

УДК [615.9:547.26]-074

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ ОДНО- И МНОГОКРАТНОГО ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ

Е.К. Власенко, С.И. Сычик,
В.А. Стельмах,
В.А. Грынчак

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 220012, г. Минск, Республика Беларусь

В эксперименте на лабораторных крысах и мышах исследованы особенности токсического действия перспективного регулятора роста растений гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты в условиях одно- и многократного внутрижелудочного введения. При однократном внутрижелудочном введении среднесмертельная доза DL_{50ac} ГЭ-АЛК для мышей (самцы) составляет 3000 мг/кг, для крыс (самки) – 7800 мг/кг, видовая резистентность не выражена (КВЧ<3). Порог острого действия Lim_{ac} установлен на уровне среднеэффективной дозы ED_{50} (мыши) - 73 мг/кг. Величина коэффициента кумуляции, полученная по методу Lim et al. в опытах на мышах составляет 6,1. В опытах на крысах по методу Ю.С.Кагана и В.В.Станкевича величина коэффициента кумуляции при воздействии дозы, кратной 1/5 от DL_{50ac} , составила 1,6. В качестве максимально переносимой дозы принята величина 440 мг/кг (1/20 от DL_{50ac}).

Ключевые слова: гексильный эфир 5-аминолевулиновой кислоты, токсичность, однократное воздействие, кумулятивные свойства.

Введение. Современная инновационная платформа управления оборотом химических веществ представляется двумя взаимоувязанными процессами. Первый направлен на селективное внедрение в практику только полезной, безопасной для человека и экологически приемлемой химической продукции, а второй – на обоснование и проведение мероприятий, направленных на защиту здоровья человека и среды его обитания еще на стадии проектирования/разработки химической продукции и/или процессов ее производства. Указанным требованиям в полной мере соответствует реализуемый белорусскими учеными проект внедрения в интенсивное растениеводство оригинального регулятора роста сельскохозяйственных растений – гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты (ГЭ-АЛК).

В Институте биоорганической химии НАН Беларуси в результате разработки способа липофиллизации молекулы синтетического аналога естественных метаболитов растений – 5-аминолевулиновой кислоты создан экологически чистый продукт – ГЭ-АЛК [1], обладающий выраженными ростостимулирующими свойствами в отношении ряда сельскохозяйственных растений [2]. В соответствии с требованиями международного законодательства [3] на первом этапе развернутых токсиколого-гигиенических исследований определены параметры токсиметрии и выявлены закономерности проявления токсических свойств ГЭ-АЛК в острых и подострых экспериментах в условиях его внутрижелудочного введения лабораторным животным. Результаты прове-

Власенко Евгений Константинович (Vlasenko Evgenij Konstantinovich), научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 220012, г. Минск, Республика Беларусь, evgenii_vlasenko@mail.ru

Сычик Сергей Иванович (Sychik Sergej Ivanovich), кандидат медицинских наук, доцент, директор Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 220012, г. Минск, Республика Беларусь, rspch@rspch.by

Стельмах Виктор Александрович (Stelmah Viktor Aleksandrovich), кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 220012, г. Минск, Республика Беларусь, stelmakh2@gmail.com

Илюкова Ирина Ивановна (Iljukova Irina Ivanovna), кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией профилактической и экологической токсикологии Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 220012, г. Минск, Республика Беларусь, toxlab@mail.ru

Грынчак Виталий Александрович (Grynchak Vitali Aleksandrovich), младший научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 220012, г. Минск, Республика Беларусь, grinchakva@gmail.com

денных экспериментов отражены в настоящем сообщении.

Материал и методы исследования. В опытах использовали ГЭ-АЛК в форме гидрохлорида. Эксперименты выполнены на 168 нелинейных белых мышцах обоего пола массой тела 17-23 г и 107 рандомбредных белых крысах обоего пола массой тела 180-210 г. Обращение с животными соответствовало международным требованиям [4]. Водные растворы препарата (не более 0,2 мл/10 г массы тела) в различных дозах вводили животным внутрижелудочно с помощью иглы-зонда.

