

Є. С. Пругло, В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАТРІЙ 2-(4-МЕТИЛ-5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)- 4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АКТОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 547.79:615.31'252.349.7

Е. С. Пругло, В. А. Салионов, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАТРИЙ 2-(4-МЕТИЛ-5-(ТИОФЕН-2-ИЛ)-4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТІО)АЦЕТАТА, КОТОРЫЙ ПРОЯВЛЯЕТ АКТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Цель работы — исследование токсических свойств натрий 2-(4-метил-5-(тиофен-2-ил)-4-Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата, который имеет высокие показатели актопротекторного действия.

Оценка острой токсичности проведена на беспородных белых крысах массой 180–240 г, которым натошак однократно внутрибрюшинно вводили натрий 2-(4-метил-5-(тиофен-2-ил)-4-Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат. При исследовании острой токсичности каждую дозу испытывали на двух и шести животных. Период последующего наблюдения составил 14 сут., в течение которых фиксировали характер и продолжительность симптомов интоксикации, сроки гибели и количество погибших животных от каждой введенной дозы.

На основании полученных экспериментальных и расчетных данных токсикометрии можно сделать вывод, что в плане возникновения и развития острых отравлений натрий 2-(4-метил-5-(тиофен-2-ил)-4-Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат при его однократном внутрибрюшинном (внутривенном) введении токсикологически является относительно безопасным для теплокровных животных, в том числе и для человека.

Ключевые слова: острая токсичность, внутрибрюшинное введение, 1,2,4-триазол.

UDC 547.79:615.31'252.349.7

Ye. S. Pruglo, V. O. Salionov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

THE RESEARCH OF AN ACUTE TOXICITY OF SODIUM 2-(4-METHYL-5-(2-TIOFEN-2-IL)-4-Н-1,2,4-TRIAZOL-3-ILTHIO)ACETATE, THAT SHOWS THE ACTOPROTECTIVE EFFECT

The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Among the requirements to drugs great importance represent their efficiency and low rates of toxicity. The aim of the work was the research of toxic properties of sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4-Н-1,2,4-triazoles-3-ilthio)acetate, which shows high indicators of the actoprotective action.

Methodological basis of the toxicological experiments realization were based on the requirements, proposed in the recommendations of clinical drug's research. Basic methodical techniques of toxicological experiments were performed on the basis of works of V. B. Prozorovskyi and M. L. Belenkyi.

The assessment of acute toxicity was conducted on outbred white rats weighing 180-240 g, which were once injected intraperitoneally with sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4-Н-1,2,4-triazol-3-ilthio)acetate. Rats were obtained from nursery of the Institute of Pharmacology and Toxicology of Ukraine. The animals were kept on a standard diet with natural light regime "day-night". Researches were performed on the basis of "Rules of preclinical safety evaluation of pharmacological agents (GLP)".

During the research of the acute toxicity each dose was tested on 2 and on 6 animals. The following term was 14 days, during which we take into account the nature and the duration of intoxication symptoms, the death terms and the number of dead animals from each administered dose.

Based on the experimental and calculated facts of the toxycometry, can be concluded that sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4-Н-1,2,4-triazoles-3-ilthio)acetate with its single intraperitoneal injection is relatively harmless and practically safe in toxicological respect to warm-blooded animals and to humans in terms of the emergence and development of acute poisoning.

Key words: acute toxicity, intraperitoneally, 1,2,4-triazol.

Вступ

У сучасному суспільстві людина постійно перебуває під впливом фізіологічного та психоемоційного навантажень, які в подальшому призводять до перенавантажень як фізичного, так і психологічного характеру і викликають стресові реакції [1]. З часом у людини при такому ритмі життя можуть вини-

кати різні психічні та неврологічні захворювання.

Сучасна фармакологія має достатньо широкий спектр психоаналептичних засобів (іміпрамін, пароксетин, пірацетам, кофеїн, препарати ехінацеї, валеріани лікарської тощо) [2], здатних допомагати організму боротися зі стресами та перенавантаженнями, але особливу увагу слід надати «актопротек-

торам», які мають низьку токсичність і не викликають лікарську психологічну залежність, безсоння, неспокій, психомоторне збудження, зменшення статевого потягу та потенції.

Однією з вимог до лікарських препаратів є їх ефективність і низькі показники токсичності. Нашу увагу привернула натрієва сіль 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-триазол-3-



ілтіо)оцтової кислоти, яка проявляє високі показники актопротекторної дії [3].

