

*Н. В. Мельниківська, М. Я. Кудря, к.б.н., Н. В. Устенко,
М. Я. Жураковська, І. Г. Губаревич*

КРИТЕРІЇ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЦИКЛОФОСФАЛУ ПРИ РІЗНИХ ШЛЯХАХ ТА КРАТНОСТІ НАДХОДЖЕННЯ ДО ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ

*Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я.Данилевського АМН України", м. Харків*

Циклофосфан (ЦФ) є поширеним протипухлинним препаратом з групи алкілюючих цитостатиків, який виробляє вітчизняна фармацевтична промисловість. Поряд з високою ефективністю, для ЦФ характерні виразні токсичні властивості, які сполучені з його фармакологічною активністю, а саме кардіотоксична, гепатотоксична, ембріотоксична, тератогенна дія, пригнічення кровотворення та сперматогенезу.

Доведено, що ключову роль у реалізації токсичної дії більшості ксенобіотиків відіграє інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та пригнічення активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ). Надлишок в організмі продуктів пероксидації спричиняє токсичний вплив на клітини та призводить до порушення цілісності біологічних мембран. Вважають, що підсилення пероксидації вказує на вихід з під контроль захисно-приспосувальних реакцій на клітинному рівні та його гомеостатичних систем в цілому [1]. Порушення функціонування органів та систем, адаптаційно-приспосувальних процесів призводить до підвищення концентрацій природних метаболітів, проміжних або кінцевих продуктів їх обміну, появи "ненормальних" біотрансформантів, які мають викликають метаболічну або ендогенну інтоксикацію [2].

Аналізуючи дані літератури щодо ЦФ, слід відмітити, що деякі автори [3,4] вважають даний протипухлинний препарат неактивною пролікарською речовиною, фарма-

кологічна активність якої обумовлена дією його метаболітів. Зокрема, наводять чотири функціонально активних сполуки, на долю яких і припадає цитостатичний ефект ЦФ, а саме 4-гідрокси ЦФ, альдофосфамід, азотний іприт та фосфорамід іприту.

Проте, не виключено, що в залежності від шляхів надходження до організму, ЦФ самостійно здатний мати негативний вплив.

З огляду на вищезначене, метою даного дослідження було визначити особливості прояву токсичних ефектів ЦФ при різних шляхах та тривалості надходження до організму щурів.

Матеріали та методи досліджень

Досліди проведено на 80 безпородних щурах — самцях масою 180,0 — 220,0 г, яких утримували на звичайному збалансованому раціоні віварію. Дослідження проводили відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001) [5].

Характер токсичної дії ЦФ вивчено в серії експериментів за умов субхронічного надходження сполуки перкутантно в дозі 25 мг/кг (що становило 1/20 ЛД₅₀ від розрахованої середньосмертельної дози при нашкірному нанесенні) впродовж 20 днів, перорально в дозі 5,6 мг/кг (або 1/50 ЛД₅₀ при внутрішньошлунковому введенні) протягом 30 днів та на тлі гострого інгалаційного впливу ЦФ в концентраціях — 80,0, 10,0 та 0,25 мг/м³.

Враховуючи, що найбільш чутливими до дії протипухлинних засобів є швидко проліферуючі клітини, виз-

начали кількість еритроцитів та лейкоцитів загальноприйнятими методами та підраховували лейкоцитарну формулу у пофарбованих за Романовським-Гімзе мазках крові [6].

Для оцінки стану деяких функцій печінки, а саме білоксинтетичної та детоксикаційної, використовували комплекс білкових проб, який включав визначення вмісту загального білка, співвідношення білкових фракцій [7], концентрації сечовини в сироватці крові [8]. Ферментативну функцію оцінювали за активністю аспарагінової та аланінової амінотрансфераз [8-9].

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи щурів визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові та у гомогенаті печінки [10], сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАР) в цільній крові та гомогенаті печінки [11], відновленого глутатіону [12] та активністю каталази [13]. Розвиток в організмі щурів ендогенної інтоксикації оцінювали за рівнем середньомолекулярних пептидів (СМП) у плазмі крові тварин [14].

Фактичний матеріал обробляли методами варіаційної статистики із застосуванням параметричних (метод Ст'юдента) і непараметричних (Манна-Уїтні) критеріїв [15].

