

ХАРАКТЕР І ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ 7-ГІДРОКСИКУМАРИНУ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ

М.Л. Зінов'єва¹, П.Г. Жмійко¹, доктор біол. наук, О.М. Філінська², кандидат біол. наук,
І.В. Харчук², кандидат біол. наук, С.В. Яблонська², кандидат біол. наук,
Н.О. Карпезо², кандидат біол. наук, О.В. Линчак², кандидат біол. наук

¹ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка
Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України»

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ

РЕЗЮМЕ. Мета роботи. Визначити характер і особливості токсичної дії 7-гідроксикумарину при субхронічному пероральному надходженні в організм та його кумулятивні властивості.

Методи досліджень. Токсикологічні – кумулятивна дія 7-гідроксикумарину (7-ГОК) за методом *Lim* в дозі 1000 мг/кг, токсикодинаміка при субхронічній дії у дозах: 20, 50, 200 і 500 мг/кг упродовж 3-х місяців за фізіологічними, біохімічними, біофізичними, гематологічними, морфологічними показниками.

Результати. Показано, що для 7-ГОК властива слабка кумулятивна дія. Основним у характері токсичної дії 7-ГОК за умов тривалого перорального надходження в організм щурів є порушення функції та структури печінки, нирок, тонкого кишечника.

Висновки. 7-ГОК чинить слабку кумулятивну дію на організм щурів, що проявляється порушенням функціонального стану печінки і нирок, катаральним запаленням слизових оболонок шлунка і тонкої кишки. $K_{\text{кум}} > 4,0$. При субхронічному пероральному надходженні в організм щурів самців та самок 7-ГОК чинить дозозалежну політропну дію, що характеризується ураженням печінки, нирок, тонкого кишечника, центральної нервової системи, серця, легень, гіпохромною анемією. Органами мішенями токсичної дії 7-ГОК є печінка, нирки, тонкий кишечник. Особливістю токсичної дії 7-ГОК є вплив на вуглеводний та ліпідний обмін, гістоморфологічні порушення в кишечнику. На підставі встановлених закономірностей токсикодинаміки 7-ГОК за субхронічної пероральної дії на організм щурів встановлено недіючу дозу на рівні 20 мг/кг.

Ключові слова: 7-гідроксикумарин, кумулятивна і субхронічна дія, токсикодинаміка, залежність „доза-ефект”.

7-гідроксикумарин (7-ГОК) – похідна кумарину, що широко розповсюджена в природі – переважно у рослин родини зонтичних Umbelliferae, а також рутових і складноцвітих [1]. У рослинному організмі 7-ГОК (умбеліферон) є ключовим продуктом біосинтезу різних типів природних кумаринів (фурокумаринів, дигідропіранокумаринів та ін.). Характерною особливістю молекули 7-ГОК є здатність до флуоресценції в розчинах за дії світла в ультрафіолетовому діапазоні з максимальною емісією при довжині хвилі 371 нм [2], що зумовлює яскраво-блакитне світіння у розчинах. Завдяки своїй флуоресцентній активності 7-ГОК використовується як компонент деяких рідинних світлофільтрів, флуоресцентний індикатор, кислотно-основний індикатор при рН 6,5 - 8,0. 7-ГОК також входить до складу косметичних продуктів в якості ультрафіолетового фільтра. Наразі розглядається можливість застосування цієї сполуки в якості харчового барвника для напоїв, що надає їм своєрідний декоративний ефект.

Про біологічну активність 7-ГОК у багатьох випадках згадується в контексті досліджень кумарину, зокрема його токсичності та фармакологічної активності. Існує думка, що 7-ГОК, як основний метаболіт кумарину, зумовлює

його активність в організмі [3]. Ряд досліджень присвячено впливу 7-ГОК на окремі ферментативні системи. Так, порівняльне дослідження впливу 7-ГОК та ряду інших сполук кумаринового ряду на активність ліпази *in vitro* [4] показало, що 7-ГОК, на відміну від кумарину, індукував активність ліпази. Публікації, що присвячені комплексному дослідженню застосування 7-ГОК для корекції проявів діабетичної патології в експерименті на щурах, свідчать, що 7-ГОК при тривалому (45 днів) внутрішньоочеревинному введенні в дозі 30 мг/кг не викликав токсичних ефектів у щурів. Дослідження на моделі стрептозотоцинового діабету у щурів показали, що 7-ГОК чинив захисну дію на клітинні мембрани печінки і нирок, що обумовлена його антиоксидантною та антигіперліпідемічною активністю [5], нормалізував у сироватці крові тварин активність ферментів-маркерів ушкодження гепатоцитів, що може свідчити як про його захисний вплив на гепатоцити, так і про нормалізуючий вплив на секрецію інсуліну [6]. 7-ГОК нормалізував вміст глікогену у печінці, а також концентрацію білка в сироватці крові [7], відновлював активність мембранозв'язаних АТФаз в еритроцитах і нормалізував обмін глюкози [8]. 7-ГОК чинив антигіперліпідемічну дію [9], попе-

реджав глікозилування білків, утворення вільних радикалів при окисленні глюкози, перешкоджав процесам ліпопероксидації шляхом інактивації вільних радикалів та індукції як ферментативних, так і неферментативних антиоксидантних систем [10]. Однак досліджень токсичних властивостей 7-ГОК при тривалому надходженні в організм не проводилось, не визначені органи мішені токсичної дії і характер порушень на рівні токсичних доз, не визначена його кумулятивна дія на організм.

Мета досліджень. Визначити характер і особливості токсичної дії 7-гідроксикумарину при субхронічному пероральному надходженні в організм та його кумулятивні властивості.

Матеріали та методи. Дослідження кумулятивних властивостей 7-ГОК проводили на щурах (самцях і самках) за методом Ліма [11] на 40 щурах самцях і самках Wistar (по 5 тварин кожної статі в групі, маса тіла самців 135-155 г, самок – 130-155 г). 7-ГОК вводили тваринам перорально впродовж 20 діб. Уведення речовини починали з 0,1 ЛД₅₀ (1000 мг/кг), через кожні 4 доби підвищували дозу у 1,5 раза, коригуючи її згідно із зміною маси тіла, яку визначали щотижнево. Наприкінці експозиції проводили фізіологічні, біохімічні, гематологічні, морфологічні дослідження, вимірювали абсолютну та розраховували відносну масу внутрішніх органів, оцінювали стан монооксигеназної гідроксилуючої системи (МОГС) печінки.

