

УДК: 615.9

ТОКСИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 7-ГІДРОКСИКУМАРИНУ

Зінов'єва М.Л., Жмінко П.Г., Решавська О.В.

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки ім. Л.І.Медведя МОЗ України», м. Київ; zinoma@medved.kiev.ua

Встановлено, що LD_{50} 7-ГОК для щурів самців і самок, мишей самців при пероральному надходженні в організм більше 10000 мг/кг. LD_{50} для щурів самців і самок при дермальному надходженні в організм більше 2000 мг/кг. Коефіцієнт видової і статевої чутливості близько 1,0. 7-ГОК слабо подразнює слизові оболонки ока кролів. Подразнюючої дії на шкіру кролів і сенсibiliзуючої дії на організм мурчаків не виявлено. Зміни клітинного імунітету не встановлено – коефіцієнт вираженості імуносупресивної дії $K_1 = 1,18$.

Ключові слова: 7-гідроксикумарин, гостра токсичність, подразнююча дія, алергенна дія, імуномодулююча дія.

7-гідроксикумарин (7-ГОК, умбеліферон) широко розповсюджений у природі – переважно у рослинах родини зонтичних Umbelliferae, а також рутових і складноцвітних [1]. У рослинному організмі 7-ГОК є ключовим продуктом біосинтезу різних типів природних кумаринів (фурокумаринів, дігідропіранокумаринів та ін.). Отже, в організм людини 7-ГОК може надходити з рослинною їжею (морква, петрушка, селера, коріандр кориця, цикорій, зелений чай, чорниця та ін.), а також при споживанні рослинних і деяких інших продуктів харчування, в яких знаходиться кумарин як харчова добавка (карамелі, безалкогольні і алкогольні напої, жувальна гумка та ін), оскільки 7-ГОК є основним метаболітом кумарину [2 – 4].

Характерною особливістю молекули 7-ГОК є здатність до флуоресценції в розчинах при дії світла ультрафіолетового діапазону з максимальною емісією при довжині хвилі 371 нм [5], що зумовлює яскраво-блакитне світіння розчину. 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.

Об'єднаний комітет експертів по хар-

човим добавкам, утворений при Продовольчій і сільськогосподарській організації ООН і Всесвітній організації охорони здоров'я (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) велику увагу приділяє дослідженню безпечності харчових добавок. Принципи щодо оцінки безпечності харчових добавок широко відображені в науковій літературі [6, 7], і одною з вимог є обов'язкова оцінка їх токсичних властивостей. Про біологічну активність 7-ГОК у багатьох наукових роботах згадується в контексті досліджень кумарину, зокрема його фармакологічної активності, однак токсичні властивості вивчені недостатньо. У зв'язку з цим, для впровадження 7-ГОК у практику народного господарства важливим є визначення гострої токсичності при різних шляхах надходження в організм, подразнюючої і алергенної дії, прогнозування можливих імунотоксичних властивостей та оцінка його безпечності для людини.

Мета роботи

Визначити гостру токсичність, подразнюючу, алергенну та імуномодулюючу дію харчового барвника 7-гідроксикумарину.

Матеріали та методи досліджень

У роботі використано синтетичний 7-ГОК 99,0 % виробництва фірми Sigma-Aldrich (США). Експерименти проведені на здорових статевозрілих щурах Wistar самцях і самках (масою тіла 170-185 г), мишах альбіносах самцях (масою тіла 22-24 г), мишах C57BL (масою тіла 22-26 г), кро-

лях породи Шиншила (масою тіла 1,50-2,00 кг), мурчаках (масою тіла 325-365 г). Піддослідні і контрольні тварини пройшли карантин у віварію ДП "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України". Тварин утримували в клітках, відповідно вимогам для кожного виду – щури, миші та морські свинки – по 5 тварин однієї статі в клітці, кролики – в індивідуальних клітках. Приміщення для утримання тварин були обладнані примусовою вентиляцією (12 об'ємів на годину), температура у приміщенні складала 20 ± 25 °С, відносна вологість повітря – від 40 до 60 %. Раціон тварин відповідав виду тварин і складався із концентрованого гранульованого комбікорму і овочів. Тварини отримували знезаражену фільтровану воду *ad libitum*.