Количественные параметры острой токсичности с учетом характеристик потенциальной опасности смертельного отравления рассчитывали по [5], исходя из степени развития смертельных эффектов при введении препарата белым мышам и крысам обоего пола в диапазоне доз от 2000 до 12500 мг/кг.

В условиях однократного внутрижелудочного поступления ГЭ-АЛК установлен также порог вредного действия (Lim_{ac}). При этом в качестве подопытных животных использовали наиболее чувствительных к действию данного соединения – самцов белых мышей, а лимитирующими показателями вредности (исходя из особенностей манифестации проявлений клинической картины острого отравления) – поведенческие реакции животных. Исследования проведены на четырех группах мышей (по 7 особей в каждой): 1 группа – контроль (получала растворитель – дистиллированную воду); животные 2, 3 и 4 групп получали ГЭ-АЛК в дозах 30, 300 и 1500 мг/кг (соответственно 0,01, 0,1 и 0,5 от DL_{50}).

Количественную оценку кумуляции функционального типа проводили с использованием традиционных способов: метод «субхронической токсичности» Lim et al. [6] и метод Ю.С.Кагана и В.В.Станкевича [7]. Кумулятивное действие ГЭ-АЛК по методу Lim et al. [6] изучали в режиме постоянного (через 4 дня) увеличения в 1,5 раза количества вводимого вещества в течение 28 суток при первоначальной дозе, кратной 1/10 от DL_{50ac} на самцах белых мышей (20 особей в опытной группе и 20 – в контрольной, которым вводили дистиллированную воду). Экспериментально оценку кумулятивных свойств по методу Ю.С.Кагана и В.В.Станкевича [7] проводили путем внутрижелудочного введения фиксированных доз ГЭ-АЛК самцам белых крыс в течение 30 суток. Сформировано 5 групп крыс по 10 особей в каждой: I – контрольная (получала дистиллированную воду) и II, III, IV, V – опытные, подвергавшиеся воздействию ГЭ-АЛК в дозах, кратных 1/5, 1/10, 1/20 и 1/80 от DL_{50ac} , соответственно. В ходе эксперимента регистрировали изменения массы тела животных, а также сроки их гибели. По окончании эксперимента у крыс изучали ряд показателей поведенческой активности и суммационно-пороговый показатель (СПП). После

одномоментной декапитации крыс определены относительные коэффициенты массы (ОКМ) ряда внутренних органов.

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. При оценке различий между группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала ($\pm 95\%DI$), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. При однократном внутрижелудочном введении ГЭ-АЛК самцам и самкам белых мышей в диапазоне доз от 2000 до 5000 мг/кг регистрировали признаки интоксикации в виде скованности, тремора передних и задних конечностей, нарушения координации движения, учащенного дыхания, судороги, у отдельных животных – паралича задних конечностей. Гибель наступала через 5-15 мин после введения исследуемого соединения. Наименьшая доза, приводившая к гибели самцов и самок мышей составляет 2500 мг/кг. У выживших особей симптомы интоксикации сохранялись в течение нескольких часов.

При однократном внутрижелудочном введении ГЭ-АЛК самцам и самкам белых крыс в диапазоне испытанных доз от 2000 до 12500 мг/кг картина интоксикации характеризовалась боковым положением тела, нарушением ориентировочно-координационной активности, апноэ. На этом фоне спустя 10-30 мин после введения препарата наступала гибель животных. Наименьшая доза, приводившая к гибели крыс, составляет 5000 мг/кг (как для самцов так и для самок). Состояние выживших особей нормализуется в течение 1-2 часов. При вскрытии павших и выживших в течение 14 суток животных макроскопически не обнаружено изменений состояния внутренних органов. Основные количественные параметры и характеристики опасности при однократном внутрижелудочном воздействии ГЭ-АЛК на изученных видах лабораторных животных представлены в таблице 1.