Для визначення ризику токсичного впливу при тривалому надходженні 7-ГОК до організму та встановлення недіючої дози був проведений субхронічний експеримент. Піддослідним групам щурів самців та самок упродовж 3-х місяців 7-ГОК вводили внутрішньошлунково в дозах 20, 50, 200, 500 мг/кг у вигляді водної суспензії. Контрольні тварини отримували відповідну кількість води. Дослідження субхронічного перорального впливу 7-ГОК проведено на 170 щурах Wistar обох статей, по 5 тварин однієї статі в групі. Початкова маса самців становила 130 - 140 г, самок – 125 - 140 г. Стан органів і систем організму оцінювали через 1, 2 і 3 місяці досліджень, а також через 1 місяць відновного періоду (в дозі 500 мг/кг).

Вплив 7-ГОК на організм щурів визначали загальноприйнятими методами в токсикології. Стан ЦНС досліджено з використанням тестів “відкрите поле” [12] та “норковий рефлекс” [13], системи периферичної крові – за допомогою уніфікованих клініко-лабораторних методів [14], міокарда – за показниками електрокардіограми щурів у другому стандартному відведенні [15].

Функціональний стан печінки досліджено за біохімічними та біофізичними показника-

ми. У сироватці крові (СК) визначали: активність аланінамінотрансферази (АЛАТ) (К.Ф. 2.6.1.2), аспартатамінотрансферази (АсАТ) (К.Ф. 2.6.1.1), лужної фосфатази (ЛФ) (К.Ф. 3.1.3.1); лактатдегідрогенази (ЛДГ) (К.Ф. 1.1.1.27), концентрацію загального білка, глюкози, сечовини, креатиніну, холестерину, тригліцеридів (ТГ), хлоридів з використанням тест-наборів виробництва фірми “Філісіт-діагностика” (Україна) [16]. Вплив на МОГС печінки щурів самок оцінювали в експерименті по дослідженню кумулятивної дії 7-ГОК за інтенсивністю N-деметилуючої та денітрозуючої активності цитохромів P 450 мікросомальної фракції печінки [17, 18]. Методом електронного парамагнітного резонансу на радіоспектрометрі “Varian E 109” (США) вивчали стан парамагнітних центрів в паренхімі печінки щурів [19] за інтенсивністю сигналів, що характеризують цитохром P 450, Mn²⁺-вміщуючі білки ендоплазматичного ретикулуму, Cu²⁺ вміщуючі білки, мітохондріальні убіхінони та флавопротеїни, мітохондріальну сульфідоксидазу у відновленому стані з атомом Mo⁷⁺ в активному центрі, ксантинооксидазу, залізо-сірчані білки. Як показник мембранотропної активності визначали ферментативну активність плазматичних мембран гепатоцитів щурів у субхронічному експерименті через 3 міс. впливу 7-ГОК у всіх досліджених дозах: 5'-нуклеотидазну [20], екто-АТФазну [21], Mg²⁺, Ca²⁺-АТФазну [22], Na⁺, K⁺ АТФазну [23]. Вивчали основні показники функціонального стану нирок: діурез при водному навантаженні, питому вагу та рН сечі. Вміст сечовини, білка, глюкози, хлоридів у сечі [16] визначали за допомогою тест-наборів фірми “Філісіт-діагностика”. Досліджували абсолютну та відносну масу головного мозку, легень, серця, тимуса, печінки, нирок, надниркових залоз, селезінки, шлунка, гонад. Проводили макроскопічне та гістопатологічне дослідження тканин внутрішніх органів [24]. Отримані в експерименті дані оброблені з використанням стандартного пакету програмного забезпечення Microsoft® Office Excell 2003 [25]. Визначали середнє значення вибірки (M), похибку репрезентативності (m), критерій Стьюдента-Фішера (t), вірогідність помилки (p). Різницю вважали вірогідною при p<0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. При дослідженні кумулятивної дії 7-ГОК на організм щурів симптомів інтоксикації і летальних випадків не спостерігалось. Вірогідних змін маси тіла та її приросту, поведінкових реакцій та гематологічних показників у щурів самців і самок не виявлено.

Дослідження біохімічних показників сироватки крові щурів показало, що у щурів самців

і самок спостерігалось вірогідне підвищення вмісту холестерину (на 20,7 % і 26,9 % відповідно), сечовини на (14,86 %, і 18,8 % відповідно) та зниження концентрації глюкози (на 22,8 % і 15,5 % відповідно). Змін активності АлАТ, АсАТ, ЛФ, вмісту загального білка в сироватці крові не виявлено.

У самців у постмітохондріальній фракції тканини печінки виявлено вірогідне зменшення (на 28 %) швидкості процесів N-деметилування, швидкість денітрозування у печінці самців була на рівні контролю. У самок щурів 7-ГОК не викликав змін швидкості процесів N-деметилування і денітрозування в тканинах печінки. Результати дослідження активності вказаних ферментів печінки свідчать про те, що 7-ГОК є слабким інгібітором МОГС, незначні зміни у функціонуванні якої підтверджуються результатами ЕПР спектроскопічного дослідження: вірогідним зменшенням сигналу цитохрому P-450 в паренхімі печінки щурів самців на 24 %, у порівнянні з контролем, а також вірогідним зростанням інтенсивності сигналу парамагнітних Mn^{2+} -центрів (на 24 %), що може свідчити про інтенсифікацію процесів фосфорилування, оскільки основний внесок у формування цього сигналу належить ферменту АТФазі, що має марганець у каталітичному центрі.

Зміни показників функціонального стану нирок щурів самців і самок наведені на рис. 1. Як видно з рис. 1, при кумулятивній дії 7-ГОК спостерігалось вірогідне зниження рН і вмісту сечовини в сечі у самців – на 23,8 % і 23,3 %, у самок – на 14,6 % і 24,9 % відповідно та вірогідне підвищення діурезу, питомої ваги і вмісту хлоридів у сечі у самців – на 127,6 %, 2,7 %, 160,4 %, у самок – на 92,7 %, 2,9 % і 126,1 % відповідно, що свідчить про порушення азотовидільної і концентраційної функцій нирок.

Дослідження ЕКГ серця щурів (самців і самок) свідчить, що конфігурація ЕКГ при дії

7-ГОК не змінювалась, тривалість інтервалів P, PQ, QRS, QRST, індекс Макруза та систолічний показник, частота серцевих скорочень, вольтаж зубців P, R, T у підслідних тварин не мали статистично вірогідних відхилень від показників тварин контрольної групи. Отримані результати свідчать, що 7-ГОК не чинить токсичного впливу на функціональний стан міокарда щурів за дослідженими показниками.