Дослідження проведені згідно з принципами біоетики та вимог гуманного ставлення до тварин (Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», 2006; Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, Страсбург, 18 березня 1986 р.).

Гостру пероральну токсичність 7-ГОК досліджували на щурах і мишах у дозі 10000 мг/кг. Внутрішньошлункове введення здійснювали за допомогою атравматичного металевого зонду, враховували дані про кількість рідини, що може бути введено до організму тварин залежно від виду та маси тіла [8]. В якості розчинника та контрольної речовини застосовували дистильовану воду. Через 3 години після перорального введення речовини тварини отримували вільний доступ до корму, потреба у воді не обмежувалася. Кожного дня проводили спостереження за тваринами, реєстрували клінічні ознаки інтоксикації, масу тіла тварин досліджували через 7 і 14 діб експерименту. В кінці досліджень (14 діб) проводили макроскопічне обстеження внутрішніх органів і гістологічні дослідження шлунку і кишечника тварин на предмет подразнюючої дії речовини на слизові оболонки [9].

Коефіцієнт варіабельності чутливості тварин до дії дослідженої речовини залежно від статі визначали за співвідношенням

LD_{50} менш чутливої статі тварин до LD_{50} для більш чутливої статі тварин. Коефіцієнт варіабельності чутливості тварин до дії 7-ГОК залежно від виду розраховували за співвідношенням LD_{50} менш чутливого виду тварин до LD_{50} для більш чутливого виду [10].

Вивчення шкірно-резорбтивної дії 7-ГОК проводили відповідно до Методичних вказівок [11]. Досліди проведено на білих щурах самцях та самках, яким досліджували речовину в дозі 2000 мг/кг наносили одноразово (експозиція 24 години) на ділянку шкіри розміром 2 x 2 см, з якої ретельно зістригали шерсть за добу до експозиції. Критерієм ефекту був термін розвитку і ступінь вираженості клінічної картини інтоксикації, наявність або відсутність летальних випадків, маса тіла та макроскопічні зміни внутрішніх органів.

Дослідження подразнюючої дії 7-ГОК на шкіру проводили на кролях, відповідно до вимог Методичних вказівок [12]. Кролям самцям на звільнені від шерсті ділянки шкіри розміром 4 x 6 см одноразово наносили 7-ГОК у кількості 0,5 г, змочений дистильованою водою. Час експозиції – 4 години. Критерії подразнюючого ефекту – візуальні зміни шкіри: наявність еритеми, набряку, струпів, тріщин, виразок та інших ознак ушкодження. Реакцію шкіри оцінювали через 4 і 24 години та щодня упродовж 14 діб після нанесення речовини.

Досліди щодо вивчення подразнюючої дії 7-ГОК на слизову оболонку ока проводили у відповідності до вимог Методичних вказівок [12]. Експерименти проводили на кролях самцях, яким одноразово в кон'юнктивальний мішок лівого ока вносили речовину в нативному вигляді в кількості 50 мг. Праве око слугувало в якості контролю. Реакцію слизової оболонки очей оцінювали через 15 хв., 1, 24 години після внесення речовини та в подальшому – щодня протягом 14 діб. Дію речовини на слизову оболонку очей визначали візуально за подразненням кон'юнктиви, наявністю сльозотечі, гіперемії, виділень з ока, ерозій, ушкодження райдужної та рогової оболонки.

