БР при прискорюючій напрузі 75 кВ. Збільшення обиралося адекватно меті дослідження й коливалося у межах 20 000-60 000 разів.

Експериментальні дослідження було проведено з дотримання вимог гуманного ставлення до піддо-

слідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Першим етапом профілактичної токсикології є визначення параметрів токсичності, що дає змогу отримати інформацію про ступінь небезпеки речовини для організму людини та навколишнього середовища [8]. При цьому визначають летальний ефект в інтервалі доз  $LD_0$ - $LD_{100}$ . Найбільш часто застосовуваним показником верхніх параметрів є середньолетальна доза ( $LD_{50}$ ). Дози  $LD_{100}$  і  $LD_0$  не можуть вважатися в достатньому ступені визначеними, тому і застосовуються значно рідше.

Середньолетальна доза визначається статистичними методами, методом пробіт-аналізу, який має ряд переваг, тому що не вимагає однакових інтервалів між досліджуваними дозами, однакової кількості тварин на кожну дозу, не вимагає обов'язкового досягнення величин  $LD_0$  і  $LD_{100}$ . Однак цей метод має й недоліки: суб'єктивність проведеної прямої, що виражає залежність величини ефекту від дози, тривалий час, необхідний для виконання досить складних підрахунків. Метод Karber [9] усуває ці недоліки і полягає в тому, що випробується дія чотириох-п'яти доз, включаючи дозу, яка не викликає загибелі тварин, і дозу, яка призводить до загибелі усіх тварин, а потім за відповідною формулою знаходиться  $LD_{50}$ . У методі Berhens [10] будується характеристична крива летальності, починаючи від дози, яка ще не викликала загибелі тварин, і закінчуючи дозою, при введенні якої загинули усі тварини. По осі ординат відзначають кількість загиблих тварин у відсотках, а по осі абсцис – дози речовини. Для обчислення середньолетальної дози з точки на кривій, що відповідає 50% летальності, опускають перпендикуляр на абсцису, де відкладені дози речовини, та знаходять  $LD_{50}$ . Для проведення повного експерименту щодо встановлення параметрів токсичності потрібно в цілому велика кількість тварин.

Кротов І.О та співавт. [11] запропонували спосіб оцінки токсичної дії краун-ефірів при їх гігієнічній регламентації у воді водоймищ. При цьому для вивчення гострої токсичності хімічними, патологоанатомічними та гістоморфологічними методами в крові експериментальних тварин визначають вміст гемоглобіну, метгемоглобіну, а також зміну вагових коефіцієнтів внутрішніх органів. Недоліком цього методу є його тривалість, трудомісткість та недостатня чутливість, що не дозволяє з високим ступенем вірогідності визначати ступінь інтоксикації організму експериментальних тварин.

Виявлення змін метаболізму в організмі, які відбуваються за умов впливу факторів зовнішнього середовища, проводять за методом електронного пара-магнітного резонансу. Недоліком цього методу є його трудомісткість, а також необхідність застосуван-

Таблиця 1.

**Параметри токсичності досліджуваних груп краун-етерів за умов одноразового внутрішньошлункового введення речовин щурам**

Речовини	Вид тварин	Параметри токсичності <sup>a</sup>			ET <sub>50</sub> <sup>b</sup>	Клас небезпеки
		LD <sub>0</sub>	LD <sub>50</sub>	LD <sub>100</sub>		
12-краун-4	Щури	0,50	1,17	3,0	1,08	3
	миші	0,50	1,26	3,0	0,93	3
	морські свинки	0,50	1,30	3,0	1,50	3
15-краун-5	Щури	0,50	1,35	3,5	1,47	3
	миші	0,50	1,46	3,5	1,93	3
	морські свинки	0,50	1,40	3,5	1,83	3
18-краун-6	Щури	0,50	1,27	3,0	1,70	3
	миші	0,50	1,23	3,0	1,50	3
	морські свинки	0,50	1,30	3,0	1,58	3
21-краун-7	Щури	2,0	3,20	6,0	3,37	3
	миші	2,0	3,00	5,5	3,13	3
	морські свинки	2,0	3,00	5,5	3,58	3

ня дорогого вимірювального устаткування.