Результати та їх обговорення

Аналіз дослідження периферичної крові показав достовірне зниження кількості клітин білого і червоного ростку на тлі як перкутантного, так і перорального надходження ЦФ (табл. 1). Привертає увагу той факт, що серед популяції лейкоцитів в крові піддослідних щурів переважали нейтрофіли на фоні значного зменшення кількості лімфоцитів. Стосовно гострого інгалаційного впливу, слід відмітити, що лише концентрація ЦФ 80,0 мг/м³ виявилась токсичною по відношенню до клітин крові. Перерозподілу в лейкоцитарній формулі за таких умов не виявлено, що обумовлено, на нашу думку, короткочасною експозицією.

Зменшення кількості клітин крові є наслідком пригнічення сполукою кровотворення. Особливо чутливий до цього процесу лейкопоєз, зокрема, лімфоцити, які є клітинами-мішенями для ЦФ, враховуючи іммуносупресивні властивості речовини.

Деякі гематологічні показники щурів при різних шляхах та тривалості надходження циклофосфану, ($X \pm Sx$), $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, $n=8$

Показники	Шлях введення							
	Перкутантний, кількість аплікацій		Пероральний, строк введення (доба)			Інгаляційний, концентрація циклофосфану, мг/м ³		
	10	20	5	15	30	0,25	10	80
Еритроцити, $10^{12}/л$	$6,20 \pm 0,27$ $5,6 \pm 0,2^{1)}$	$5,05 \pm 0,22$ $4,23 \pm 0,29^{2)}$	$5,04 \pm 0,17$ $4,95 \pm 0,27$	$5,3 \pm 0,1$ $4,3 \pm 0,4^{2)}$	$5,6 \pm 0,3$ $4,1 \pm 0,2^{2)}$	$6,7 \pm 0,2$ $6,6 \pm 0,3$	$5,20 \pm 0,11$ $5,6 \pm 0,3$	$6,25 \pm 0,17$ $5,63 \pm 0,17^{2)}$
Лейкоцити, $10^9/л$	$8,9 \pm 0,8$ $3,2 \pm 0,4^{2)}$	$8,2 \pm 1,0$ $3,1 \pm 0,4^{2)}$	$8,6 \pm 0,9$ $3,1 \pm 0,4^{2)}$	$7,9 \pm 0,9$ $3,7 \pm 0,3^{2)}$	$8,3 \pm 0,8$ $2,70 \pm 0,17^{2)}$	$9,8 \pm 0,9$ $11,8 \pm 1,1$	$10,0 \pm 0,4$ $9,3 \pm 1,1$	$7,0 \pm 0,6$ $3,26 \pm 0,25^{2)}$
- нейтрофіли паличкоядерні	$0[0;0,5]$ $3,5[2,0;6,0]^{2)}$	$1,0[0;2,0]$ $2,5[0,5;4,0]^{2)}$	$1,0[0;1,5]$ $2,0[2,0;2,0]$	$1,0[0;2,0]$ $0[0;2,0]$	$0,5[0;1,0]$ $1,0[0;2,0]$	$0[0;1,0]$ $0[0;0,5]$	$0[0;1,5]$ $1,0[0;1,5]$	$1,0[1,0;1,5]$ $0[0;0]$
- нейтрофіли сегментоядерні	$19,6 \pm 1,8$ $63,5 \pm 4,8^{2)}$	$20,7 \pm 1,9$ $69,3 \pm 2,1^{2)}$	$20,4 \pm 1,4$ $31,0 \pm 4,6^{2)}$	$20,7 \pm 1,9$ $58,7 \pm 2,8^{1)}$	$27,1 \pm 1,9$ $61,7 \pm 1,8^{1)}$	$25,9 \pm 2,5$ $22,9 \pm 2,3$	$29,8 \pm 3,7$ $26,5 \pm 1,6$	$27,3 \pm 2,3$ $32,2 \pm 4,9$
-лімфоцити	$77,9 \pm 1,9$ $30,3 \pm 4,9^{2)}$	$76,3 \pm 4,9$ $25,5 \pm 2,3^{2)}$	$75,9 \pm 1,6$ $63,7 \pm 4,5^{2)}$	$76,3 \pm 4,9$ $39,4 \pm 2,9^{2)}$	$68,1 \pm 1,4$ $32,5 \pm 5,6^{2)}$	$69,6 \pm 2,9$ $73,0 \pm 2,7$	$67,4 \pm 3,9$ $69,8 \pm 1,4$	$69,3 \pm 2,6$ $65,5 \pm 5,1$

Примітки: Me — медіана, Q_{25} — 25 квартиль, Q_{75} — 75 квартиль

курсив -данні контрольних тварин

1) — Відхилення близьке до вірогідного, ($0,05 < P < 0,1$) 2) — Відхилення вірогідне, ($P < 0,05$)

Дослідження функціонального стану печінки виявили негативний вплив ЦФ на білоксинтетичну функцію, насамперед при нашірному та інгаляційному (концентрація ЦФ 80 мг/м^3) надходженні до організму піддослідних щурів у вигляді достовірного зниження вмісту загального білка ($79,4 \pm 3,2$) та ($55,2 \pm 0,6$) г/л в групах піддослідних тварин проти ($86,4 \pm 1,7$) та ($57,4 \pm 0,6$) г/л відповідного контролю. За умов перорального введення сполуки, при якому більшою мірою діють метаболіти ЦФ, вміст загального білка не змінився.

Що стосується білкових фракцій, то епікутантне та інгаляційне надходження ЦФ не вплинуло на їх співвідношення, тоді як пероральне введення призвело до розвитку диспротеїнемії. В сироватці піддослідних щурів відмічено різке зменшення вмісту альбуміну ($32,5 \pm 1,5\%$ в контрольній групі при $8,4 \pm 0,3\%$ в піддослідній) на фоні достовірного зростання як α_1 -глобулінів ($12,2 \pm 0,7\%$ в контролі проти $23,1 \pm 0,8\%$ у досліді), так і α_2 -глобуліну ($16,0 \pm 1,6\%$ в контролі та $27,4 \pm 0,2\%$ у досліді). Такого роду зміни протеїнограми свідчать, поперше, про порушення синтезу білка в печінці, на що вказує значне

зменшення вмісту альбуміну у піддослідних тварин, по-друге, про розвиток некомпенсованої інтоксикації, оскільки однією з основних фізіологічних функцій альбуміну є зв'язування та перенесення різних ендогенних і екзогенних токсикантів, зокрема, лікарських засобів та їх метаболітів. Зафіксовано також зміни альбуміно-глобулінового коефіцієнту у бік його вірогідного зменшення в піддослідній групі до $0,090 \pm 0,003$ проти $0,48 \pm 0,03$ в контролі, що може бути ознакою токсичного ураження печінки ЦФ.

Під впливом речовини зафіксовано зниження концентрації сечовини в сироватці крові піддослідних щурів при субхронічному епікутантному ($8,8 \pm 0,7$ ммоль/л в контрольній групі) при ($5,9 \pm 0,5$ ммоль/л в піддослідній) та пероральному надходженні ($7,4 \pm 0,7$ ммоль/л в контролі) проти ($5,9 \pm 0,5$ ммоль/л в досліді).

Гостра інгаляційна експозиція ЦФ, навпаки, призводила до збільшення концентрації сечовини в сироватці ($p < 0,05$). Враховуючи, що на цьому фоні спостерігалось також достовірне зниження вмісту загального білка в сироватці крові піддослідних щурів, можна стверджувати, що під впливом ЦФ відбу-

вається підсилений катаболізм білка.

З боку ферментів печінки щурів зафіксовано зниження активності аланінамінотрансферази при пероральному надходженні ЦФ до організму у вигляді статистично значущих відмінностей ($p < 0,05$) та тенденції до зменшення при інгаляційній експозиції (концентрація ЦФ 80 мг/м^3). Активність аспаратамінотрансферази в групі піддослідних щурів також змінювалась у бік зниження при епікутантному надходженні ($p < 0,05$) та інгаляційному впливові (концентрація ЦФ 10 мг/м^3) ($0,05 < P < 0,1$). Зниження активності ферментів свідчить про значне ураження печінки тварин, при якому зменшується кількість клітин, що відповідають за синтез трансаміназ.

Таким чином, незалежно від шляхів надходження, ЦФ проявляє гепатотоксичні властивості у вигляді пригнічення білоксинтетичної та детоксикаційної функції печінки.