Дослідження сенсibiliзуючих властивостей 7-ГОК проводили на молодих статевозрілих мурчаках білої масті масою тіла 324-356 мг/кг за методом Клігмана-

Магнусона [13]. Попередньо проводили визначення індукуючої і тестуючої концентрацій на 4 мурчаках. Формували 2 групи по 10 тварин. Для сенсibiliзації організму мурчакам на чистих ділянках шкіри з обох боків від хребетного стовпа робили 3 парні ін'єкції (по 0,05 мл кожна):

I – ад'ювант Фрейнда розведений у 0,9 % розчині NaCl у рівних об'ємах;

II – розчин 7-ГОК у диметилсульфоксиді (ДМСО) в індукуючій концентрації;

III – розчин 7-ГОК у ДМСО в індукуючій концентрації в суміші 1:1 з ад'ювантом Фрейнда, розведеного у 0,9 % розчині NaCl.

Контрольні тварини оброблялися подібно, але без досліджуваної речовини:

I – ад'ювант Фрейнда розведений у 0,9 % розчині NaCl у рівних об'ємах;

II – ДМСО у нативному вигляді;

III – ДМСО у суміші 1:1 з ад'ювантом Фрейнда, розведеного у 0,9 % розчині NaCl.

На 8 добу досліду проводили епікутанну сенсibiliзацію піддослідних тварин аплікацією 0,2 мл 7-ГОК у індукуючій концентрації під оклюзивну пов'язку на 48 годин, контрольним мурчакам під пов'язку наносили 0,2 мл ДМСО. Тестування проводили на 20 день експерименту. Піддослідним і контрольним тваринам на інтактні ділянки шкіри наносили 7-ГОК у вигляді розчину тестуючої концентрації в ДМСО на шкіру правої плечової зони і розчинник на ліву плечову зону під оклюзивну пов'язку на 24 години. Після зняття оклюзивної пов'язки через 24 та 48 годин візуально оцінювали реакцію шкіри за шкалою Клігмана-Магнусона [13].

Відомо, що ксенобіотики можуть прямо, або опосередковано, впливати на різні ланки імунної системи. Оцінку стану клітинного імунітету при впливі 7-ГОК проводили на мишах самцях лінії C57BL за реакцією гіперчутливості сповільненого типу (РГСТ) за умов сенсibiliзації еритроцитами барана [14]. Еритроцити барана 3-кратно відмивали фізіологічним розчином шляхом центрифугування при 3,0 г протягом 10 хв. Відмитий щільний осад еритроцитів використовували для приготування суспензії. Імунізацію 10 тварин піддослідної групи проводили одноразово внут-

рішньоочередним введенням суспензії еритроцитів барана – 10^6 клітин у 0,5 мл 0,9 % розчину NaCl, контрольній групі тварин вводили 0,5 мл ізотонічного розчину NaCl. Через 30 хвилин піддослідним тваринам перорально вводили 7-ГОК у дозі 500 мг/кг у вигляді 5 %-ної суспензії в ізотонічному розчині NaCl, контрольним – відповідну кількість 0,9 % розчину NaCl.

Тестування контрольних і піддослідних тварин проводили через 5 днів після імунізації ін'єкцією в подушечку стопи лівої задньої лапи 0,05 мл суспензії еритроцитів барана, що містила 10^8 клітин. В праву лапу, що слугувала контролем, аналогічним чином вводили 0,9 % розчин NaCl. Через 24 години після тестуючої ін'єкції оцінювали місцеву запальну реакцію за розміром набряку. Тварин піддавали евтаназії шляхом цервікальної дислокації, відсікали обидві стопи на рівні п'яtkового суглоба, визначали індекс імунорегуляторної реакції (IP) за формулою для піддослідної (IP_D) та контрольної (IP_K) груп:

$$IP = \frac{(B_D - B_K) \cdot 100}{B_K}$$

де B_D – маса піддослідної (лівої) лапи, B_K – маса контрольної (правої) лапи.

Визначали коефіцієнт вираженості імуносупресивної дії речовини за формулою: $K_1 = IP_D / IP_K$. Імуносупресивний ефект вважали наявним, якщо $K_1 < 0,5$.