За методом Красовського одноразове пероральне введення краун-етерів проводили з використанням діапазону доз 1,0-10,0 г/кг маси тварини, який обирався таким чином, щоб визначити дозу летальності в інтервалі LD<sub>0</sub>-LD<sub>100</sub> [5]. Спостереження за тваринами здійснювали протягом 15 діб. У першу добу введення краун-етерів призвело до збудження тварин, яке поступово переходило в апатію. Реакція на звукові та больові подразники істотно знижувалася. Відзначали важке, переривчасте дихання, блідість шкірних покривів, порушення координації рухів, клопітні судоми, коматозний стан, що призводив до загибелі значної частини тварин. Середній час загибелі (ET<sub>50</sub>) визначався протягом перших годин спостереження. Патоморфологічні дослідження внутрішніх органів загиблих тварин виявили повнокров'я, зернисту дистрофію у печінці та нирках, редукцію лімфоїдних фолікулів, а в окремих випадках – гіперплазію останніх у селезінці. У головному мозку спостерігали перичелюлярний і периваскулярний набряк, стази в капілярах.

Таким чином, результати даних досліджень підтверджують порушення функції центральної нервової та дихальної системи, гемодинаміки в організмі експериментальних тварин за умов гострого токсикологічного експерименту при дії краун-етерів.

На 15-ту добу тварин, що залишилися живими після одноразового введення краун-етерів, забивали декапітацією наркотизуючи тіопенталом натрію (50 мг/кг внутрішньопорожнинно) [12]. Патоморфологічні дослідження внутрішніх органів виявили такі зміни: печінка – повнокров'я, помірна паренхіматозна дистрофія; нирки – помірне повнокров'я судин, дистрофія звитих каналців; селезінка – помірно виражене повнокров'я червоної пульпи, гіперплазія лімфоїдних фолікулів; серце – помірне повнокров'я, осередкова дистрофія міокарда; головний мозок – повнокров'я судин оболонки і речовини мозку; легені без змін; шлунково-кишковий тракт – помірне повнокров'я судин, місцями навколо судин лімфоїдно-гістоцитарні інфільтрати, набряк підслизового шару. У клінічній картині гострого отруєння переважали симптоми порушень з боку центральної нервової (тремор, судоми, відсутність реакції на звукові та больові подразники), серцево-судинної й дихальної систем. Розходжень видової та статевої чутливості не встановлено.

Таким чином, краун-етери у випадку гострого перорального надходження до організму теплокровних тварин здатні порушувати гемодинаміку переважно у головному мозку, печінці, нирках, селезінці, серці та викликати паренхіматозну дистрофію органів. На підставі параметрів токсичності досліджувані сполу-

ки відносяться до помірно токсичних (3 клас небезпеки) (табл. 1). Найбільш токсичним є – 12- краун-4. Токсикометричні показники були близькими для різних видів лабораторних тварин і за ступенем небезпеки не виходили за межі третього класу.

Біологічна активність ксенобіотиків значною мірою визначається їхньою здатністю до кумуляції. Визначення кумулятивних властивостей або умов, що можуть призвести до кумуляції, є важливим не тільки для розуміння патогенезу інтоксикації, але й для з'ясування механізму їхньої біологічної дії [7]. Вивчення кумулятивних властивостей проводили в організмі щурів-самців, яким протягом 30 діб перорально вводили розчини досліджуваних краун-етерів із розрахунку 1/10 і 1/100 LD<sub>50'</sub>, що складало для: 12-краун-4 – 117,0 і 11, 7 мг/кг; 15-краун-5 – 135,0 і 13,5 мг/кг; 18-краун-6 – 127,0 і 12,7 мг/кг; 21-краун-7 – 320,0 і 32,0 мг/кг маси тварини.