При аналізі стану процесів ПОЛ в умовах нашкірних аплікацій ЦФ та його інгаляційного надходження в концентрації $0,25 \text{ мг/м}^3$ зареєстровано достовірне зменшення вмісту ДК в сироватці крові щурів, що може бути пов'язано з імуносупресивними властивостями ЦФ та зни-

Таблиця 2

Деякі показники ПОЛ, системи антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації шурів при різних шляхах та тривалості надходження циклофосфану, ($\bar{X} \pm S_x$), $n=8$

Шлях надходження	Показники						
	Дієнові кон'югати		ТБК активні речовини		Глутатіон відновлений, мг/100 мл	Каталаза, мкат/л/хв	СМП, г/л
	сироватка, мкмоль/мл	печінка, мкмоль/г	кров, мкмоль/мл	печінка, мкмоль/г			
Перкутантний							
- контроль	0,620±0,025	62,3±6,4	1,4±0,1	53,9±3,2	16,7±2,0	8,2±0,5	0,60±0,05
- дослід	0,540±0,025 ¹⁾	59,1±3,4	2,03±0,18 ²⁾	54,5±4,1	16,3±2,5	11,1±0,4 ¹⁾	1,99±0,19 ¹⁾
Пероральний							
- контроль	0,73±0,02	67,8±4,6	1,04±0,09	78,9±5,8	12,0±1,1	10,2±1,2	0,45 0,03
- дослід	0,80±0,06	58,1±5,1	1,0±0,1	67,3±10,3	15,1±1,8	5,2±0,9 ¹⁾	1,29 0,15 ¹⁾
Інгаляційний							
0,25 мг/м ³							
- контроль	0,70±0,04	45,3±3,8	1,00±0,11	78,2±5,0	29,9±2,8	6,40±0,68	0,88±0,17
- дослід	0,50±0,01 ¹⁾	41,1±1,8	1,00±0,05	92,1±3,9 ¹⁾	23,7±3,3	5,40±0,49	1,43±0,15 ²⁾
10,0 мг/м ³							
- контроль	0,6±0,1	63,1±2,7	0,80±0,06	80,9±3,1	24,4±1,8	5,0±0,1	0,73 0,06
- дослід	0,59±0,07	63,2±4,7	0,90±0,04	92,4±3,3 ¹⁾	27,1±2,8	4,9±0,1	0,91 0,05 ²⁾
80,0 мг/м ³							
- контроль	0,80±0,02	75,2±2,9	1,00 0,07	70,2 4,3	29,2 1,6	6,9 0,03	0,74 0,06
- дослід	0,80±0,01	92,4±5,4 ¹⁾	1,0 0,1	91,3 5,8 ¹⁾	25,0 0,9 ¹⁾	6,9 0,07	0,90 0,05 ²⁾

женням фагоцитозу в організмі піддослідних шурів (табл. 2). На тлі концентрації 80,0 мг/м³ спостерігали статистично значуще зростання рівня ДК в гомогенаті печінки.

Рівень вторинних стабільних продуктів — ТБАКР — був вірогідно більшим в крові на фоні наскірних аплікацій ЦФ та в гомогенаті печінки за умов інгаляційної експозиції на рівні всіх відтворених концентрацій. Процеси переокиснення ліпідів у шурів, що перорально отримували ЦФ, мали низьку інтенсивність вільнорадикальних реакцій, виходячи з відсутності змін вмісту як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ.

Щодо показників АОЗ, то в умовах епікутанного надходження ЦФ відмічено підвищення активності каталази на тлі відсутності змін рівня відновленого глутатіону. Активність каталази, ймовірно, запобігає акумуляції надмірної кількості ДК, внаслідок чого відбувається достовірне зменшення цього показника, про що сказано вище.

Разом з тим, на фоні перорального та інгаляційного надходження ЦФ в концентрації 80,0 мг/м³ спостерігали виснаження системи антиоксидантного захисту у шурів, виходячи з достовірного зниження активності каталази у першому випадку та вмісту відновленого глутатіону у другому. Зміни такого роду в сис-

темі АОЗ можуть негативно впливати на організм, враховуючи, що при зниженому рівні антиоксидантів подальший окислювальний стрес може викликати неконтрольовану індукцію активних форм кисню.

Отримані результати щодо стану процесів ПОЛ та АОЗ свідчать про те, що за різних умов надходження ЦФ в організмі піддослідних шурів спостерігаються явища дисбалансу окисно-відновлюваної системи.

Визначення ступеня метаболічного та токсичного навантаження на організм шурів на тлі введення ЦФ виявило розвиток ендогенної інтоксикації, на що вказує зростання вмісту СМП незалежно від шляхів та тривалості експозиції (табл. 2). Відомо, що СМП впливають на життєдіяльність всіх органів та систем, оскільки за своєю будовою близькі до регуляторних пептидів. Крім того, вони здатні блокувати рецептори будь-якої клітини та призводити до її неадекватного функціонування. Деякі компоненти пулу СМП спричиняють нейротоксичну дію, призводять до імуносупресії, інгібують еритропоез, біосинтез білка та нуклеотидів, пригнічують тканинне дихання, підвищують проникність мембран та переокиснення ліпідів.

В даних умовах розвиток метаболічного дисбалансу в організмі піддослідних шурів, можливо, обу-

мовлений зниженням антиоксидантної резистентності внаслідок гіперпродукції аутогенних токсинів, зокрема СМП, продуктів пероксидації ліпідів тощо, вміст яких перевищує функціональні можливості систем дезінтоксикації організму.

З метою співставлення доз та концентрацій ЦФ, що було використано в експериментах на тваринах з дозами, які застосовують в медичній практиці, нами зроблені відповідні перерахунки, спираючись на коефіцієнти видовою чутливості шурів та людини, що наведені в методичних рекомендаціях [16] та за допомогою наступної формули [17]:

$$R_{\text{щур}} / \text{Доза}_{\text{щур}} = R_{\text{людини}} / \text{Доза}_{\text{людини}},$$

де

$$R_{\text{щур}} = 1,89$$

$$R_{\text{людини}} = 0,45$$

Так, після перерахунків встановлено, що доза, яка в експерименті на тваринах при пероральному надходженні становила 5,6 мг/кг маси тіла, адекватна дозі 1,3 мг/кг для людини. Таким же чином з певною мірою припущення концентрація ЦФ, що дорівнює 80,0 мг/м³ для шурів буде тотожна 19 мг/м³ для людини, концентрація 10,0 мг/м³ буде відповідати концентрації 2,4 мг/м³ для людини і, на кінець, при концентрації 0,25 мг/м³ в експерименті отримаємо величину 0,06 мг/м³ для людини.

Між тим відомо, що концентрація речовини, що потрапляє в організм інгаляційним шляхом, може бути умовно перерахована на експозиційну дозу в мг/кг за формулою Войтенко Г.А. [18]:

$$\text{Доза (мг/кг)} = \frac{C \times t \times V}{g}, \text{ де}$$

C — концентрація, мг/м³

t — час експозиції, хв — 240

V — хвилинний об'єм дихання, 0,006-0,001 м³/хв

g — маса тіла, кг — 70

Нами зроблено спробу перерахувати гіпотетичні концентрації для людини в експозиційні дози. Отримані за означеною формулою розрахункові експозиційні дози відповідно становлять: 1,3 мг/кг, 0,16 мг/кг, 0,004 мг/кг. Як видно з наведених розрахунків, найбільша величина

ймовірної дози (1,3 мг/кг) збігається з пероральною дозою для людини, що наведено вище.

В монографії Олійниченко П. І. та ін. [19] наведено пероральну терапевтичну дозу ЦФ для людини, яка складає 200 мг або 3 мг/кг, тобто майже в три рази більша за ту, що була використана нами в експериментах.

Таким чином, проведені розрахунки свідчать про те, що незалежно від шляхів (пероральний, епікутанний, інгаляційний) та тривалості надходження (гостре, субхронічне) до організму шурів, ЦФ проявляє різні токсичні властивості на рівні тканин та органів, зокрема периферичної крові, печінки в дозах, значно менших за терапевтичні для людини. Токсичну дію, на нашу думку, ЦФ проявляє не тільки за рахунок продуктів біотрансформації, а й самостійно, активуючи процеси переокиснення ліпідів на тлі пригніченої

системи антиоксидантного захисту та розвитку ендогенної інтоксикації в організмі піддослідних шурів. Підтвердженням даної тези є також той факт, що при перкутантному та інгаляційному надходженні в кровотік потрапляє та циркулює в організмі, в першу чергу, ЦФ в нативному вигляді. Етап метаболічного перетворення речовини в мікросомах гепатоцитів підключається пізніше. Отже, можна констатувати, що ЦФ проявляє токсичні ефекти незалежно від шляхів надходження до організму експериментальних тварин.

Висновки

1. ЦФ має токсичну дію при різних шляхах введення на рівні доз, нижчих за терапевтичні.

2. Негативний вплив циклофосфану за таких умов обумовлений не тільки активністю його метаболітів, а й самої сполуки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губский Ю. И., Беленичев И. Ф., Павлов С. В. и др. Роль активных форм кислорода в патогенезе синдрома пренатального стресса // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — № 2. — С. 37-43.
2. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов // Лаб. диагност. — 2006. — № 1. — С. 3-12.
3. Напалов Ю. К., Борисов К. Б. Иммунодепрессанты, применяемые при патологии иммунной системы. I. Циклоспорин, циклофосфан, азотиоприн, меркаптопурин // Фармакол. токсикол. — 1991. — № 4. — С. 82-87.
4. Пентюк О. О., Какаркин О. Я., Юрченко П. О. та ін. Шляхи біотрансформації циклофосфаміду та іфосфаміду. Зв'язок з токсичністю та антибластомним ефектом // Совр. пробл. токсикол. — 2001. — № 4. — С. 3-11.
5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142-145.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 386 с.
7. Кондрахин И. П., Курилов Н. В., Малахов А. Г. и др. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: справочное изд. — М.: Агропромиздат, 1985. — 286 с.
8. Колб В. Г. Клиническая биохимия. — Минск: Беларусь, 1976. — 312 с.
9. Інструкція до набору реактивів для визначення активності аспартат-аланінамінотрансфераз (АсТ — АлТ 120) [Текст] : (кат. № НР 001.01). — Дніпропетровськ. : ФілісІт-Діагностика, 2003. — 4 с.
10. Стальная И. Д., Гаришвили Г. Т. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот / Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 63-64.
11. Стальная И. Д., Гаришвили Г. Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. — Там же. — С. 73 — 78.
12. Мишенина В. С., Горюхина Т. А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // Вопр. онкол. — 1968. — Т. 14, № 10. — С. 46 — 49.
13. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16.
14. Камышиников В. С. Клинико-биохимическая диагностика. Т. 1 — Минск: Интерпрессервис, 2003. — С. 347 — 351.
15. Атраментова Л. А., Утевская О. М. Статистические методы в биологии: учебник для студентов высш. учебн. зав. — Горловка: Вид-во Ліхтар, 2008. — 248 с.
16. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации. М-во здравоохранения Украины, Государственный фармакологический центр / Под ред. А. В. Стефанова. — К., 2002. — 568 с.
17. Рыболовлев Ю. Р. Прогнозирование действия ксенобиотиков (чужеродные вещества) на человека // Фармакол. токсикол. — 1984. — № 1. — С. 110 — 113.
18. Войтенко Г. Н., Каган Ю. С., Томкив В. М. и др. О необходимости учета соотношения между оральной и ингаляционной токсичностью веществ при обосновании гигиенических нормативов // Гиг. санитар. — 1984. — № 6. — С. 13 — 16.
19. Олійниченко П. И., Булкина З. П., Сибиларова Т. И. Справочник по химиотерапии опухолей. — К.: Здоров'я, 2000. — 301 с.

Н. В. Мельниковская, М. Я. Кудря, Н. В. Устенко,
М. Я. Журавковская, И. Г. Губаревич

N. Melnikivska, M. Kudrya, N. Ustenko,
M. Zhurakovska, I. Gubarevich

КРИТЕРИИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛОФОСФАНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ И КРАТНОСТИ ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ КРЫС

Приведены данные проявления токсических свойств циклофосфана в зависимости от путей (пероральный, перкутантный, ингаляционный) и продолжительности (острое, субхроническое) поступления в организм крыс. Установлено, что в организме соединения активирует процессы перекисного окисления липидов на фоне угнетенной антиоксидантной защиты и развития эндогенной интоксикации независимо от условий эксперимента в дозах, меньших, чем терапевтические. Токсическое действие циклофосфана обусловлено активностью не только метаболитов, а и самого вещества.

THE CRITERIA OF CYCLOPHOSPHAN TOXIC EFFECT UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF ITS INTRODUCTION IN RAT ORGANISM

The data of the dependence of the toxic influence upon rats with acute and subchronic orally, skin applications and inhalations of cyclophosphan were presented. It was found that the compound activated lipoperoxidation process and development of endogenous intoxication, depressed antioxidation protection system with the doses smaller effective ones. The toxic effects of cyclophosphan was the result of the activity both cyclophosphan metabolites and own substance.