Отримані в експерименті дані оброблені з використанням стандартного пакету програмного забезпечення Microsoft® office Excell 2003, відповідно до статистичних методів для медико-біологічних досліджень [15].

Результати та їх обговорення

Дослідження гострої пероральної токсичності 7-ГОК проведено на щурах Wistar (5 самців і 5 самок) та білих мишах (10 самців) у дозі 10000 мг/кг. Після введення 7-ГОК у дозі 10000 мг/кг у щурів та мишей спостерігались подібні клінічні симптоми інтоксикації у вигляді малорухомості, пригнічення, важкого дихання, серозних виділень з носа, забруднення сечею уrogenітальної зони. Упродовж 1-5 доби загинули: 1 самець і 1 самка щурів та 3 самці мишей. Летальність тварин становила: 20 % для щурів самців та самок, 30 % для мишей самців. При розтині за-

гиблих тварин виявлено повнокров'я внутрішніх органів, здуття кишечника. Стан тварин, що вижили, нормалізувався на 3-6 добу. В подальшому поведінка, зовнішній вигляд, споживання корму і води піддослідними тваринами не відрізнялись від контролю.

Як видно з таблиці, на 7 і 14 добу після введення 7-ГОК виявлено вірогідне зниження маси тіла щурів самців на 8,9 % і 9,3 %, відповідно, самок – на 12,1 % і 12,2 %, відповідно. У порівнянні з контрольними тваринами, приріст маси тіла щурів був вірогідно нижчим у самців на 48,3 %, у самок – на 74,3 %. У мишей самців статистично вірогідних змін маси тіла та її приросту не спостерігалось.

При візуальному обстеженні щурів і мишей у кінці експерименту (через 14 діб) було зазначено, що зовнішній вигляд піддослідних тварин та стан їх внутрішніх органів при розтині не відрізнялися від контролю. Усі тварини були нормальної вгодованості, шерсть мала охайний вигляд, шкіра – чиста, еластична без луцення, слизові оболонки очей і носа – без подразнень та виділень, уrogenітальна зона – чиста.

При вилученні з черепної коробки головного мозку розширення і наповнення кров'ю судин оболонок, крововиливів та будь-яких інших відхилень не спостерігалось.

При розтині грудної порожнини легені повітряні, рожеві, еластичні. Стороннього вмісту в грудній порожнині не виявлено, тимус і серце без змін. Стравохід і трахея з щитоподібною залозою без

особливостей.

При розтині черевної порожнини стороннього вмісту в ній не виявлено, спайки відсутні, оточина прозора, без ущільнень і крововиливів. Поверхня печінки, нирок, селезінки – гладенька, блискуча. На розрізі тканина печінки та селезінки однорідна за кольором та консистенцією. Нирки та надниркові залози звичайні за розміром та формою, на розрізі мають чітку межу мозкової і коркової речовини, без крововиливів. У більшості щурів і мишей стінка шлунку була спазмована, серозна оболонка світло-рожевого кольору з чітким судинним рисунком та вираженою складчастістю. Підшлункова залоза мала характерний колір, однорідну консистенцію, без некрозів. Сім'яники, яєчники та матка без відхилень.

За результатами гістологічних досліджень різних відділів шлунку щурів та мишей при гострій пероральній дії 7-ГОК в дозі 10000 мг/кг встановлено, що, на відміну від контролю, у піддослідних тварин спостерігалися ознаки гострого катарального гастриту (серозно-слизової форми) на початковій стадії розвитку. Гістологічно (рис.) це виражалось в гіперсекреції та активній десквамації поверхневих епітеліоцитів, дистрофічних змінах покривного і залозистого епітелію, збільшенні дифузної лімфоїдної інфільтрації власної слизової оболонки, помітному розширенні та повнокров'ї судин.

Таким чином, величина LD_{50} 7-ГОК для щурів самців і самок та мишей самців становить більше 10000 мг/кг. Коефіцієнт видової і статевої чутливості близько 1,0.