Розрахунок коефіцієнтів кумуляції (Кк) проводили за формулою, використовуючи результати гострого і підгострого експериментів (табл. 2):

$Kk = (D_k \cdot 50) / (LD_{50} \cdot a \cdot n)$ , де  $D_k$  – сумарна доза, що отримана усіма тваринами протягом експерименту (загиблими і що вижили);  $n$  – число тварин;  $a$  – відсоток загиблих.

Дослідження показали, що дія 1/10 LD<sub>50</sub> призвела до загибелі практично усіх тварин на 26-30-ту добу експерименту. Вплив 1/100 LD<sub>50</sub> не викликав загибелі щурів у ці терміни спостереження.

Оцінку кумулятивних властивостей макрогетероциклічних етерів проводили шляхом порівняння знайдених значень коефіцієнтів кумуляції з табличними величинами. Відповідно до класифікації токсикантів понадкумулятивними є ті речовини, для яких  $Kk < 1$ ; з вираженими кумулятивними властивостями –  $1 < Kk < 3$ ; середньокумулятивними –  $3 < Kk < 5$ ; слабкокумулятивними –  $Kk > 5$ . Відповідно до цього краун-етери є надзвичайно кумулятивними речовинами і мають понадкумулятивні властивостями.

Здатність краун-етерів до кумуляції була вивчена також і з постановкою експериментів за методом Lim R.K., et al. [6]. Дослідні речовини у 1/10 LD<sub>50</sub> вводили

щуром протягом одного тижня. Через тиждень доза краун-етерів підвищувалася на 50% і складала 0,15 LD<sub>50</sub>. Зростаючі дози застосовувалися протягом одного місяця. Результати досліджень показали, що введення краун-етерів через 10 і більш днів призводило до наростання загибелі експериментальних тварин. Коефіцієнти кумуляції, які були розраховані на підставі результатів даного методу, виявилися близь-

Таблиця 2.

**Коефіцієнти кумуляції досліджуваних груп краун-етерів**

Речовини	Коефіцієнти кумуляції	
	a	b
Класичні краун-етери:		
12-краун-4	0,31	0,45
15-краун-5	0,71	0,82
18-краун-6	0,54	0,60
21-краун-7	0,40	0,46

Примітки: <sup>a</sup> – метод Красовського та Шагана; <sup>b</sup> – метод Lim et al.

кими до встановленого за методом Красовського та Шагана [5] (табл. 2). Дані результати також підтверджують наявність понадкумулятивних властивостей макроциклічних етерів, як і в попередньому експерименті.

Визначення потенційної шкірно-резорбтивної дії (ШРД) ксенобіотиків є одним з етапів токсикологічної оцінки хімічних речовин. Близько 30% вивчених промислових хімічних речовин і пестицидів мають здатність всмоктуватися через шкіру і викликати явища інтоксикації. В інтересах населення проблема ШРД вимагає адекватного рішення

з позицій гігієни води. Теоретичне обґрунтування і методичні підходи до вивчення ШРД речовин, які можуть надходити в організм із водного середовища, вперше застосовані Г.М. Красовським [5] і покладені в основу відповідних методичних рекомендацій.

Результати досліджень показали, що вже через одну годину експозиції хвостів експериментальних щурів у 20% водному розчині кожного з представни-

Таблиця 3.

**Вплив краун-етерів на інтенсивність хемілюмінесценції крові за умов шкірно-резорбтивної дії (M±m, n=10)**

Речовини	Інтенсивність хемілюмінесценції <sup>a</sup>		
	Час експозиції <sup>b</sup>		
	1	2	4
Контроль	860±24	840±39	871±20
12-краун-4	1230± 71*	1365±84*	1558±90*
15-краун-5	1231± 70*	1365±84*	1558±89*
18-краун-6	1221± 69*	1330±81*	1550±81*
21-краун-7	1116± 97*	1268±100*	1384±87*

Примітка: <sup>a</sup> – имп/с; <sup>b</sup> – год; \* – p<0,05 відносно контролю.