Метою нашої роботи було дослідження токсичних властивостей натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату.

Матеріали та методи дослідження

Методологічні основи проведення токсикологічних експериментів базувалися на вимогах, запропонованих у рекомендаціях щодо доклінічних досліджень лікарських засобів [4].

Основні методичні прийоми токсикологічних дослідів були виконані на підставі праць В. Б. Прозоровського [5] і М. Л. Беленького [6].

Оцінку гострої токсичності було проведено на безпородних білих щурах масою 180–240 г, яким натщесерце одноразово внутрішньочеревинно вводили натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Тварин утримували на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день-ніч» [4].

Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [7].

При дослідженні гострої токсичності кожену дозу випробували на двох і шести тваринах. Термін подальшого спостереження становив 14 діб,

протягом яких враховували характер і тривалість симптомів інтоксикації, терміни загибелі та кількість загиблих тварин від кожної введеної дози.

Кількісні параметри гострої токсичності препаратів з уточненням характеристик потенційної небезпеки смертельного отруєння розраховували пробіт-аналізом у викладі А. Г. Платонова і М. Я. Ахалая [8].

При вивченні гострої токсичності експрес-методом за В. Б. Прозоровським використовували дози, розміщені за логарифмічною шкалою (табл. 1) з інтервалом 0,1.

LD₅₀ та їх середньоквадратичне відхилення при дослідженні 4 суміжних доз впливу по два спостереження на кожену дозу визначали за табл. 2.

Таблиця 1

Логарифмічна шкала

0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	і т. ін.
1	1,2589	1,5848	1,9952	2,5118	3,1622	3,9810	5,0118	6,3095	7,9432	10	12,589	і т. ін.

Таблиця 2

LD₅₀ та їх середні похибки при дослідженні 4 доз впливу по два спостереження на кожену дозу

Послідовність ефектів				Показник	Натуральне значення доз									
					10,0	12,58	15,84	20,00	25,11	31,62	39,81	50,11	63,09	79,43
0	0	1	2	LD ₅₀ S	15,5 1,5	19,5 1,8	24,6 2,3	30,9 2,9	38,9 3,7	49,0 4,6	61,6 5,8	77,6 7,3	97,7 9,2	123,0 11,6
0	0	2	1	LD ₅₀ S	16,8 2,9	21,1 3,6	26,6 4,5	33,4 5,7	42,1 7,2	53,1 9,0	66,8 11,3	84,2 14,2	106,0 17,9	133,2 22,4
0	0	2	2	LD ₅₀ S	14,2 1,1	17,9 1,4	22,5 1,8	28,3 2,3	35,7 2,8	45,0 3,5	56,6 4,5	71,4 5,6	89,8 7,1	113,1 8,9
0	1	0	2	LD ₅₀ S	15,3 2,1	19,3 2,6	24,3 3,3	30,6 4,2	38,6 5,2	49,6 6,6	62,4 8,3	77,0 12,2	96,9 15,3	124,5 19,7
0	1	1	2	LD ₅₀ S	14,2 1,7	17,9 2,2	22,5 2,7	28,4 3,4	35,7 4,3	45,0 5,4	56,6 6,8	71,3 8,6	90,0 10,8	113,1 13,6
0	1	2	1	LD ₅₀ S	15,3 3,5	19,3 4,4	24,3 5,6	30,6 7,0	38,5 8,8	48,5 11,0	62,4 14,0	77,0 17,5	96,9 22,0	121,7 27,6
0	1	2	2	LD ₅₀ S	13,2 1,3	16,6 1,6	20,9 2,0	26,3 2,6	33,1 3,2	41,7 4,0	52,5 5,1	66,1 6,4	83,4 8,1	104,7 10,2
0	2	1	2	LD ₅₀ S	12,1 2,6	15,2 3,5	19,2 4,1	24,2 5,2	30,4 6,5	38,2 8,2	48,2 10,4	60,7 13,0	76,4 16,5	96,2 20,7
1	0	1	2	LD ₅₀ S	13,8 2,7	17,4 3,4	21,9 4,3	27,6 5,3	34,8 6,8	43,2 8,5	55,1 10,7	69,4 13,5	87,0 17,0	110,0 21,4
1	0	2	2	LD ₅₀ S	12,5 2,2	15,7 2,7	19,8 3,5	25,0 4,3	31,4 5,5	39,5 6,9	49,8 8,7	62,7 10,9	79,0 13,7	99,5 17,3
1	1	0	2	LD ₅₀ S	14,6 4,5	18,2 5,9	22,9 7,2	28,9 9,2	36,3 11,7	45,8 14,6	57,6 17,4	72,6 23,1	91,4 29,2	114,9 37,1



Таким чином, LD₅₀ за табличним методом В. Б. Прозоровського становила (3060 ± 420) мг/кг (табл. 3).