Отже, видової та статевої чутливості до дії речовини не спостерігається.

Таблиця

Динаміка маси тіла щурів і мишей при гострій пероральній дії 7-ГОК ($x \pm S$)

Доза, мг/кг	Стать тварин	Термін досліджень, доба			Приріст маси тіла, г
		0	7	14	
Щури					
0	самці	177,00 ± 2,15 (n = 5)	199,00 ± 2,15 (n = 5)	222,00 ± 3,22 (n = 5)	45,00 ± 2,15
	самки	181,00 ± 2,15 (n = 5)	199,00 ± 3,22 (n = 5)	215,00 ± 3,22 (n = 5)	34,00 ± 2,15
1000	самці	178,00 ± 1,07 (n = 5)	181,25 ± 5,60* (n = 4)	201,25 ± 7,00* (n = 4)	23,25 ± 8,40*
	самки	180,00 ± 2,15 (n = 5)	175,00 ± 8,40* (n = 4)	188,75 ± 9,80* (n = 4)	8,75 ± 8,40*
Миші					
0	самці	24,50 ± 0,43 (n = 10)	25,65 ± 0,54 (n = 10)	27,10 ± 0,54 (n = 10)	2,60 ± 0,22
1000	самці	24,50 ± 0,32 (n = 10)	24,50 ± 0,91 (n = 7)	25,86 ± 1,06 (n = 7)	1,36 ± 0,60

Примітки. 1. n – кількість тварин в групі, що вижили; 2. * – статистично вірогідні зміни, p < 0,05

Дослідження резорбтивно-токсичної дії 7-ГОК проведено на щурах Wistar (по 5 самців і 5 самок в групі). При нанесенні на шкіру піддослідних тварин 7-ГОК у дозі 2000 мг/кг у вигляді 50 % водної суспензії ознак подразнення на

місці аплікації не виявлено. Досліджувана речовина не викликала клінічних симптомів інтоксикації і загибелі тварин. При розтині по закінченню 14-денного терміну спостереження внутрішні органи щурів обох статей – мозок, серце, легені, печінка, селезінка, нирки, надниркові залози, тимус, шлунок, кишечник, гонади – були без видимої патології. У щурів самців і самок статистично вірогідних змін маси тіла і її приросту, відносно тварин контрольної групи, не спостерігалось.

Таким чином, величина LD_{50} 7-ГОК при нанесенні на шкіру щурів самців і самок більше 2000 мг/кг.

Дослідження подразнюючої дії 7-ГОК на шкіру та слизові оболонки ока проведено на кролях самцях породи Шиншила (в групі по 3 тварини). При аплікації на шкіру кролів 7-ГОК у кількості 0,5 г, змоченого дистильованою водою, подразнення шкіри не виявлено впродовж 14-добового періоду спостереження. Шкіра була еластичною, звичайного кольору, рівномірно заростала шерстю. Отримані дані свідчать про те, що 7-ГОК у нативному вигляді не чинить подразнюючої дії на шкіру.

Після внесення 7-ГОК в кон'юнктив-

вальний мішок ока кролів (50 мг) у всіх тварин в перші години спостерігались слабка сльозотеча, впродовж 1-2 діб – гіперемія кон'юнктиви (судини ін'єковані – 1 бал). На третю добу стан слизових оболонок ока кролів нормалізувався і залишався таким до закінчення 14-добового періоду спостереження. Результати досліджень свідчать, що 7-ГОК у нативному вигляді чинить слабку подразнюючу дію на слизові оболонки ока кролів.