Встановлено, що у самців вірогідно підвищувалась відносна маса печінки на 17,4 % і знижувалася відносна маса серця на 8,7 %, у самок – знижувалася абсолютна та відносна маса селезінки (на 32,3 % і 25,2 % відповідно). Статистично вірогідних змін абсолютної і відносної маси інших внутрішніх органів тварин не спостерігалось.

Результати морфологічних досліджень органів і тканин щурів самців та самок в умовах даного експерименту свідчать про те, що 7-ГОК не викликає суттєвих морфофункціональних змін внутрішніх органів, окрім пошкоджень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, зокрема – запалення слизової оболонки шлунка з ознаками некрозу; повнокрів'я, інфільтрація лімфоїдно-клітинними елементами та десквамація крайового епітелію слизової оболонки тонкої кишки.

Таким чином, дослідження кумулятивних властивостей показали, що 7-ГОК чинить слабку кумулятивну дію на організм щурів. За показником "загибель тварин" $K_{кум} > 4,0$. Оскільки загибелі тварин не спостерігалось, то кумулятивна дія 7-ГОК має функціональний характер, що проявляється слабкою гепатотоксичною і нефротоксичною дією, пошкодженням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

За умов субхронічної пероральної дії 7-ГОК на організм щурів самців і самок у дозах 20, 50, 200 та 500 мг/кг упродовж трьох місяців порушень загального стану, активності та зоосоці-

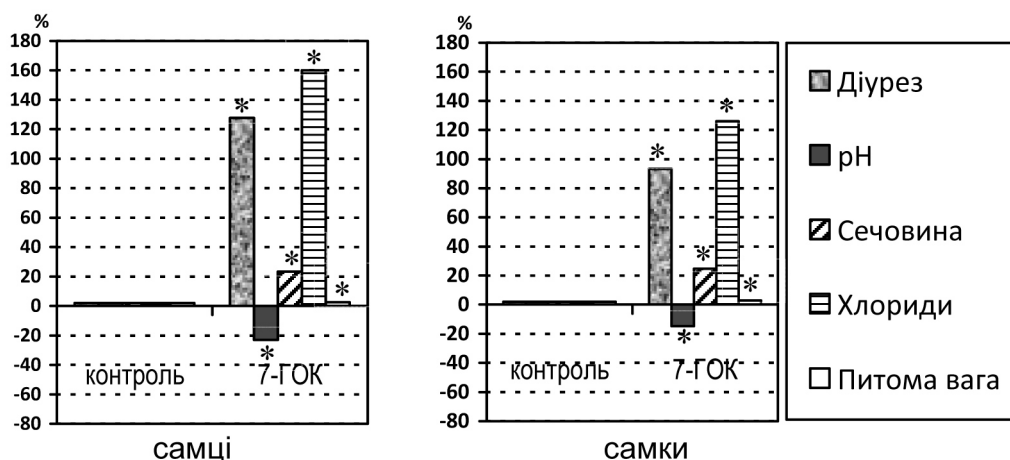


Рис. 1. Показники функціонального стану нирок щурів при кумулятивній пероральній дії 7-ГОК, n = 5
Примітка. * - $p < 0,05$.

альної поведінки щурів не виявлено. За дії 7-ГОК у дозі 20 мг/кг вірогідних змін маси тіла тварин не виявлено. У щурів самців, що отримували 7-ГОК у дозі 50 мг/кг на 12-13-му тижнях дослідження маса тіла була вірогідно менше контрольних значень на 12 %, у самок змін маси тіла не спостерігалось. У дозі 200 мг/кг, починаючи з 9 тижня, маса тіла була меншою на 11-12 %, порівняно з контрольними щурами. 7-ГОК у дозі 500 мг/кг призводив до зниження маси тіла самців на 14-18 % з 10 по 13 тиждень дослідження і не впливав на ріст самок щурів.

Дослідження поведінкових реакцій щурів самців та самок в умовах "відкритого поля" дозволило встановити, що 7-ГОК в дозах 20 та 50 мг/кг не викликав змін у поведінці щурів самців та самок упродовж всього терміну дослідження. При дії 7-ГОК в дозі 200 мг/кг та вище зміни поведінкових реакцій спостерігалися у щурів обох статей [26] і характеризувалися розбалансуванням показників психоемоційного стану, пригніченням загальної рухово-дослідницької активності та посиленням поведінкових реакцій пасивно-оборонного характеру, про що свідчило підвищення частоти фризінгів. Такі зміни поведінкових реакцій щурів виявлялися у самців раніше, ніж

у самок. Через місяць після припинення впливу 7-ГОК відновлення поведінки у самців у "відкритому полі" було майже повним, тоді як у самок в цей строк дослідження зміни зберігалися, хоча й були менше вираженими.

Дослідження показників периферичної крові показали, що 7-ГОК у дозах 20, 50 та 200 мг/кг протягом трьох місяців не призводив до змін концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, ретикулоцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та лейкограми крові. 7-ГОК у дозі 500 мг/кг через місяць впливу викликав вірогідне зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті у самців на 6,3 %, у самок на 8,4 %. Через 2 місяці виявлено вірогідне зниження концентрації гемоглобіну в крові у самців на 12,4 %, у самок на 9,7 %. Кількість еритроцитів зменшувалася у самців на 8,6 %, у самок на 5,9 %. Через 3 місяці змін досліджених гематологічних показників, у порівнянні з контрольними тваринами, не виявлено. Отримані результати досліджень свідчать про те, що 7-ГОК в дозі 500 мг/кг викликає гіпохромну анемію у щурів обох статей.