При вивченні гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату за методом Кербера були вибрані дози з інтервалом 200 мг/кг, відповідні розрахунки наведені в табл. 4.

Розрахунки проводили за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum zd}{m}$$

де LD₁₀₀ — доза сполуки, що викликає досліджуваний ефект у всієї групи дослідних тварин;

z — середнє арифметичне з кількості дослідних тварин, у яких спостерігається досліджувана реакція за впливу двох суміжних доз;

d — інтервал між кожними двома суміжними дозами;

m — кількість тварин у кожній групі.

Стандартну помилку LD₅₀ визначали за формулою Геддама. За методом найменших квадратів знаходили LD₈₄ і LD₁₆.

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2}$$

Потім знаходили середню помилку середньосмертельної дози (довірчі межі), використовуючи формулу Геддама:

$$S_{LD_{50}} = \sqrt{\frac{Ksd}{n}}$$

де K — коефіцієнт 0,564;

s — стандарт розподілення;

d — інтервал між кожними двома суміжними дозами;

n — кількість тварин у групах.

Параметри гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату також визначали методом пробіт-аналізу, а лінеаризацію кривої летальності за отриманих даних проводили методом найменших квадратів із використанням пакета програм Microsoft Office 2007 (Microsoft Excel).

Отримані при цьому дані використані як базові для подальшого обчислення основних параметрів — LD₁₆, LD₅₀, LD₈₄, LD₁₀₀ (табл. 5).

На підставі отриманих в експерименті даних про відсо-

ток загиблих тварин (табл. 6) побудована крива летальності, в якій відсоток смертності (сигмоїдна крива) трансформувався у пробіт-пряму в координатах «Пробіти — доза (мг/кг)» (рис. 1).

Таблиця 3

Смертність тварин при введенні натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату

Доза введеної сполуки, мг/кг	2000	2511	3162	3981
Ефект	0	1	0	2

Таблиця 4

Розрахунок середньосмертельної дози натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату за методом Кербера, n=6

Показник	Доза, мг/кг					
	2800	3000	3200	3400	3600	3800
Вижило	6	5	3	2	1	0
Загинуло, абс. (%)	0 (0)	1 (16,667)	3 (50)	4 (66,667)	5 (83,333)	6 (100)
z	0,5	2	3,5	4,5	5,5	—
d	200	200	200	200	200	—
zd	100	400	700	900	1100	—
LD ₁₆ = 2946,385 мг/кг; LD ₈₄ = 3600,199 мг/кг; LD ₁₀₀ = 3800 мг/кг; LD ₅₀ ± SLD ₅₀ = (3266,67 ± 78,40) мг/кг						

Таблиця 5

Параметри гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, мг/кг

Показник	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀
Значення	2967,70	3255,99 ± 135,19	3572,31	4336,12

Таблиця 6

Залежність загибелі тварин від доз, що вводяться

Показник	Доза, мг/кг					
	2800	3000	3200	3400	3600	3800
Загибель тварин, %	0	16,67	50	66,67	83,33	100
«Виправлений» відсоток, %	4,16	16,67	50	66,67	83,33	95,83

Пробіти

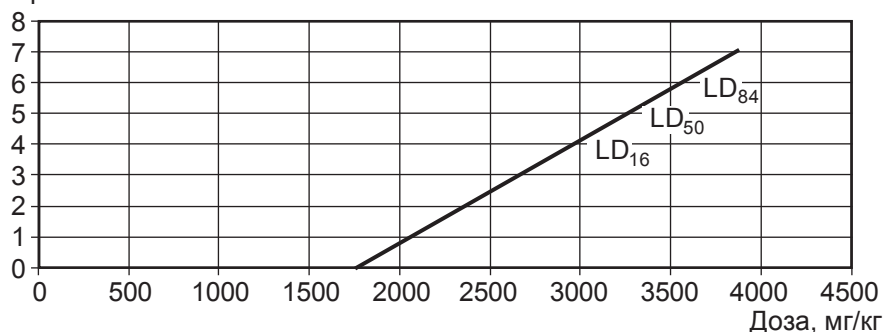


Рис. 1. Крива летальності в умовах внутрішньочеревинного введення натрій-2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату



Параметри, що характеризують небезпеку виникнення гострого смертельного отруєння натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатом в умовах його одноразового введення в організм щурів

Показник	Значення
Величина абсолютної токсичності, $1/LD_{50}$	$3,07 \cdot 10^{-4}$
Діапазон смертельних доз, LD_{84}/LD_{16}	1,204
Тангенс кута нахилу кривої летальності, $\text{tg } \alpha$	0,0033
Інтегральний показник токсичності, $1/LD_{50} \cdot \text{tg } \alpha$	$1,01 \cdot 10^{-6}$
Функція кута нахилу S	1,097
Сумарний показник небезпечності, $1/(LD_{50} \cdot S)$	$2,8 \cdot 10^{-4}$

Для максимально повної токсикометричної оцінки натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату обчислювали такі показники небезпеки: величину зворотної середньолетальної дози (абсолютна токсичність) — $1/LD_{50}$, діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії) — LD_{84}/LD_{16} , функцію кута нахилу ефективної прямої (варіабельність смертельних доз) —

$$S = \left(\frac{LD_{84}}{LD_{50}} + \frac{LD_{50}}{LD_{16}} \right) : 2,$$

сумарний показник шкідливості (токсичності) — $1/(LD_{50} \cdot S)$, тангенс кута нахилу кривої летальності — $\text{tg } \alpha$, а також інтегральний показник токсичності — $1/LD_{50} \cdot \text{tg } \alpha$ [9]. Екстраполяцію на людину токсикометричних параметрів, отриманих в експерименті, проводили за Ю. Р. Риболовлевим [10].

Слід зазначити, що встановлені в експерименті параметри гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на даному етапі доклінічного дослідження дозволяють отримати необхідну інформацію про співвідношення «ризик — користь» і прогнозувати, при його медичному застосуванні, можливість розвитку побічних реакцій токсичного генезу.

Наразі неможливо судити про небезпеку оригінальної хімічної сполуки лише за величинами параметрів токсичності. Тому надалі нами розраховано низку токсикометричних параметрів, які дозволяють характеризувати потенційний актопротекторний засіб, що досліджується, з точки зору його потенційної та реальної небезпеки щодо виникнення і розвитку гострого смертельного отруєння. Отримані при цьому дані наведені у табл. 7.

Аналіз отриманих параметрів небезпеки дозволяє констатувати, що абсолютна токсичність досліджуваної солі порівняно низька і становить $3,07 \cdot 10^{-4}$ мг/кг при діапазоні

смертельних доз 1,204. Аналіз та узагальнення даних експерименту показали, що в разі внутрішньочеревинного введення досліджуваної натрієвої солі дана сполука є нетоксичною, при цьому має вузьку зону токсичної дії, про що свідчить незначна варіабельність смертельних доз ($S < 2$). Крім того, отримані в експерименті величини сумарного й інтегрального показників токсичності свідчать про те, що натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат не має високої потенційної, тим більше реальної небезпеки виникнення розвитку смертельного отруєння в умовах інтраперитонального введення. Разом з тим у тварин, які вижили, явища інтоксикації швидко зникали через 48 год, а стан щурів був задовільний, шерстний покрив гладкий, блискучий, видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору, щури жваві, охайні.

Таким чином, із вищезазначеного випливає, що отримані величини параметрів потенційної та реальної небезпеки виникнення і розвитку гострого смертельного отруєння при одноразовому внутрішньочеревинному введенні сполуки білим щурам дозволяють стверджувати про абсолютну безпечність цієї солі.

Для більш поглибленого та достатньо всебічного вивчення параметрів токсикометрії потенційного актопротекторного засобу була проведена екс-

траполяція токсичних доз натрієвої солі, отриманих в експерименті, на людину з використанням констант біологічної активності

Аналіз даних, наведених в табл. 8, дає підстави стверджувати про досить низьку ймовірність токсичної дії натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату для людини в умовах його раціонального застосування.