ків краун-сполук спостерігалось підвищення інтенсивності БХЛ крові тварин порівняно з контролем в середньому на 40%, через дві години – на 61%, через чотири – на 72% для усіх досліджуваних речовин (табл. 3). Підвищення надслабкого світіння крові не супроводжувалося появою будь-яких симптомів інтоксикації, однак свідчило про ефект проникнення краун-етерів через неушкоджену шкіру. Загибелі тварин в умовах вивчення ШРД не спостерігалось. Отримані результати свідчать про помірну шкірно-резорбтивну дію краун-етерів та стимуляцію ними вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів.

Шкірно-резорбтивну дію краун-етерів оцінювали також за вмістом у крові морських свинок гемоглобіну, еритроцитів, сульфгідрильних груп, а також за активністю каталази, церулоплазміну, холінестерази, лужної фосфатази крові при нашкірних аплікаціях 20% розчинів досліджуваних речовин. На 10 і 20-ту добу експерименту вміст і активність даних показників не змінювалися. На 30-ту добу у всіх групах експериментальних тварин відзначалося збільшення активності каталази, церулоплазміну, холінестерази, вмісту SH-груп і зменшення вмісту еритроцитів, гемоглобіну (табл. 4). Активність лужної фосфатази не

Таблиця 4.

**Вплив краун-етерів на клініко-біохімічні показники морських свинок за умов нашкірних аплікацій (M±m, n=10)**

Речовини	Показники					
	SH-групи <sup>a</sup>	Еритроцити <sup>b</sup>	Гемоглобін <sup>a</sup>	Каталаза <sup>c</sup>	Церулоплазмін <sup>d</sup>	Холінестераза <sup>e</sup>
Контроль	4,1±0,3	4,8±0,3	13,8±0,9	4,4±0,5	140,2±12,3	0,78±0,03
12-краун-4	6,2±0,4*	2,7±0,2*	8,4±0,8*	8,2±0,8*	254,3±20,4*	1,33±0,09*
18-краун-6	6,7±0,4*	2,7±0,2*	7,9±0,8*	8,4±0,7*	220,0±15,2*	1,30±0,11*
15-краун-5	6,8±0,4*	2,4±0,3*	8,4±0,7*	7,6±0,5*	210,4±16,3*	1,41±0,11*
21-краун-7	5,3±0,4*	3,7±0,3*	12,2±1,4	5,2±0,5	155,3±16,1	1,21±0,09*

Примітка: <sup>a</sup> – мг%; <sup>b</sup> – Т/л; <sup>c</sup> – кат. число; <sup>d</sup> – од.екст.; <sup>e</sup> – ДрН; \* – p<0,05 відносно контролю.

змінювалася. Приріст маси морських свинок і коефіцієнти маси внутрішніх органів не відрізнялися від контрольних груп. Отримані результати свідчать про помірну шкірно-резорбтивну дію краун-етерів.

Досить чутливим показником, що дозволяє судити про несприятливий вплив речовин на загальну трофіку організму, є зміна маси тіла тварин [4]. Результати досліджень показали, що тварини контрольної групи рівномірно додавали у масі. На 30-ту добу експерименту їхня маса збільшилася на 20-30% від фонових показників. Зовсім інша картина спостерігалася в дослідних групах. З першої по десяту добу спостереження маса тіла під впливом краун-етерів зменшувалася на 3-6%, а потім повільно збільшувалася. Однак приріст маси відставав від контролю на 10-20%. У значній мірі це виявлялося за умов впливу 1/100 LD<sub>50</sub> краун-етерів. Загальний стан щурів у перший тиждень підгострого експерименту за дії краун-етерів не відрізнявся від контролю за зовнішнім виглядом і поведінковими реакціями. Через 10-15 днів тварини експериментальних груп ставали малоактивними, збивалися до купи.

Вплив  $1/100 LD_{50}$  призводив до розвитку дрібно-го тремору всього тіла. Шкірні покриви ставали ціанотичними, особливо вушних раковин і носогубних складок. Реакція на звукові та болючі подразники знижувалася, особливо під впливом 12-краун-4, 18-краун-6.