Дослідження сенсibiliзуючих властивостей 7-ГОК проведено на 24 мурчачах самцях (4 – для визначення сенсibiliзуючої та тестуючої концентрацій, 10 – піддослідних, 10 – контрольних) за методом Клігмана і Магнусона. Зважаючи на слабку розчинність 7-ГОК, в якості розчинника використовували ДМСО, кінцева концентрація якого складала 0,5 %. Для визначення сенсibiliзуючої та тестуючої концентрацій (за подразнюючим ефектом) 4 мурчачам на шкіру наносили 7-ГОК в концентраціях 20 %, 10 % та 5 % впродовж 5 діб. Оскільки подразнюючої дії при нанесенні вказаних розчинів на шкіру не виявлено, то для сенсibiliзуючої і, подальшої, тестуючої експозиції використовували 20 % розчин 7-ГОК у ДМСО.

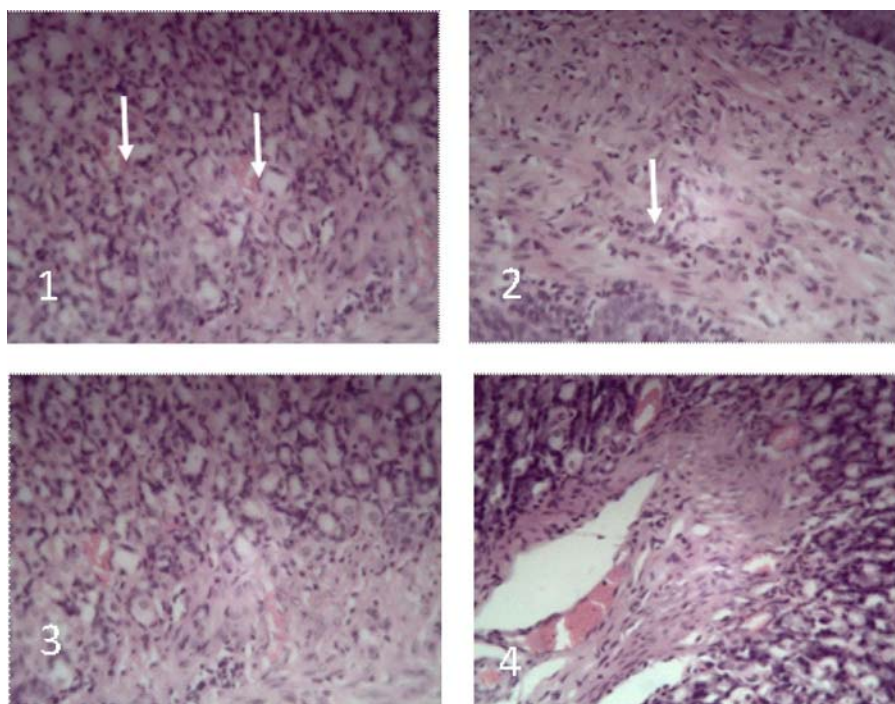


Рис. Шлунок щура самця через 14 діб після гострого впливу 7-ГОК у дозі 10000 мг/кг. Гематоксилін-еозин. X 400.

Примітка: стрілками зазначено розширення і повнокров'я судин дна залоз шлунку у власній пластині слизової оболонки (1); інфільтрація лімфоїдними елементами власної пластини слизової передшлунку (2); розширення і повнокров'я судин власної пластини слизової та сполучної тканини підслизової основи дна шлунку (3-4).

У сенсibiliзуючій стадії досліджень встановлено, що внутрішньошкірні ін'єкції 7-ГОК у ДМСО викликали місцеву реакцію у вигляді інфільтрату. Після нанесення 7-ГОК на оброблену ділянку шкіри спини піддослідних тварин місцевої реакції шкіри не спостерігалось. Після тестуючої експозиції через 24 та 48 годин у піддослідних і контрольних тварин змін шкіри не виявлено. Одержані результати свідчать про те, що в умовах даного досліду 7-ГОК не чинить сенсibiliзуючої дії на організм мурчачів.

Оцінка стану клітинного імунітету за РГСТ при імунізації еритроцитами барана проведена в досліді на двох групах мишей самців лінії С57BL (10 контрольних і 10 піддослідних), після перорального введення піддослідним тваринам 7-ГОК у дозі 500 мг/кг.