Результати досліджень біохімічних показників сироватки крові щурів самців та самок за субхронічної дії 7-ГОК надані в таблицях 1 та 2. Як видно з наведених даних, за дії 7-ГОК у дозі

Таблиця 1

Біохімічні параметри сироватки крові щурів самців за субхронічної дії 7-ГОК ($\chi \pm S$), n=5

Доза, мг/кг	Термін дослідження, міс.	Сечовина, мМ/л	АлАТ, мкМ/год. • мл	ЛФ, мкМ/с • л	Глюкоза, мМ/л	Тригліцериди, мМ/л
0	1	6,74±0,19	1,64±0,07	4,59±0,44	4,33±0,36	0,96±0,17
	2	7,79±0,22	1,59±0,15	5,56±0,31	3,05±0,63	1,02±0,04
	3	6,72±0,19	1,24±0,10	4,19±0,44	3,43±0,66	1,14±0,15
	4	9,15±0,54	1,46±0,03	4,01±0,50	3,32±0,13	1,42±0,10
20	1	6,80±0,37	1,58±0,09	4,48±0,32	4,27±0,42	1,03±0,23
	2	7,98±0,35	1,61±0,09	5,78±0,67	2,89±0,86	0,97±0,08
	3	6,48±0,16	1,36±0,14	4,18±0,51	3,27±0,21	1,11±0,06
50	1	7,64±0,82	1,50±0,07	5,08±0,10	1,81±0,08*	0,83±0,08
	2	8,19±0,23	1,86±0,18	6,85±0,92	2,89±0,64	1,02±0,09
	3	7,64±0,82	1,46±0,10	4,40±0,37	3,11±0,48	1,00±0,06
200	1	7,20±0,16	1,52±0,14	5,78±0,94	1,56±0,02*	1,06±0,43
	2	8,17±0,35	1,64±0,12	5,74±0,44	2,59±0,84	0,91±0,14
	3	7,20±0,16	1,34±0,11	4,82±0,21	3,25±0,52	1,11±0,10
500	1	8,25±1,04	1,80±0,23	5,79±0,69	2,84±0,44*	0,94±0,15
	2	8,84±0,42	2,45±0,14*	6,27±0,73	2,02±0,17	1,16±0,06
	3	10,11±0,12*	1,98±0,15*	6,49±0,59*	2,37±0,32	1,12±0,12
	4 ^a	15,07±0,78*	1,54±0,18	5,97±0,36*	3,01±0,14	1,76±0,18

Примітка. ^a – відновлювальний період

Біохімічні параметри сироватки крові щурів самок за субхронічної дії 7-ГОК ($\chi \pm S$), $n=5$

Доза, мг/кг	Термін дослідження, міс.	Сечовина, мМ/л	АлАТ, мкМ/год. • мл	ЛФ, мкМ/с • л	Глюкоза, мМ/л	Тригліцериди, мМ/л
0	1	7,74±0,50	1,46±0,19	4,89±0,33	3,68±0,40	0,83±0,07
	2	7,92±0,25	1,89±0,08	5,24±0,57	3,03±0,32	1,04±0,06
	3	7,05±0,12	1,08±0,03	3,18±0,24	3,22±0,18	1,02±0,07
	4	10,82±0,57	1,46±0,03	4,32±0,82	3,09±0,14	1,21±0,15
20	1	8,04±0,55	1,32±0,15	4,52±0,48	3,82±0,38	0,90±0,18
	2	8,16±0,38	1,79±0,08	5,24±0,37	2,98±0,22	1,01±0,09
	3	6,89±0,18	0,83±0,02	3,24±0,27	3,37±0,48	0,98±0,08
50	1	7,99±0,55	1,10±0,06	4,08±0,08	2,90±0,23	1,24±0,23
	2	9,42±0,58	1,70±0,05	3,98±0,35	2,61±0,26	1,26±0,05*
	3	7,42±0,77	1,47±0,02*	3,67±0,34	3,57±0,88	1,46±0,12*
200	1	9,12±1,41	1,74±0,06	5,25±0,59	1,83±0,04*	2,00±0,23*
	2	10,40±0,78*	1,70±0,11	5,69±0,87	2,23±0,39	1,37±0,12*
	3	7,53±0,21	1,51±0,02*	3,89±0,14*	3,50±0,32	1,73±0,09*
500	1	7,04±0,36	1,24±0,02	5,53±0,42	1,74±0,02*	1,96±0,08*
	2	10,93±0,78*	1,72±0,04	5,87±0,45	1,83±0,11*	1,47±0,11*
	3	9,16±0,19*	1,65±0,02*	4,39±0,49*	1,87±0,29*	1,80±0,05*
	4 ^a	18,32±2,32*	1,54±0,18	4,04±0,35	2,57±0,23	1,76±0,08*

Примітка. ^a – відновлювальний період

20 мг/кг упродовж 3-х місяців статистично достовірних змін досліджених показників сироватки крові не виявлено. 7-ГОК у діапазоні доз 50-500 мг/кг не викликав зміни активності ферментів АсАТ і ЛДГ, концентрації холестерину, загального білка, креатиніну, хлоридів упродовж трьох місяців експерименту.

При дії 7-ГОК у дозі 50 мг/кг у щурів самців через 1 місяць спостерігалось вірогідне зниження вмісту глюкози в сироватці крові на 58,2 %. У самок зміни показників сироватки крові відбувалися пізніше і були більш вираженими. Через 2 і 3 місяці вірогідно підвищувалась концентрація тригліцеридів на 21,1 % і 43,1 % відповідно. Наприкінці експозиції виявлено підвищення активності АлАТ у сироватці крові на 36,1 %.

У дозі 200 мг/кг 7-ГОК через 1 місяць у щурів обох статей викликав ознаки порушення вуглеводного обміну – знижувалась концентрація глюкози на 64,0 % у самців та на 50,3 % у самок. У самок, упродовж усієї експозиції (через 1, 2 і 3 місяці), виявлялася дисліпідемія – підвищувався вміст тригліцеридів на 140,0 %, 32,0 % і 69,6 % відповідно. Через 2 місяці у сироватці крові зростала концентрація сечовини на 31,3 %, 3 місяці – у самок виявлено підвищення активності АлАТ на 39,8 % і ЛФ – на 22,3 %.

7-ГОК у дозі 500 мг/кг у самців викликав тимчасове зниження концентрації глюкози у сироватці крові на 34,4 % на початку дослідження (1 міс.), підвищення активності ферментів – АлАТ (на 54,1 % і 59,7 % через 2 і 3 міс. відповідно) та ЛФ (на 54,9 % через 3 міс.), концентрації сечовини (на 50,4 % через 3 міс.). У самок у дозі 500 мг/кг знижувався рівень глюкози в сироватці крові – на 52,7 %, 39,6 % і 41,9 % та підвищувалась концентрація тригліцеридів – на 136 %, 41,3 % і 76,5 % через 1, 2 і 3 міс. відповідно. Через 3 міс. впливу 7-ГОК зростала активність ферментів – АлАТ (на 52,8 %) і ЛФ (на 38,1 %). В сироватці крові самок збільшувався вміст сечовини через 2 і 3 міс. на 38,0 % і 30,0 % відповідно.

Після відновлювального періоду у тварин, що отримували 7-ГОК у дозі 500 мг/кг, у сироватці крові самців виявлено підвищення активності ЛФ (на 48,9 %), у самок – вмісту тригліцеридів (на 45,5 %), концентрація сечовини в сироватці крові була підвищеною у тварин обох статей (на 64,7 % у самців і 69,3 % у самок).

Субхронічна дія 7-ГОК у дозі 20 мг/кг не викликала змін досліджених біохімічних та фізіологічних показників сечі. В діапазоні доз 50-500 мг/кг вплив 7-ГОК не призводив до

змін таких показників сечі: питома вага, концентрації креатиніну, глюкози, сечовини, хлоридів. У дозах 50, 200 і 500 мг/кг, через 3 місяці експозиції, концентрація білка в сечі зростає дозозалежно; у самок — на 116 %, 150 % і 433 %, у самців — на 42,8 %, 171 % і 200 % відповідно. Показник рН сечі у самок знижувався дозозалежно на 6,1 %, 13,9 % і 15,4 % відповідно; у самців — тільки через 3 місяці досліджень на 11 % за дії максимальної дози речовини. Після відновлювального періоду змін параметрів сечі тварин, що зазнали впливу 7-ГОК у дозі 500 мг/кг, не виявлено.

Дані клініко-біохімічних досліджень свідчать про те, що 7-ГОК за умов субхронічної дії у дозах 50, 200 та 500 мг/кг призводив до дисфункції як печінки, так і нирок. Гепатотоксична дія 7-ГОК була більш вираженою у самок щурів, ніж у самців. Вплив на печінку спостерігався в діапазоні доз 50–500 мг/кг і проявлявся дозозалежним зниженням концентрації глюкози та підвищенням концентрації тригліцеридів, сечовини, активності АлАТ і ЛФ у сироватці крові. Виявлені статеві відмінності у дії 7-ГОК. У самок зниження рівня глюкози наставало при дії 7-ГОК в дозах 200 та 500 мг/кг, підвищення тригліцеридів у сироватці крові в дозах 50–500 мг/кг. У самців зниження концентрації глюкози було тимчасовим, хоча й виявлялося при більш широкому діапазоні доз (50–500 мг/кг), а показники ліпідного обміну не зазнавали статистично достовірних змін протягом всього експерименту. Підвищення активності ферментів — індикаторів гепатоцитотоксичності — ЛФ та АлАТ у самок, порівняно з самцями, виявлялося в ширшому діапазоні доз, проте лише через 3 місяці впливу речовини. У самців підвищення активності вказаних ферментів відбувалося тільки за дії максимальної дози досліджуваної речовини.

Функціональний стан нирок за субхронічного впливу 7-ГОК характеризувався протеїнурією, що свідчила про порушення гломерулярної фільтрації білка та процесу його реабсорбції у канальцях [27], підвищенням екскреції H^+ з сечею.

Результати дослідження активності ферментів плазматичних мембран (ПМ) гепатоцитів свідчать, що субхронічний вплив 7-ГОК у дозах від 20 до 500 мг/кг не призводив до зміни активності 5'-нуклеотидази та екто-АТФази ПМ гепатоцитів щурів. Na^+, K^+ -АТФаза та Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФаза активності за дії 7-ГОК в дозах 20, 50, 500 мг/кг була на рівні контролю. В дозі 500 мг/кг спостерігалось зниження Na^+, K^+ -АТФазної активності ПМ гепатоцитів на 18 % ($p < 0,05$) та Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФазної активності на 17,2 % ($p > 0,05$). Враховуючи те,

що 7-ГОК не впливає на активність позаклітинних ферментів, але знижує Na^+, K^+ - та Mg^{2+}, Ca^{2+} -АТФазну активність ПМ, можна припустити, що чутливість мембранозв'язаних ферментів до досліджуваної речовини може визначатися порушенням структурно-функціональних зв'язків між АТФазами і ліпідним матриксом мембрани [28].

За субхронічної дії 7-ГОК у дослідженому діапазоні доз вірогідних змін відносної маси серця, легень, нирок, наднирників, селезінки, шлунка, гонад не встановлено. У дозі 50 мг/кг через 3 міс. експозиції вірогідно збільшувалася відносна маса печінки щурів самок на 61,4 %; у дозі 200 мг/кг (3 міс.) збільшувалася відносна маса печінки щурів самців на 20,2 %, самок — на 63 %. Під впливом 7-ГОК у дозі 500 мг/кг відносна маса печінки збільшувалася у самців через 2 і 3 міс. експозиції на 15,3 % та 21,4 %, у самок — через 1, 2 та 3 міс. на 13,5 %, 9,3 % та 60 % відповідно. У відновлювальний період достовірних змін маси печінки щурів обох статей не встановлено.

Гістологічне дослідження внутрішніх органів щурів самців та самок (головного мозку, легень, міокарда, печінки, нирок, наднирників, селезінки, шлунка, тонкого кишечника, гонад) показало, що 7-ГОК в усьому дослідженому діапазоні доз структурних змін у корі та підкіркових структурах головного мозку, наднирниках, селезінці, шлунка, сім'яниках та яєчниках щурів самців та самок не викликав.

Печінка. При субхронічній дії 7-ГОК у дозі 20 мг/кг гістопатоморфологічних змін печінки щурів обох статей не виявлено. У дозі 50 мг/кг у перипортальній зоні печінкової часточки у самців щурів з'являлися окремі клітини з невеликою кількістю вакуолей. У самок відбувалися більш істотні зміни, ніж у самців. Гепатоцити в обох зонах печінкової часточки змінювалися однаково, клітини — розбухлі, більшість з них містили дрібні вакуолі. Синусоїдні гемокапіляри були звужені, переповнені форменими елементами крові, що свідчило про застійні явища у кровоносній системі печінки. 7-ГОК у дозі 200 мг/кг викликав помітні зміни у печінці щурів. У самців гепатоцити перипортальної зони реагували суттєвими змінами. В них містилася велика кількість округлих вакуолей різних розмірів, що є ознакою жирової дистрофії [29]. Синусоїдні гемокапіляри мікроциркуляторного русла звужувалися, переважно, у перипортальній зоні часточки печінки. У самок, на відміну від самців, у централобулярній і перипортальній зонах відбувалися однакові зміни: гепатоцити розбухлі, містили дрібні вакуолі, відмічено значне кровонаповнення судин. Гепатоцити тварин обох статей зберігали ціліс-

ність. У переважній більшості клітин ядра мали округлу форму і містили ядерця. 7-ГОК у дозі 500 мг/кг призводив до структурних змін у печінці, подібних до тих, що були виявлені після впливу 200 мг/кг, але більше виражених. У самців у перипортальній зоні печінкової часточки розширювалася площа, яку займали вакуолізовані клітини. У гепатоцитах зростала кількість вакуолей та їх розміри. У самок, як і при дії менших доз 7-ГОК, на відміну від самців, не виявлялось зональних відмінностей у реакції гепатоцитів. Клітини як перипортальної, так і центрлобулярної зон печінкової часточки були розбухлі, округлої форми, містили велику кількість переважно дрібних вакуолей. Через місяць відновлювального періоду у самців і у самок шурів зникали ознаки жирової дистрофії.

Таким чином, 7-ГОК викликав жирову дистрофію гепатоцитів та порушення мікроциркуляторного русла печінки. Поява ліпідних включень у цитоплазмі є показником несприятливого впливу фактору на печінку, що пов'язано зі зміною біоенергетики клітини та з порушенням процесів окислення [30]. Гістопатоморфологічні зміни печінки шурів мали зворотний характер.

Нирки. За субхронічної дії 7-ГОК у дозах 20 і 50 мг/кг гістологічних змін нирок у шурів самців і самок не виявлено. У дозі 200 мг/кг у частини самців і самок шурів незначна частина клубочків була зморщена. Набухали епітеліальні клітини проксимальних каналців. Відмічено незначне розширення просвіту дистальних каналців та зниження висоти епітеліоцитів, що їх утворюють. 7-ГОК у дозі 500 мг/кг викликав порушення структури нирок у самок і самців шурів, різною мірою виражені у різних особин. У окремих шурів судинні клубочки були зморщені. Зменшувався просвіт проксимальних каналців, відбувалося набухання та вакуолізація клітин його епітелію. Подекуди спостерігався лізис апікальної частини епітеліоцитів, а також лізис частини ядер. Епітелій дистальних каналців зазнавав більших структурних порушень, ніж епітелій проксимальних каналців. Значний відсоток клітин мав зруйновану апікальну частину, залишки деформованих ядер були сконцентровані біля базальної мембрани. Частина епітелію дистальних каналців зазнавала повної руйнації. В збірних трубочках мозкового шару нирки висота епітелію зменшувалася. Структура нирок відновлювалася протягом місяця після закінчення експозиції 7-ГОК.

Тонкий кишечник. Після впливу 7-ГОК у дозі 20 мг/кг упродовж 3-х місяців у самців та самок шурів відмінностей гістоморфологічної будови тонкої кишки, у порівнянні з конт-

рольною групою тварин, не виявлено. 7-ГОК у дозі 50 мг/кг призводив до мінімальних змін органу. Загальні закономірності будови слизової оболонки тонкої кишки зберігалися. У самок та у самців подекуди виявлялося розширення верхніх частин ворсинок, збільшувалося кровонаповнення судин у цьому місці. У дозі 200 мг/кг загальні закономірності будови слизової оболонки тонкої кишки зберігалися, але як у самок, так і у самців з'являлися булавовидні ворсинки, в місцях розширення яких було відмічено застій лімфи та повнокров'я судин. Кінці ворсинок – видовжені, наповнені сполучною тканиною. У дозі 500 мг/кг структурні зміни слизової оболонки тонкої кишки теж характеризувалися явним видовженням ворсинок, зменшенням глибини кишкових крипт. Кінці ворсинок, тонкі та видовжені, не містили кровоносних та лімфатичних судин, були заповнені сполучною тканиною. Збільшувався просвіт між стромою та епітелієм деяких ворсинок, цей просвіт та кінці ворсинок був заповнений сполучною тканиною. Подекуди спостерігалися невеликі осередки запалення: збільшення кількості лейкоцитів у епітеліальному шарі. Під дією 7-ГОК у тонкому кишечнику спостерігалось повнокров'я кровоносних судин ворсинок, застійні явища у лімфатичних судинах. У стромі ворсинок спостерігався підепітеліальний набряк. Ерозій та виразок не виявлено.

Отже, 7-ГОК призводив до застійних явищ у кровоносних та лімфатичних судинах слизової оболонки тонкої кишки та підепітеліальних набряків. Виявлені зміни свідчили про зниження обмінних процесів у тонкій кишці [31, 32]. Через місяць після припинення впливу 7-ГОК у самців і самок шурів, що піддавалися впливу речовини в дозі 500 мг/кг, структура слизової оболонки тонкої кишки відновлювалася.

Серце. Вплив 7-ГОК у дозі 20 мг/кг не призводив до появи гістопатоморфологічних змін серця у шурів обох статей. У дозі 50 мг/кг виявлено незначне витончення кардіоміоцитів у самців. У самок помітних змін не спостерігалось. Під впливом 7-ГОК у дозі 200 мг/кг також виявлялось незначне витончення кардіоміоцитів у самців. У самок відмічалось незначне зменшення кровонаповнення судин. 7-ГОК у дозі 500 мг/кг призводив до більш помітних змін у міокарді. У самців і самок спостерігалось різною мірою виражене у різних особин витончення кардіоміоцитів, що розмішувалися менш щільно, ніж у контролі. Одночасно збільшувалися проміжки між пучками м'язових волокон. Зменшувалося кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла. Перикард і ендокард не зазнавали змін

за дії досліджуваної речовини в усьому діапазоні доз. Через місяць після впливу 7-ГОК у максимальній дозі структура міокарда повністю відновлювалася у обох статей щурів.

Легені. Гістоморфологічна картина органу щурів обох статей, що піддавалися впливу 7-ГОК у дозах 20, 50, 200 мг/кг не відрізнялася від такої у щурів контрольної групи. У дозі 500 мг/кг у самців щурів спостерігалось потовщення міжальвеолярних перегородок. Епітеліальні клітини альвеолярної стінки набували кубічної форми. Ядра респіраторних альвеолоцитів були овальні, або навіть округлі. У самок відбувалися такі ж зміни у легенях, але вони були менше виражені. Через місяць відновлювального періоду структурних змін легень не виявлено.

Дослідження субхронічного впливу 7-ГОК на організм щурів показали, що основними органами мішенями його токсичної дії є печінка, нирки, тонкий кишечник. Порушення функцій і структури печінки виявлено в діапазоні доз 50-500 мг/кг, залежало від дози і часу дії, було більш вираженим у самок щурів, ніж у самців. Нефротоксична дія 7-ГОК проявлялася в дозах 50-500 мг/кг через 3 міс. експозиції і мала дозову залежність. Дозозалежні зміни структури тонкого кишечника спостерігалися за впливу 7-ГОК у дозах 50-500 мг/кг, не залежали від статі щурів, були зворотними. Кардіотоксична дія 7-ГОК проявлялась у самців у дозах 50-500 мг/кг, у самок – 200-500 мг/кг, слабкими зворотними дистрофічними змінами кардіоміоцитів. 7-ГОК у дозі 500 мг/кг

викликав потовщення міжальвеолярних перегородок легень щурів обох статей, що мало зворотний характер. Вплив на систему периферичної крові за дії 7-ГОК, виявлений у дозі 500 мг/кг у щурів обох статей, характеризувався транзиторною гіпохромною анемією.

Оскільки за субхронічної пероральної дії 7-ГОК на організм щурів в дозі 20 мг/кг не виявлено токсичного впливу за всіма дослідженими показниками у всі строки експозиції, то можна вважати, що вказана доза 7-ГОК є недіючою.

Висновки. 1. 7-ГОК чинить слабку кумулятивну дію на організм щурів, що проявляється порушенням функціонального стану печінки і нирок, катаральним запаленням слизових оболонок шлунка і тонкої кишки. $K_{\text{КУМ}}$ за методом Ліма більше 4,0.

2. При субхронічному пероральному надходженні в організм щурів самців та самок 7-ГОК сприяє дозозалежну політропну дію, що характеризується ураженням печінки, нирок, тонкого кишечника, центральної нервової системи, серця, легень, гіпохромною анемією. Органами мішенями токсичної дії 7-ГОК є печінка, нирки, тонкий кишечник.

3. Особливістю токсичної дії 7-ГОК є вплив на вуглеводний та ліпідний обмін, гістоморфологічні порушення в кишечнику.

4. На підставі встановлених закономірностей токсикодинаміки 7-ГОК за субхронічної пероральної дії на організм щурів встановлено недіючу дозу на рівні 20 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Berenbaum M.* Coumarins and caterpillars: a case for coevolution. / *M. Berenbaum* // *Evolution*. – 1983. – V. 37. – № 1. – P. 163–179.
2. *Guilbault G.* *G Practical fluorescence* / edited by George G. Guilbault. – New York, Usa. – 1990. – 249 p.
3. *Marshall M.E.* Growth-inhibitory effects of coumarin (1,2 benzopyrone) and 7-hydroxycoumarin on human malignant cell lines in vitro / *M. E. Marshall, K. Kervin, C. Benefield* // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1994. – V. 120. – Suppl. 1. – P. 3–10.
4. *Янченко П.С.* Виділення та вивчення деяких кумаринів і хромонів із рослин родин бобові та селерові та їх ліпазотропна активність / *П. С. Янченко, А. М. Ковальова, Г. В. Георгієвський, А.М. Комісаренко* // *ФАРМАКОМ*. – 2004. – № 2. – С. 1–7.
5. *Ramesh B.* Protective effect of umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-induced diabetic rats / *B. Ramesh, P. Viswanathan, K. V. Pugalendi* // *European Journal of Pharmacology*. – 2007. – V. 566. – № 1-3. – P. 231–239.
6. *Ramesh B.* Impact of umbelliferone (7-hydroxycoumarin) on hepatic marker enzymes in streptozotocin diabetic rats / *B. Ramesh, K. V. Pugalendi* // *Indian J. Pharmacol.* – 2006. – № 38. – P. 209–210.
7. *Ramesh B.* Antihyperglycemic effect of umbelliferone in STZ diabetic rats. / *B. Ramesh, K. V. Pugalendi* // *J. Med. Food*. – 2006. – № 9. – Iss. 4. – P. 562–566.
8. *Ramesh B.* Influence of umbelliferone on membrane-bound ATPases in streptozotocin-induced diabetic rats / *B. Ramesh, K.V. Pugalendi* // *Pharmacol. Rep.* – 2004. – № 59. – Iss. 3. – P. 339–348.
9. *Ramesh B.* Antihyperlipidemic and antidiabetic effects of umbelliferone in streptozotocin diabetic rats / *B. Ramesh, K.V. Pugalendi* // *Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2005. – V. 78. – № 4. – P. 189–196.
10. *Ramesh B.* Impact of umbelliferone on erythrocyte redox status in STZ-diabetic rats / *B. Ramesh, K. V. Pugalendi* // *Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2005. – № 78. – P. 11–18.
11. Method for the evaluation of cumulation and tolerance by determination of acute and subchronic median effective doses / *R. K. S. Lim, K. G. Rink, H. O. Glass [et al.]* // *Arch. Int. Pharmacodyn.* – 1961. – V.130. – № 3 4. – P. 336–353.
12. *Буреш Я.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / *Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон*. – М.: Медицина. – 1991. – 399 с.
13. *Перехрестенко В.А.* Изменение пассивно-оборонительных рефлексов у крыс при воздействии статического электрического поля // *В.А. Перехрестенко* // – *Физиологический журнал*. – 1987. – Т. 33. – № 2. – С. 79–83.
14. *Клиническая лабораторная аналитика.* В 3-х томах / [под ред. *В.В. Меньшикова*]. – М.: Агат-Мед. 2002. – 860 с.
15. *Орлов В.Н.* Руководство по электрокардиографии // *В.Н. Орлов* // – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2001. – 528 с.
16. *Методы клинических лабораторных исследований* / [под ред. проф. *В.С. Камышникова*] 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 752 с.

17. *Haugen D.A.* Properties of electrophoretically homogenous phenobarbital-inducible and b-naphtoflavone-inducible forms of liver microsomal cytochrome P-450 // *D. A. Haugen, M. S. Coon / J. Biol. Chem.* – 1976. – V. 251. – № 24. – P.7929–7939.
18. *Y.Y. Tu* High-affinity nitrosamine dealkylase system in rat liver microsomes and its induction by fasting / *Tu Y.Y., Yang Ch.S. // Cancer Res.* – 1983. – V.43. – №2. – P.623–629.
19. *Сидорик Е.П.* Биофизика рака. Электронный парамагнитный резонанс / *Е. П. Сидорик, О. Р. Мельников.* – Киев: Логос, 2006. – С.46.
20. Characterization of membrane fractions and isolation purified plasma membrane from myometrium / *Matlied M. A., Crankshaw J., Lenfield R. S. [et al.] // J. Biol. Chem.* – 1974. – V. 254. – № 6. – P. 1834–1840.
21. Functional characterization of rat ecto-ATPase and ecto-ATP diphosphohydrolase after heterologous expression in CHO cells / *Heine P., Braun N., Heilbronn H. [et al.] // Eur. J. Biochem.* – 1999. – V. 262. – № 10. – P. 102–107.
22. *Emmelot P.* Mg²⁺-ATPase, (Na⁺-K⁺-Mg²⁺)-ATPase and 5' nucleotidase activity of plasma membranes isolated from rat liver / *P. Emmelot, J. Bos // Biochimica et Biophysica Acta.* – 1966. – V. 120. – P. 369–382.
23. Stimulation of Na⁺, K⁺-activated adenosine triphosphatase and active transport by low external K⁺ in a rat liver cell line / *Pressley T.A., Haber R.S., Loeb J.N. [et al.] // J. Gen. Physiol.* – 1986. – V. 87. – № 4. – P.591–606.
24. *Коржевский Д.Э.* Основы гистологической техники / *Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров* – М.: СпецЛит, 2010. – 96 с.
25. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / *С.Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич.* – К.: МОРИОН, 2001 – 320 с.
26. *Зінов'єва М.Л.* Особливості поведінкових реакцій самок і самців шурів за субхронічної дії 7-гідроксикумарину / *М.Л. Зінов'єва, Н.О. Карпезо, О.В. Линчак // Сучасні проблеми токсикології.* – 2012. – № 4. – С. 81–85.
27. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 35 and Series on Pesticides No. 14 Guidance notes for analysis and evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity studies. – ENV/JM/MONO(2002)19. – 2002. – 112 p.
28. *Бичко А.В.* Модифікація структури фосфатидилхолінових БЛМ івіном // *А.В. Бичко // Тези доп. Всеукраїнської наукової конференції "Актуальні проблеми гастроентерології", Київ.* – 2001. – С. 5.
29. *Ипатова О.М.* Фосфогливы: механизм действия и применение в клинике / *О. М. Ипатова.* – М., Издательство «Москва», 2005. – 318 с.
30. *Бонашевская Т.И.* Количественная характеристика гистохимических показателей гепатоцитов лабораторных крыс / *Т. И. Бонашевская // Биологическая характеристика лабораторных животных и экстраполяция на человека экспериментальных данных. Матер. Всес. конф.* – М., 1980. – С. 28–29.
31. *Ярыгин Н.Е.* Атлас патологической гистологии / *Н.Е. Ярыгин, В.В. Серов* – М.: Медицина, 1977. – 200 с.
32. *Аруин Л.И.* Морфологическая диагностика болезней кишечника и желудка / *Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков* – М.: Триада -X, 1998. – 496 с.

ХАРАКТЕР И ОСОБЕННОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ 7-ГИДРОКСИКУМАРИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ

Зінов'єва М.Л., Жминько П.Г., Филінська А.Н., Харчук І.В., Яблонська С.В., Карпезо Н.А., Линчак А.В.

РЕЗЮМЕ. *Цель работы.* Определить характер и особенности токсического действия 7-гидроксикумарина при субхроническом пероральном поступлении в организм и его кумулятивные свойства.

Методы. *Токсикологические* - кумулятивное действие 7-гидроксикумарина (7-ГОК) по методу *Lim* в дозе 1000 мг/кг, токсикодинамика при субхроническом действии в дозах: 20, 50, 200 и 500 мг/кг в течение 3-х месяцев по физиологическим, биохимическим, биофизическим, гематологическим, морфологическим показателям.

Результаты. Показано, что для 7-ГОК свойственно слабое кумулятивное действие. Основным в характере токсического действия 7-ГОК в условиях длительного поступления в организм крыс является нарушение функции и структуры печени, почек, тонкого кишечника.

Выводы. 7-ГОК оказывает слабое кумулятивное действие на организм крыс, проявляющееся нарушением функционального состояния печени и почек, катаральным воспалением слизистых оболочек желудка и тонкой кишки. $K_{\text{КУМ}} > 4,0$. При субхроническом пероральном поступлении в организм крыс самок и самок 7-ГОК оказывает дозозависимое политропное действие, характеризующееся поражением печени, почек, тонкого кишечника, центральной нервной системы, сердца, легких, гипохромной анемией. Органами мишенями токсического действия 7-ГОК является печень, почки, тонкий кишечник. Особенностью токсического действия 7-ГОК является влияние на углеводный и липидный обмен, гистоморфологические нарушения в кишечнике. На основании установленных закономерностей токсикодинамики 7-ГОК при субхроническом пероральном действии на организм крыс установлено недействующую дозу на уровне 20 мг/кг.

Ключевые слова: 7-гидроксикумарин, кумулятивное и субхроническое действие, токсикодинамика, зависимость “доза-эффект”.

MODE AND PECULIARITIES OF TOXIC ACTION OF 7-HYDROXYCOUMARIN IN ORGANISM UNDER CONDITION OF LONG-LASTING EXPOSURE

M. Zinovieva, P. Zhminko, O. Filinska, I. Kharchuk, S. Yablonska, N. Karpezo, O. Lynchak

SUMMARY. *Purpose.* To specify mode and peculiarities of toxic action of 7-hydroxycoumarin in organism under condition of subchronic oral intake and its cumulative properties.

Methods. *Toxicological* – cumulative effect of 7-hydroxycoumarin (7-HOC) in dose 1000 mg/kg, studied by *Lim* method, toxicodynamic of subchronic exposure at doses: 20, 50, 200 и 500 mg/kg during 3 month assessed by changes of physiological, biochemical, biophysical, hematological, morphological indices.

Results. It is shown, that 7-HOC produce weakly expressed functional cumulation. Main in the mode of toxic action of 7-HOC under condition of long-lasting intake in organism of rats is disturbance of function and structure of liver, kidney, small intestine.

Conclusion. 7-HOC shows the weak cumulative effect in organism of rats, resulting in dysfunction of liver, kidney, stomach catarrh of stomach and small intestine mucosa. $K_{\text{CUM}} > 4,0$. The subchronic oral exposure of organism of rats males and females to 7-HOC results in dose-dependent polytropic effect, characterized by injure of liver, kidney, small intestine, central nervous system? heart, hypochromic anemia. Target organs of 7-HOC toxic effect is liver, kidney, small intestine. The peculiarities of the long time exposure are affection of carbohydrates and lipids metabolism, small intestine mucosa histomorphological changes. On the basis of the explored changes of toxicodynamic pattern of 7-HOC under condition of subchronic oral intake in organism of rats NOEL is 20 mg/kg.

Key words: 7-hydroxycoumarin, cumulative, subchronic effect, toxicodynamic, dose-effect dependence.

Надійшла до редакції 28.11.2014 р.