На електрокардіограмі експериментальних тварин виявлялося підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) за умов впливу  $1/100$  і  $1/1000 LD_{50}$  краун-ефірів. Аудіогенний стрес викликав дію, що потенціює підвищення ЧСС. Тварини дослідних і контрольних груп у більшості випадків однаково реагували на звуковий подразник, що виявлялося замиранням, легким занепокоєнням. Однак, у щурів, які підлягали дії  $1/100 LD_{50}$  12-краун-4, 15-краун-5 та 18-краун-6 в умовах емоційного стресу виникали судомні стани. Очевидно, ці макрогетероциклічні етери значно більше впливають на збудливість центральної нервової системи. Вплив  $1/1000 LD_{50}$  не викликав підвищення судомної готовності головного мозку.

Результати експериментів, що характеризують токсичні властивості ксенобіотиків, а також характер і ступень виразності патологічних змін в органах і тканинах експериментальних тварин унаслідок негативного впливу чужорідних сполук істотно доповнюють морфофункціональні методи дослідження. Електронно-мікроскопічні дослідження на 30-ту добу впливу краун-ефірів у  $1/100 LD_{50}$  виявили: у нирках збільшення просвіту капсули в 1,3-1,5 рази при збереженні розмірів судинного клубочка; структура судинного тільця в експериментальних групах тварин була більш розпушеною і з трохі зменшеною кількістю клітинних елементів у складі судинного тільця.

Дані зміни були найбільш виражені під впливом 12-краун-4, 18-краун-6, 15-краун-5, аза-12-краун-4, дикето-18-краун-6; менш – за дії інших макроциклів. Ниркові каналці характеризувалися помірно вираженими дистрофічними змінами. Спостерігалася велика кількість клітин з розпушеним апікальним полюсом, вакуолізованою цитоплазмою апікальної зони. У просвіті каналців виявлялися гомогенні маси, за рахунок яких розширювався просвіт каналців і зменшувалася висота епітелію. Такі ж маси й окремі дескваміровані клітини визначалися в просвіті збірних трубочок. Судини мали вузьку зону периваскулярного набряку. У печінці експериментальних тварин простежувалася велика гетерогенність розмірів гепатоцитів і структури ядер, розширення міжбалочних синусоїдних капілярів, гіпертрофія і збільшення кількості печінкових макрофагів. Гепатоцити, що прилягають до центральної вени, були з виразно вакуолізованою цитоплазмою. В області міждолькових перегородок відзначалися дифузно розташовані лімфоцити (до 50-80). У периферичних відділах часточки спостерігалася значна кількість двоядерних гепатоцитів. При порівняльному вивченні препаратів, пофарбованих галлоціаніном, добре визначалася гетерогенність, як у вмісті РНК у цитоплазмі, так і ДНК у

ядрі. У периферичних відділах часточок переважали клітини з більш щільною структурою ядра.

У селезінці виявлялося зменшення розмірів лімфоїдних фолікулів. У червоній пульпі лімфоїдні елементи утворювали скупчення, розділені розростаннями ретикулярних клітин строми. Відзначалося нерівномірне повнокров'я паренхіми. У головному мозку спостерігався виражений периваскулярний і перичелюлярний відтік, при порівняно чіткої пофарбованості клітинних елементів, у капілярах – стази. У щитовидній залозі дослідних і контрольних тварин переважали добре оформлені фолікули з фолікулоцитами переважно кубічної форми. У просвіті фолікулів спостерігався блідно-оксифільний колоїд з одиничними вакуолями поблизу апікальних кінців фолікулоцитів. Тонкий кишечник характеризувався вираженою структурою ворсинок і крипт, помірно повнокров'я підслизового шару. У стінках шлунка спостерігався некроз, десквамація слизуватого шару, гіперемія підслизового шару; у серці виявлено повнокров'я інтрамуральних судин субепікардіальних відділів, зерниста дистрофія, периваскулярний, перинукліарний і перичелюлярний набряк кардіоміоцитів; у наднирниках клубочкова зона була з набряком, цитоплазма клітин – вакуолізована, клітини пучкової зони – з вираженою зернистою і гідропічною дистрофією. У деяких випадках виявлялися осередкові некрози епітеліальних клітин пучкової зони. У мозковому шарі спостерігався набряк і гіперплазія клітин.