Установлено, что параметры токсичности и опасности острого отравления ГЭ-АЛК животных одного вида не имеют существенных гендерных отличий. Коэффициент видовой чувствительности КВЧ, рассчитанный по соотношению DL_{50} крысы/ DL_{50} мыши составляет 2,6 (видовая резистентность не выражена). Величина среднесмертельной дозы при однократном внутрижелудочном воздействии самцам мышей составляет 3000 мг/кг, что позволяет отнести ГЭ-АЛК к

Таблица 1

Параметры токсичности и потенциальной опасности острого отравления гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты при однократном внутрижелудочном введении

Параметры токсичности и потенциальной опасности	Экспериментальные животные			
	Белые мыши		Белые крысы	
	самцы	самки	самцы	самки
Величины летальных доз, мг/кг				
DL ₁₆	2540	2470	6350	4800
DL ₅₀	3000 (2630-3420)	3170 (2710-3710)	8800 (6560-11800)	7800 (5740-10600)
DL ₈₄	3540	3900	12500	12600
Показатели потенциальной опасности острого отравления				
S*	1,18 (0,99-1,4)	1,26 (1,13-1,41)	1,41 (0,97-2,0)	1,62 (1,12-2,35)
R	1,39	1,58	1,97	2,63
Величины времени наступления летальных исходов, мин				
LT ₁₆	5,0	5,2	11,3	10,1
LT ₅₀	7,6 (6,4-9,0)	8,0 (6,8-9,4)	18,8(14,9-23,7)	16,6 (13,9-19,8)
LT ₈₄	11,5	12,6	31,2	27,2
Показатель потенциальной опасности острого отравления				
S**	1,52 (1,37-1,7)	1,56 (1,4-1,75)	1,66(1,38-2,0)	1,64 (1,45-1,85)

Примечание: S* - функция угла наклона прямой «доза-эффект» и S** - «время-эффект»; R - размах летальных доз (отношение DL₈₄/ DL₁₆).

3 классу опасности – к веществам умеренно опасным.

Для определения порога острого действия использовали самцов мышей, которым однократно внутрижелудочно вводили водный раствор ГЭ-АЛК. После введения исследуемого соединения каждое животное выдерживали в индивидуальной клетке 5 минут, затем помещали в установку «открытое поле», где устанавливали наблюдение за поведением в течение 5 минут. Гибели подопытных животных не зарегистрировано. Результаты наблюдений свидетельствуют об угнетении вертикальной и исследовательской активности, а также об изменении количества эпизодов гриминга, получавших ГЭ-АЛК в дозе 1500 мг/кг. Введение ГЭ-АЛК в дозе 1500 мг/кг вызывает достоверное снижение ряда показателей: «норкового рефлекса» - в 7 раз, количества вертикальных стоек и эпизодов гриминга - до нулевых значений. При этом, показатель горизонтальной активности данной подопытной группы (количество пересеченных секторов) не отличался от такового в

контроле. В группах животных, получавших ГЭ-АЛК в дозах 30 и 300 мг/кг не отмечено статистически значимых отклонений показателей от контроля. Однако следует отметить, что некоторые особи в группе III демонстрировали отдельные признаки интоксикации в виде скованности и ходульной походки. Указанное позволяет определить величину 300 мг/кг как наименьшую действующую дозу ГЭ-АЛК по поведенческим показателям.