Висновок

Порівнюючи результати гострої токсичності досліджуваної сполуки з відомим препаратом актопротекторної дії рибоксином (інозином) слід зазначити, що натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат при його внутрішньочеревинному введенні має значення гострої токсичності $3255,99$ мг/кг, що на $355,99$ мг/кг менше, ніж токсичність рибоксину ($LD_{50} = 2900$ мг/кг) [11]. Отже, на підставі отриманих експериментальних і розрахун-

Таблиця 8

Параметри токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, отримані методом екстраполяції експериментальних даних, мг/кг

Показник	Значення
LD_{16}	467,29
LD_{50}	512,68
LD_{84}	562,49
LD_{100}	682,76



кових даних токсикометрії можна дійти висновку, що натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат при його одноразовому внутрішньочеревинному (внутрішньовенному) введенні є відносно нешкідливим і практично безпечним у токсикологічному відношенні для теплокровних, у тому числі і для людини, щодо виникнення і розвитку гострих отруєнь.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иванов С. В. Спектр применения современных антидепрессантов в медицинской практике / С. В. Иванов // Психиатрия и психофармакология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 26–28.
2. Довідник лікарських засобів «Компендіум» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://compendium.com.ua/>
3. Актпротекторна активність похідних 2-(4-*R*-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. О. Саліонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (79). – С. 51–53.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, вып. 3/4. – С. 2090–2120.

6. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Л. : Гос. изд-во мед. литературы, 1963. – 152 с.

7. Буров Ю. В. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) / Ю. В. Буров, И. В. Березовская, Т. И. Золотарева // Руководящий нормативный документ. – М., 1992. – 81 с.

8. Платонов А. Г. Дозовая зависимость постлучевой гибели. Расчет популяционной дозы ЛД50 методом пробит-анализа / А. Г. Платонов, М. Я. Ахалая. – М.: МГУ, 2006. – 33 с.

9. Саноцкий И. В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И. В. Саноцкий. – М. : Медицина, 1975. – 343 с.

10. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Журнал АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

11. Material Safety Data Sheet for Inosine [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.spectrum-chemical.com/MSDS/TCI-I0037.pdf>

REFERENCES

1. Ivanov S.V. The range of application of modern antidepressants in medical practice. *Psikhiatriya i psikhofarmakologiya* 2001; 3 (3): 26-28.
2. Reference book drugs "Compendium" [Electronic resource]. Access mode: <http://compendium.com.ua/>
3. Salionov V.O., Pruhlo Ye.S., Panasencko O.I., Knysh Ye.G. Actoprotective activity of derivatives of 2-(4-*R*-3-(thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-

ylthio)acetic acid. *Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal* 2013; 4 (79): 51-53.

4. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metodychni rekomendatsiyi* [Preclinical studies of drugs: methodical recommendations]. Kyiv, Avicenna, 2001. 528 p.

5. Prozorovskiy V.B. Statistical analysis of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 3/4: 2090–2120.

6. Belen'kyy, M.L. *Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo effekta* [Elements of quantitative assessment of pharmacological effect]. Leningrad, St. Publ. Med. lit., 1963. 152 p.

7. Burov Yu.V., Berzovskaya I.V., Zolotaryova T.I. *Pravila doklinicheskoy otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP)* [Terms of preclinical safety evaluation of pharmacological agents (GLP)]. Steering regulatory document. Moscow, 1992. 81 p.

8. Platonov A.G., Akhalaya M.Ya. The dose dependence of post-radiation death. Calculation of half-lethal dose LD50 by probit analysis. *MGU im. M. V. Lomonosova, Biologicheskii fakul'tet. Moskva* 2006; 33 p.

9. Sanotskiy I.V. *Kriterii vrednosti v gigiyene i toksikologii pri otsenke opasnosti khimicheskikh soedineniy*. [Hazard criteria of hygiene and toxicology at the risk assessment of chemicals]. Medicine, 1975. 343 p.

10. Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. Dosing of agents for mammals in the constant biological activity. *Zhurnal AN SSSR* 1979; 6: 1513-1516.

11. Material Safety Data Sheet for Inosine. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.spectrumchemical.com/MSDS/TCI-I0037.pdf>

Надійшла 29.10.2014

УДК 611.82:612.646-007

В. С. Школьніков

ГІСТОСТРУКТУРНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПЕНДИМНОГО ШАРУ СПИННОГО МОЗКУ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ З МАЛЬФОРМАЦІЯМИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

УДК 611.82:612.646-007

В. С. Школьніков

ГИСТОСТРУКТУРНЫЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПЕНДИМНОГО СЛОЯ СПИННОГО МОЗГА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА С МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

Установлены морфометрические и цитоархитектонические особенности эпендимного (матричного) слоя спинного мозга плодов человека с такими аномалиями развития, как сиамские близнецы (торакопаг), анэнцефалия, спинномозговая грыжа (*spina bifida*) и краниостеноз (ба-