Порівняння результатів гістологічних досліджень показує, що найбільш чутливими до дії досліджуваних речовин є печінка, головний мозок, нирки, наднирники.

### Висновки

1. Макроциклічні краун-етери досліджуваних марок є помірно-токсичними сполуками ( $LD_{50}=1,17-4,80$  г/кг для білих щурів) з надзвичайно високими кумулятивними властивостями ( $K_k=0,31-0,94$ ).

2. Всі досліджувані краун-етери мають помірну шкірно-резорбтивну дію, що підтверджувалося підвищенням значень БХЛ, вмісту вільних сульфгідрильних груп, активності каталази, холінестерази та церулоплазміну сироватки крові, а також зниженням кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну в крові морських свинок.

3. Краун-етери всіх досліджуваних марок знижували приріст маси тіла щурів, видільну функцію печінки, вміст еритроцитів, загальних лейкоцитів, що призводило до розвитку гіпохромної анемії в організмі дослідних тварин.

4. Дія  $1/100 LD_{50}$  краун-етерів призводила до патологічних змін морфологічної структури внутрішніх органів, найбільш виразними були зміни у печінці та головному мозку експериментальних тварин.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому було б цікаво дослідити вплив краун-сполук на стан системи клітинного та гуморального імунітету.

## Література

1. Kratenko RI. Biologichni efekty 15-kraun-5 pry diiy na aktyvnist' systemy mikrosomal'nogo okyslennia ta vil'noradykal'ni protsesy u pidgostromu eksperymenti. Visnyk problem biologii i medytsyny. 2017;3:82-8. [in Ukrainian].
2. Kratenko RI. Biologichni efekty 15-kraun-5 pry diiy na stan membran klityn schuriv u pidgostromu eksperymenti. Visnyk problem biologii i medytsyny. 2017;4:79-84. [in Ukrainian].
3. Kratenko RI. Vplyv makrogeterotsyklichnyh kraun-spoluk na system TTG-T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> organizmu schuriv. Visnyk problem biologii i medytsyny. 2018;1:68-73. [in Ukrainian].
4. Ielizarova ON. Opredelenie porogovyh doz promyshlennyh iadov pri peroralnom vvedenii. Moskva: Meditsyna; 1971. 173 s. [in Russian].
5. Krasovskiy GN. Srednee effektivnoe vremia gibeli zhivotnyh kak parameter dlia prognozirovaniia hronicheskoi toksichnosti veschestv. Gigiena i sanitaria. 1982;7:12-4. [in Russian].
6. Lim RK, Rink KC, Class HG. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subacute medium effective doses. Arch. Int. Pharmac. Et Ther. 1961;30:336-9.
7. Krasovskiy GN. Primenenie metoda biohemiluminiscentstii v sanitarno-toksikologicheskikh issledovaniiah. Gigiena i sanitaria. 1989;11:35-9. [in Russian].
8. Vorob'ev AV, Korovkin VI, Padalkin VP. Obschie podhody k opredeleniiu ekologicheskoi opasnosti antropogennyh faktorov okruzhaiushshei sredy. Gigiena i sanitaria. 1991;9:9-13. [in Russian].
9. Karber G. Determination of average lethal doses of poisons and their cumulation coefficients in laboratory experiments. Archives of Experimental Pathology and Pharmacology. 1931;162:480-2.
10. Berhens B. Experimental evaluation of poisons toxicity. Archives of Experimental Pathology and Pharmacology. 1929;140:237-856.
11. Kriatov IA, Tsapkova NN, Lamentova TG. Eksperimental'naia otsenka toksicheskogo deistviia i otdalennyh effektov kraun-efirov pri gigienicheskoi reglamentatsii ih v vode. Gigiena i sanitaria. 1987;11:72-4. [in Russian].
12. Lang SM, Wilson RP. Laboratornaya krysa. Laboratornye zhivotnye. 1993;2:101-10. [in Russian].

### ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ КРАУН-ЕТЕРІВ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

**Кратенко Р. І.**

**Резюме.** В статті представлені результати вивчення загальної токсичної дії краун-етерів на організм теплокровних тварин в умовах гострого та підгострого токсикологічних експериментів. Досліджували середньолетальні дози, коефіцієнти кумуляції, шкірно-резорбтивну дію, динаміку маси тіла та загальний стан організму тварин, внутрішні органи (мікро- й макроскопічно) під впливом 12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6, 21-краун-7. Краун-етери, у випадку гострого перорального надходження до організму теплокровних тварин, здатні порушувати гемодинаміку переважно у головному мозку, печінці, нирках, селезінці, серці та викликати паренхіматозну дистрофію органів. На підставі параметрів токсичності досліджувані сполуки відносяться до помірно токсичних (3 клас небезпеки) та надзвичайно кумулятивних речовин. Найбільш токсичним є – 12- краун-4. Всі досліджувані краун-етери мають помірну шкірно-резорбтивну дію, що підтверджувалося підвищенням значень біохемілюмінесценції, вмісту вільних сульфгідрильних груп, активності каталази, холінестерази та церулоплазміну сироватки крові, а також зниженням кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну в крові морських свинок. Краун-етери всіх досліджуваних марок знижували приріст маси тіла щурів, видільну функцію печінки, вміст еритроцитів, загальних лейкоцитів, що призводило до розвитку гіпохромної анемії в організмі дослідних тварин. Порівняння результатів гістологічних досліджень показує, що найбільш чутливими до дії досліджуваних речовин є печінка, головний мозок, нирки, наднирники експериментальних тварин.

**Ключові слова:** краун-етери, параметри токсичності, шкірно-резорбтивна дія, гіпохромна анемія, гістологічні дослідження.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕГО ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КРАУН-ЭФИРОВ НА ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

**Кратенко Р. И.**

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения общего токсического действия краун-эфиров на организм теплокровных животных в условиях острого и подострого токсикологических экспериментов. Исследовали среднелетальные дозы, коэффициенты кумуляции, кожно-резорбтивное действие, динамику массы тела и общее состояние организма животных, внутренние органы (микро- и макроскопически) под влиянием 12-краун-4, 15-краун-5, 18-краун-6, 21-краун-7. Краун-эфиры, в случае острого перорального поступления в организм теплокровных животных, способны нарушать гемодинамику, в основном, в головном мозге, печени, почках, селезенке, сердце и вызывать паренхиматозную дистрофию органов. На основании параметров токсичности исследованные вещества относятся к умеренно токсичным (3 класс опасности) и чрезвычайно кумулятивным соединениям. Наиболее токсичным является 12-краун-4. Все исследованные краун-эфиры имеют умеренное кожно-резорбтивное действие, что подтверждалось повышением значений биохемилуминисценции, содержания свободных сульфгидрильных групп, активности каталазы, холинэстеразы и церулоплазмина сыворотки крови, а также снижением количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови морских свинок. Краун-эфиры всех исследованных марок снижали прирост массы тела крыс, выделительную функцию печени, содержание эритроцитов, общих лейкоцитов, что приводило к развитию гипохромной анемии в организме экспериментальных животных. Сравнение результатов гистологических исследований показывает, что наиболее чувствительными к действию исследуемых веществ является печень, головной мозг, почки, надпочечники экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** краун-эфиры, параметры токсичности, кожно-резорбтивное действие, гипохромная анемия, гистологические исследования.

### INVESTIGATION OF CROWN-ETHERS GENERAL TOXIC ACTION UPON WARM-BLOODED ANIMALS ORGANISM

Kratenko R. I.

**Abstract.** The paper represents the results of crown-ethers general toxicity investigation in terms of their influence upon warm-blooded animals organism at conditions of acute and sub-acute experiments. The investigation encompassed the establishment of average-lethal doses and cumulation coefficients of the experimental compounds, their skin-resorbitive action, as well as, the animals body mass dynamics, general state of their organism, and macro-and microscopic survey of internal organs at the influence of 12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6, 21-crown-7. In case of their acute per oral delivery in warm-blooded animals organism, crown-ethers are able to disturb hemodynamics, generally, in brain, liver, kidney, spleen, and heart resulting in parenchymatous distrophy of these organs. On the base of toxicity parameters, the investigated substances belong to moderately toxic (3d class of danger) extremely cumulative substances. The most toxic is 12-crown-4. All the investigated crown-ethers had moderate skin-resorbitive action, which was verified by the increase in biochemiluminescence magnitudes, contents of free sulfhydrylic groups, activities of blood serum catalase, choline esterase, ceruloplasmin, as well as, by the decrease in erythrocytes quantity and hemoglobin contents in guinea-pigs blood. Crown-ethers of all the investigated brands reduced up growth of rats body mass, excretive function of the liver, blood contents of erythrocytes, general leukocytes, which resulted in the development of hypochromic anemia in the organism of experimental animals. Comparison of histological investigation results showed brain, kidney, adrenal gland, and liver of experimental animals to be the most susceptible to the action of crown-ethers.

**Key words:** crown-ethers, toxicity parameters, skin-resorbitive action, hypochromic anemia, histological investigations.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 19.03.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-61-65

УДК 581.526.45(477.53)

*Орлова Л. Д., Власенко Н. О., Жук М. В.*

### ФЛОРИСТИЧНА СТРУКТУРА ЛУЧНИХ ТРАВСТОЇВ ОКОЛИЦЬ с. ВЕСЕЛА ДОЛИНА ГЛОБИНЬСЬКОГО РАЙОНУ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка (м. Полтава)

orlova-ld@rambler.ru

vlasenko\_nataliya@ukr.net

zhuk.marina@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана у межах наукової теми кафедри ботаніки, екології та методики навчання біології Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка «Структурно-функціональні особливості природних та штучних фітоценозів Лівобережного Лісостепу України» (№ державної реєстрації 0116U002582).

**Вступ.** Вивчення сучасного стану трав'янистих фітоценозів, зокрема лучних екосистем, задля їх збереження і раціонального використання є на сьогодні актуальним питанням, оскільки посилений антропогенний вплив призводить до зниження рівня біорізноманітності [1-4]. Нерозумна діяльність людини призводить до ущільнення лучних ґрунтів, їх ерозії, вивітрювання та зниження аерації, також значного нагрівання ґрунту та збільшення випаровування через зменшення наземної фітомаси [5]. Лучна рослинність є основою життя для зоо- та мікроценозів, тому зменшення кількості представників флори веде до зникнення залежних ценозів. Лучні угіддя

є цінним ресурсом кормових, лікарських та медоносних рослин, які мають специфічний, властивий тільки їм набір хімічних речовин. Внаслідок надмірної експлуатації лучних фітосистем знизилась їх продуктивність, що в свою чергу призводить до погіршення господарської цінності [3]. Окрім того, лучні угруповання мають значну цінність і виконують надзвичайно важливі екологічні функції, зокрема: протиерозійну, водорегуляційну, протипаводкову, рекреаційну та багато інших [6]. Саме тому, вивчення флористичної структури лучних фітоценозів дає можливість краще зрозуміти процеси, які відбуваються у фітосередовищі, підтримувати їх на належному рівні та поліпшувати.

**Метою роботи** було встановлення флористичної структури заплавних лук околиць села Весела Долина Глобинського району Полтавської області.

**Об'єкт і методи дослідження.** В основу роботи покладені матеріали польових і камеральних досліджень природних лучних фітоценозів, здійснених у період з 2014 по 2017 рр. У дослідженнях лучних