Встановлено, що середня величина індексу імунорегуляторної реакції для групи контрольних тварин складає $29,66 \pm 2,02$, для піддослідних тварин – $35,00 \pm 2,80$, вірогідних змін цього показника відносно контрольних тварин не виявлено. Коефіцієнт вираженості імуносупресивного впливу $K_1 = 35,00/29,66 = 1,18$, що свідчить про відсутність змін імунної відповіді у піддослідних тварин.

Отримані дані свідчать про те, що 7-ГОК за показником РГСТ не впливає на клітинну імунну відповідь у мишей та не чинить імунодепресивної дії на організм.

Висновок

Згідно ГОСТ 12.1.007-76 [16], харчовий барвник 7-ГОК за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності відноситься до 4 класу небезпечності, видова і статева чутливість невиражені, не подразнює шкіру, слабо подразнює слизову оболонку очей, не проявляє сенсibiliзуючої та імунотоксичної дії.

Література

1. Berenbaum M. Coumarins and caterpillars: a case for coevolution. / M. Berenbaum // Evolution.– 1983.– № 37(1).– P. 163-179.
2. Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC.– Official Journal of the European Union.– 31.12. 2008.– L. 354.– P. 34-50.
3. Comparative metabolism and kinetics of coumarin in mice and rats / S.L. Born, A. M. Api, R. A. Ford, [et al.] // Food Chem. Toxicol.– 2003.– №41.– P. 247–258.
4. Evans J. G. Two-year toxicity study on coumarin in the baboon / J. G.Evans, I. F. Gaunt, B. G. Lake // Food Cosmet. Toxicol.– 1979.– № 17.– P. 187-193.
5. Guilbault G. G Practical fluorescence / edited by George G. Guilbault. – New York. Usa.– 1990.– 249 p.
6. Принципы оценки безопасности пищевых

добавок и контаминантов в продуктах питания. – М.: «Медицина», 1991 г. – 158 с.

7. Булдаков А.С. Пищевые добавки. Справочник. – Санкт-Петербург: издательство "Ut", 1996. – 240 с.
8. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду [под общ. ред. А.А. Каспарова и И. В. Саноцкого]. – Центр международных проектов ГКНТ. – М.: Внешторгиздат, 1968. – 428 с.
9. Коржевский Д. Э. Основы гистологической техники. / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – М.: СпецЛит, 2010. – 96 с.
10. Методические рекомендации по оценке новых пестицидов.- К.: ВНИИГИНТОКС, 1988.– 209 с.
11. Методические рекомендации по изучению кожно-резорбтивного действия химических соединений при их гигиеническом регламентировании в воде / Красовский Г.Н., Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р. и др. // Гигиеническая оценка вредных веществ в воде. Опыт сотрудничества стран-членов СЭВ.– М., 1987.– С.49-54.
12. Методические указания к постановке исследования по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. М.- 1980.- 24 с.
13. Magnusson B. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test / B. Magnusson and A.M. Kligman // J.Invest. Dermatol.– 1969.– 52.– P. 268-276.
14. Descotes G. Immunotoxicology / Descotes G. and Mazue G. // Adv. in Vet. Sci. Compar. Med.– 1987.– v.31.– P. 95-119.
15. 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.
16. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. ГОСТ 12.1.007-76.– Государственный Комитет СССР по стандартам. -- М., 1976. – 6 с.