В процессе эксперимента выполнено определение величины среднеэффективной дозы (ED₅₀) пробит-анализом по методу Литчфилда и Уилкоксона в изложении [5], рассчитанной по наиболее чувствительному поведенческому показателю, выходящему за пределы границ доверительного интервала среднегруппового значения контрольной группы. Данный способ используется при изучении токсических свойств фармакологических субстанций и подразумевает учет токсического эффекта в альтернативной форме типа «все или ничего». Для определения величин эффектив-

ных доз были выбраны показатели «количество вертикальных стоек» и «количество эпизодов груминга», которые продемонстрировали дозозависимые эффекты при переходе от градуированной формы учета к альтернативной (табл. 2). При применении альтернативной формы учета токсического эффекта наиболее чувствительным является показатель «количество эпизодов груминга». Таким образом, среднеэффективная доза ED₅₀ ГЭ-АЛК, полученная в результате изучения поведенческой активности мышей, составляет 73 мг/кг (соответствует 1/40 DL_{50ac}).

Традиционно в качестве пороговой предполагается наименьшая действующая доза химического соединения, вычисленная по результатам статистической обработки в сравнении с контролем. Учитывая, что только при оценке поведения нами получены достоверные изменения физиологического статуса подопытных животных, полагаем возможным установление порога острого действия Lim_{ac} ГЭ-АЛК на уровне среднеэффективной дозы ED₅₀, равной 73 мг/кг. На основании полученных данных рассчитывали показатель зоны острого действия по соотношению DL_{50ac} / Lim_{ac}, значение которого составляет 41.

При изучении кумулятивных свойств ГЭ-АЛК методом Lim et al. за время опыта отмечена гибель 17 из 20 мышей. Величина среднесмертельной дозы DL_{50 subchr}, вычисленная с применением пробит-анализа, составляет 18250 мг/кг, коэффициент кумуляции K_{cum} равен 6,1. Внутрижелудочное введение ГЭ-АЛК в течение 30 суток (метод Ю.С.Кагана и В.В.Станкевича) приводило к дозозависимой гибели крыс опытных групп II, III. У животных II опытной группы (1/5 от DL_{50 ac}) наблюдали признаки интоксикации в виде выпадения шерсти и гиперемии участков тела вокруг морды и анального отверстия. Животные данной группы демонстрировали пониженную активность, вялость, отказ от пищи и воды. За время эксперимента не отмечено гибели подопытных животных в контроле и группах, получавших ГЭ-АЛК в

дозах 440 и 110 мг/кг. Введение ГЭ-АЛК в дозе 880 мг/кг, кратной 1/10 от DL_{50 ac}, привело к единичному случаю гибели на 8-е сутки опыта, что не позволило рассчитать среднесмертельную дозу в субхроническом эксперименте DL_{50 subchr} в группе III. При введении ГЭ-АЛК в дозе 1760 мг/кг, кратной 1/5 от DL_{50 ac}, наблюдали гибель 7 из 10 особей в период на 3-11 сутки эксперимента. Таким образом, в условиях дозозависимого введения 1/5 DL_{50 ac} величина среднесмертельной дозы DL_{50 subchr} ГЭ-АЛК составляет 14000 мг/кг, а значение коэффициента кумуляции K_{cum} равно 1,6.

Функциональное состояние центральной нервной системы подопытных животных оценивали на 30-е сутки опыта по параметрам поведенческой активности и величине СПП. Введение ГЭ-АЛК вызывало изменения в поведении животных опытных групп III и IV (880 и 440 мг/кг соответственно), выражающиеся в достоверном увеличении показателя вертикальной активности и груминга. Поведение животных V опытной группы (110 мг/кг ГЭ-АЛК) по исследованным поведенческим показателям не отличалось от контроля (табл. 3). Введение ГЭ-АЛК приводило к статистически достоверному угнетению порога возбудимости крыс групп III и IV (880 и 440 мг/кг соответственно) относительно контрольной группы. У животных V опытной группы (110 мг/кг ГЭ-АЛК) не отмечено достоверных отличий по показателю СПП по сравнению с контролем (табл. 3). Дозозависимое внутрижелудочное введение ГЭ-АЛК приводило к достоверному, как правило, дозозависимому, увеличению ОКМ ряда внутренних органов у крыс опытных групп III и IV (табл. 4).

Метод «субхронической токсичности» по Lim et al. обычно применяют для оценки адаптации организма к изучаемому соединению: если K_{cum} меньше 1 - наличие кумуляции, если больше 1 - развитие привыкания [6]. Установленная величина коэффициента кумуляции 6,1 свидетельствует о способности мышей (наиболее чувствительного по величине DL_{50 ac} вида животных) адаптиро-

Таблица 2

Расчет эффективных доз по показателям поведенческой активности белых мышей при однократном внутрижелудочном введении сублетальных доз ГЭ-АЛК

Показатель поведенческой активности	Величины эффективных доз, мг/кг		
	ED ₁₆	ED ₅₀	ED ₈₄
Количество вертикальных стоек	30	160 (46-560)	860
Количество эпизодов груминга	16	73 (23-234)	340

ваться к введению массивных доз ГЭ-АЛК: величина суммарной дозы к окончанию эксперимента была кратная 13 $DL_{50\text{ac}}$, а подавляющая часть летальных исходов зарегистрирована в диапазоне суммарных доз, кратных 4-13 $DL_{50\text{ac}}$.

Метод дозозомонотонного введения [7] позволяет получить количественную характеристику и оценить степень кумулятивности вещества для прогнозирования хронических эффектов. Величина полученного таким способом коэффициента кумуляции при введении массивной дозы, кратной 1/5 от $DL_{50\text{ac}}$, составила 1,6, т.е. согласно гигиенической классификации Л.И. Медведя [8] ГЭ-АЛК относится к веществам с выраженной

степенью кумуляции. При этом кумулятивный эффект развивается только на фоне введения массивных доз вещества и уменьшается при снижении величины ежедневно вводимой дозы, что позволяет отнести ГЭ-АЛК к веществам I типа кумулятивного действия по классификации Ю.С. Кагана в изложении [9] и указывает на малую вероятность развития хронической интоксикации. В качестве максимальной переносимой дозы МПД можно принять величину 440 мг/кг (1/20 от $DL_{50\text{ac}}$) ГЭ-АЛК, введение которой заметно ухудшало показатели состояния белых крыс группы IV, но не приводило к их гибели. У животных подопытной группы V обнаружены ми-

Таблица 3

Показатели поведения белых крыс при введении ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте

Группы сравнения, величины вводимых доз	Показатели поведенческой активности крыс, усл.ед, Ме[25%;75%]				СПП, вольты, М(±95%ДИ)
	Проход по секторам	Норковый рефлекс	Вертикальная стойка	Грумминг	
I- контрольная	13,0 [7,0;31,5]	2,5[0,5;3,0]	3,0[1,5;8,0]	2,0[1,5;2,5]	4,0 (3,1-4,9)
III-опытная 880 мг/кг	27,0 [19,5;31,0]	2,5[1,0;6,0]	9,0[6,0;13,5]*	7,0[4,5;9,0]*	7,1 (6,1-8,2)*
IV-опытная 440 мг/кг	23,5 [7,0;30,5]	3,0[1,5;4,5]	7,0[4,0;12,0]	5,5[3,0;7,5]*	6,4 (5,3-7,5)*
V-опытная 110 мг/кг	19,5 [8,5;25,0]	3,0[1,5;5,5]	4,0[3,5;9,0]	2,0[0,0;7,0]	4,3 (3,4-5,1)

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$.

Таблица 4

Относительные коэффициенты массы внутренних органов крыс при введении ГЭ-АЛК в субхроническом эксперименте, г/кг³, М(±95%ДИ)

ОКМ органов	Группы сравнения, величины вводимых доз			
	I контрольная	III-опытная 880 мг/кг	IV-опытная 440 мг/кг	V-опытная 110 мг/кг
Печень	31,5 (26,9-36,1)	45,0 (42,8-47,2)*	34,4 (32,4-36,4)	29,7 (27,5-31,8)
Почки	6,2 (5,8-6,5)	8,3 (7,5-9,0)*	7,5 (7,0-7,9)*	6,5 (6,1-6,9)
Надпочечники	0,15 (0,14-0,17)	0,2 (0,18-0,23)*	0,21 (0,2-0,24)*	0,16 (0,14-0,18)
Селезенка	4,6 (3,7-5,5)	5,8 (5,0-6,5)*	5,5 (4,9-6,2)	4,5 (3,8-5,2)
Сердце	3,5 (3,4-3,7)	4,0 (3,7-4,4)*	4,3 (4,0-4,6)*	3,6 (3,4-3,8)
Легкие	8,5 (7,5-9,4)	10,5 (9,8-11,2)*	10,4 (9,0-11,7)	10,0 (8,6-11,4)
Желудок	9,1 (8,3-9,9)	10,2 (9,3-11,1)	9,6 (9,1-10,1)	8,6 (7,8-9,3)

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p \leq 0,05$.

нимальные отклонения изученных показателей от контрольных, что указывает на возможность использования дозы ГЭ-АЛК 110 мг/кг, кратной 1/80 от DL_{50ac} , в качестве максимальной дозы для проведения хронического эксперимента.

Выводы. 1. Гексилевый эфир 5-аминолевулиновой кислоты относится к 3 классу опасности при однократном внутрижелудочном воздействии. DL_{50} ГЭ-АЛК для мышей (самцы) составляет 3000 мг/кг, для крыс (самки) – 7800 мг/кг. Порог острого действия Lim_{ac} установлен на уровне среднеэффективной дозы ED_{50} (мышь) - 73 мг/кг. Величина показателя зоны острого действия составляет 41.

2. В тесте «субхронической токсичности» по схеме Lim et al. обнаружена способность живот-

ных к адаптации к введению нарастающих количеств изучаемого соединения ($K_{cum}=6,1$). При использовании метода дозозмониторинга введения кумулятивный эффект развивался только на фоне поступления массивных доз ГЭ-АЛК (величина коэффициента кумуляции при введении дозы, кратной 1/5 от DL_{50ac} , составила $K_{cum}=1,6$) и уменьшался при снижении величины ежедневно вводимой дозы (вещество I типа кумулятивного действия), при этом регистрировали дозозависимые изменения в функционировании нервной системы и в состоянии массы ряда внутренних органов. Максимально переносимая доза ГЭ-АЛК для крыс в подостром опыте установлена на уровне 440 мг/кг (1/20 от DL_{50ac}).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент РБ № 16176 от 27.04.2012 «Способ получения гидрохлорида гексилевого эфира 5-аминолевулиновой кислоты» / Тростяно И.В., Долгопалец В.И., Кисель М.А., Лаквич Ф.А., заявитель Государственное научное учреждение «Институт биорганотической химии Национальной академии наук Беларуси», заявл. 03.12.2009.
2. Спивак С.Г., Яронская Е.Б., Вершиловская И.В., Давыдов В.Ю., Тростяно И.В., Долгопалец В.И. Стимуляция роста и развития растений ячменя липофильными эфирами

5-аминолевулиновой кислоты. Докл. Нац. акад. наук Беларуси. 2007; Т. 51. 5: 95-99.

3. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утв. Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299 (Глава II; Раздел 15. Требования к пестицидам и агрохимикатам).

4. Guide for the care and use of laboratory animals. Institute of laboratory animal resources commission on life

sciences research council // National academy press. - Washington, D.C. 1996; 1: 128.

5. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. М.Л. Беленький. Рига: Изд-во Акад.наук Латв.ССР. 1959; 115.

6. Lim R. K., Rink K. G., Glass H. G., Soaje-Echague E. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1961; 130, Mar 1: 336-353.

7. Каган Ю.С., Станкевич В.В. Коэффициент кумуляции как количественный критерий. - В кн.: Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. Уфа. 1964; 48-49.

8. Медведь Л.И., Каган Ю.С., Спыну Е.И. Пестициды и проблемы здравоохранения. Ж. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1968; 13, №3: 263-271.

9. Голиков, С.Н. Общие механизмы токсического действия. С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. Л. 1986; 280.

REFERENCES:

1. Trostyanko I.V., Dolgopalets V.I., Kisel' M.A., Lakhvich F.A. A process for preparing hydrochloride hexyl ester of 5-aminolevulinic acid. Patent RB, N 16176; 27.04.2012 (in Russian).

2. Spivak S.G., Yaron'skaya E.B., Vershilovskaya I.V., Davydov V.Yu., Trostyanko I.V., Dolgopalets V.I. The stimulation of plant growth and development of barley lipophilic esters of 5-aminolevulinic acid. Dokl. Nat. Acad. Sciences of Belarus. 2007; V. 51, 5: 95-99 (in Russian).

3. Edinye sanitarno-epidemiologicheskie i gigenicheskie trebovaniya k tovaram, podlezhashchim sanitarno-epidemiologicheskemu nadzoru (kontrolyu), utv. Resheniem Komissii tamozhennogo soyuza ot 28 maya 2010 goda № 299 (Glava II; Razdel 15. Trebovaniya k pestitsidam i agrokhimikatam) (in Russian).

4. Guide for the care and use of laboratory animals. Institute of laboratory animal resources commission on life sciences research council. National academy press.

Washington, D.C., 1996; 1-128.

5. Belen'kiy, M.L. Elements of quantitative assessment of pharmacological effect. Riga; Izd-vo Akad.nauk Latv.SSR, 1959: 115 (in Russian).

6. Lim R. K., Rink K. G., Glass H. G., Soaje-Echague E. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1961; 130, Mar 1: 336-353.

7. Kagan Yu.S., Stankevich V.V.

Factor accumulation as a quantitative criterion. - In the book: Topical issues of occupational health, industrial toxicology and occupational diseases in the oil and petrochemical industry. Ufa. 1964; 48-49 (in Russian).

8. Medved' L.I., Kagan Yu.S., Spynu E.I. Pesticides and health problems. - J. Proc. chemical. Islands named. Mendeleyev. 1968; Vol. 13, 3: 263-271 (in Russian).

9. Golikov, S.N. General mechanisms of toxic action. S.N. Golikov I.V. Sanotsky, L.A. Tiunov. L., 1986: 280 (in Russian).

E.K. Vlasenko, S.I. Sychik, V.A. Stelmakh, V.A. Grynchak

FEATURES OF TOXIC EFFECT OF 5-AMINOLEVULINIC ACID HEXYL ESTER AT SINGLE AND MULTIPLE INTRAGASTRIC ADMINISTRATIONS

Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center of Hygiene», Ministry of Health of the Republic of Belarus, 220012, Minsk, Belarus

In experiments on laboratory rats and mice, features of toxic effect of a promising plant growth regulator 5-aminolevulinic acid hexyl ester (ALA-HE) were investigated under conditions of single and multiple intra gastric administration. At single intra gastric administration, a median lethal dose of ALA-HE (LD_{50ac}) is 3000 mg/kg for mice (males) and 7800 mg/kg for rats (females), specific resistivity is not expressed ($E_{HF}<3$). The threshold of acute effect Lim_{ac} of 73 mg/kg was established at the level of median effective dose ED_{50} (mice). The cumulation coefficient obtained according to Lim et al method in experiments on mice makes 6.1. In experiments on rats according to Yu.S. Kagan and V.V. Stankevich method, the value of the cumulation coefficient was 1.6 at exposure to 1/5-fold of LD_{50} . As a maximum tolerated dose, the value of 440 mg/kg (1/20 of LD_{50}) was adopted.

Keywords: aminolevulinic acid hexyl ester, toxicity, single exposure. cumulative properties.

Материал поступил в редакцию 25.05.2015 г.