References

1. Berenbaum M.1983, "Coumarins and caterpillars: a case for coevolution", Evolution, 37(1), pp. 163-179.
2. Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 2232/96 and

- (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC.– 2008, Official Journal of the European Union, L. 354, pp. 34-50.
3. Born S.L., Api A. M., Ford R. A. [et al.] 2003, "Comparative metabolism and kinetics of coumarin in mice and rats ", Food Chem. Toxicol., №41, pp. 247–258.
 4. Evans J. G., Gaunt I. F., Lake B. G. 1979, "Two-year toxicity study on coumarin in the baboon", Food Cosmet. Toxicol, № 17, pp. 187-193.
 5. Practical fluorescence / edited by George G. Guilbault, 1990., New York, 249 p.
 6. Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food. – 1991, Moscow, «Medicina», 158 p. [in Russian].
 7. Buldakov A.S. 1996, "Food Additives. Handbook", St. Petersburg: Publishing "Ut", 240 p. [in Russian].
 8. Toxicometry of environment polluting chemicals [Edited by A.A. Kasparov and I.V. Sanotskiy], 1968, Centre for International Projects of State Committee on Science and Technology, Moscow: Vneshtorgizdat, 428 p. [in Russian].
 9. Korzhevsky D. E. Gilyarov A.V. 2010, Principles of histological techniques, Moscow: SpetsLit, 96 p. [in Russian].
 10. Guidelines for the evaluation of new pesticides, 1988, Kyiv.: VNIIGINTOKS, 209 p. [in Russian].
 11. Krasovsky G.N., Shtabsky B.M., Gzhegotsky M.R. et al., 1987, "Guidelines for the study of skin-resorptive activity of chemical compounds for their hygienic regulation in water", in book Hygienic assessment of harmful substances in the water. Cooperation experience of Comecon member countries, Moscow, pp.49-54 [in Russian].
 12. Methodological guidelines for formulation irritant properties studies, and justification of selectively irritating substances maximum permissible concentrations in the working area, 1980, Moscow, 24 p. [in Russian].
 13. Magnusson B. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test / B. Magnusson and A.M. Kligman // J.Invest. Dermatol.– 1969.– 52.– P. 268-276.
 14. Descotes G. and Mazue G. 1987, "Immunotoxicology", Adv. in Vet. Sci. Compar. Med.– v.31.– pp. 95-119.
 15. Lapach S.N. Chubenko A.V., Babich P.N. Excel using statistical methods for biomedical research, 2001, Kyiv.: MORION, 320 p. [in Russian]
 16. Occupational safety standards system. Harmful substances. Classification and

general safety requirements. GOST 12.1.007-76, USSR State Committee on Standards, M., 1976. – 6 p.

Резюме

ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 7-ГИДРОКСИКУМАРИНА

Зиновьева М.Л., Жминько П.Г., Решавская А.В.

Установлено, что ЛД₅₀ 7-ГОК для крыс самцов и самок, мышей самцов при пероральном поступлении в организм более 10000 мг/кг. ЛД₅₀ для крыс самцов и самок при дермальном поступлении в организм более 2000 мг/кг. Коэффициент видовой и половой чувствительности около 1,0. 7-ГОК слабо раздражает слизистые оболочки глаз кроликов. Раздражающего действия на кожу кроликов и сенсибилизирующего действия на организм морских свинок не выявлено. Изменений клеточного иммунитета не установлено – коэффициент выраженности иммуносупрессивного действия К₁ = 1,18.

Ключевые слова: 7-гидроксикумарин, острая токсичность, раздражающее действие, аллергенное действие, иммуномодулирующее действие.

Summary

TOXIC PROPERTIES OF 7-HYDROXICOUMARIN

Zinovieva M.L., Zhminko P.G., Reshavskaya O.V.

Oral LD₅₀ of 7-HOC is more than 10000 mg/kg for rat males and females, mice males. Dermal LD₅₀ is more than 2000 mg/kg for rat males and females. Coefficient of interspecies and intersexual variability is about 1,0. 7-HOC weakly irritates eye mucosa of rabbit. Irritating effect on skin of rabbits, sensitizing activity on guinea pig is not found. A changes of cell-mediated immunity are not detected – immunosuppressive activity coefficient К₁ = 1,18.

Key words: 7-hydroxicoumarin, acute toxicity, irritating activity, allergenic activity, immunomodulating activity

Впервые поступила в редакцию 15.11.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования