

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА В ГИГИЕНЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ

УДК 615.9: [543.632.514: 612.084]

ОСОБЕННОСТИ ЭПИКУТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

РУП «Научно-практический центр гигиены» Министерства здравоохранения Республики Беларусь,
Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

Изучена подострая токсичность гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) при эпикутанном воздействии в эксперименте на белых крысах. Установлено, что повторные аппликации гексилового эфира АЛК (ГЭ-АЛК) вызывают слабую реакцию кожных покровов белых крыс в виде отека. Трансдермальный путь поступления ГЭ-АЛК характеризуется повышением активности аланинаминотрансферазы, увеличением уровня мочевины в сыворотке крови и сдвигом в кислую сторону рН мочи подопытных животных. Экспозиционная доза 341 мг/кг является действующей с минимальными отклонениями показателей и принята в качестве пороговой. Экспозиционная доза 75 мг/кг не вызывает изменений состояния лабораторных животных и является максимально недействующей.

Ключевые слова: токсичность, гексильовый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, эпикутанное воздействие.

Одним из приемов современных агрономических технологий в растениеводстве является применение регуляторов роста растений для повышения урожайности сельскохозяйственных культур. При разработке и производстве таких препаратов особое внимание должно уделяться их экологической безопасности. Принципиально новым подходом к созданию экологически чистых регуляторов роста растений является использование для этих целей естественных метаболитов самих растений, в частности 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК). АЛК является исходным интермедиатом всех циклических (хлорофиллов, гемов, корриноидов) и линейных (билинов, фикобилинов) тетрапирролов, которые играют исключительную роль в метаболизме растительных, животных и бактериальных организмов [5]. В конце 80-х гг.

прошлого столетия впервые было обнаружено, что АЛК обладает свойствами регулятора роста [4]. Эффективность АЛК существенно повышена путем липофиллизации молекулы при применении ее в виде эфиров с высшими спиртами, что реализовано учеными Института биорганической химии НАН Беларуси в результате разработки лабораторной методики получения гексилового эфира АЛК (ГЭ-АЛК). В полевых экспериментах было установлено, что применение ГЭ-АЛК оказывает положительный эффект на рост и развитие растений по ряду показателей, при этом эффект достигался при концентрациях в 5 раз (и более) меньших, чем при обработке АЛК [2].

Для безопасного применения ГЭ-АЛК в агропромышленном комплексе необходима его полная токсиколого-гигиеническая оценка, что

© Власенко Е.К., Сычик С.И., Ильюкова И.И., Стельмах В.А., Грынчак В.А., 2015

Власенко Евгений Константинович – научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии (e-mail: evgenii_vlasenko@mail.ru; тел. 8 (017) 284-13-96).

Сычик Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент; директор (e-mail: rspch@rspch.by; тел. 8 (017) 284-03-87).

Ильюкова Ирина Ивановна – кандидат медицинских наук; заведующий лабораторией профилактической и экологической токсикологии (e-mail: toxlab@mail.ru; тел. 8 (017) 292-60-27).

Стельмах Виктор Александрович – кандидат медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии (e-mail: stelmakh2@gmail.com; тел. 8 (017) 284-13-82).

Грынчак Виталий Александрович – младший научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии (e-mail: grinchakva@gmail.com; тел. 8 (017) 284-13-82).

позволит минимизировать риски для здоровья работающих в сельском хозяйстве и на производстве. Особая роль в этом отводится токсикологическим экспериментам на лабораторных животных, итогом которых является определение ведущего признака вредного действия и установление пороговых доз или концентраций.

Цель данной работы – изучение особенностей эпикутанного воздействия ГЭ-АЛК, поскольку его попадание на кожные покровы может представлять потенциальную опасность. В ходе эксперимента оценивали проявление местно-раздражающих и кожно-резорбтивных свойств при повторных аппликациях белым крысам.

Материалы и методы. Исследование проведено в повторных опытах на 28 самцах рандомбредных белых крыс массой 180–215 г на протяжении 1 месяца. В эксперимент отбирали здоровых животных с чистым шерстным покровом после внутригрупповой адаптации. За сутки до начала эксперимента крысам выстригали шерсть на спине. Животные были взвешены и разделены на четыре группы по 7 особей: I – контрольную и II, III, IV – опытные, подвергавшиеся экспозиции 50 %, 25 %, 5 % (м/В) растворами ГЭ-АЛК соответственно. Контрольной группе крыс наносили растворитель – дистиллированную воду. Изучение местно-раздражающих и кожно-резорбтивных свойств проводили путем нанесения 320 мкл ГЭ-АЛК на выстриженные участки кожи размером 4×4 см в водном растворе (0,02 мл/см²). Животных подвергали экспозиции в течение 4 часов 5 дней в неделю. По окончании ежедневной экспозиции вещество смывали теплой водой. Доступ к корму и воде был свободным, световой режим естественным. На протяжении эксперимента оценивали признаки системной токсичности, локальные изменения. Выраженность эритемы оценивали визуально в баллах: отсутствие – 0, слабая – 1, умеренно выраженная – 2,

выраженная – 3, резко выраженная – 4. Величину отека кожи определяли путем измерения толщины кожной складки микрометром (в мм), его интенсивность по сравнению с фоновым значением оценивали по шкале от 0 до 4 баллов [3]. По окончании эксперимента крыс взвешивали и после мгновенной декапитации определяли коэффициенты массы органов, макроскопически оценивали изменения внутренних органов. Полученную кровь тестировали с помощью гематологического анализатора Mythic18 (Швейцария), биохимические показатели сыворотки крови и мочи определяли на автоматическом анализаторе Accent200 (Польша). Коэффициент де Ритиса, клиренсы креатинина и мочевины рассчитаны стандартными методами [1].

Анализ данных на соответствие закону нормального распределения проведен с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При оценке различий между группами использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (*M*) и 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среднее значение экспозиционной дозы в пересчете на массу животного на 30-е сутки эксперимента составило для групп: II – 864 (821–906) мг/кг, III – 341 (318–363) мг/кг, IV – 75 (70–81) мг/кг ГЭ-АЛК.

При изучении местно-раздражающего действия ГЭ-АЛК на протяжении 30 суток эксперимента не отмечено признаков гиперемии и заметных изменений кожных покровов подопытных животных. Участки кожи в местах аппликаций были аналогичны контрольным, не имели уплотнений, шелушений и инородных образований. К концу эксперимента у всех животных определяли толщину кожной складки (табл. 1).

Таблица 1

Результаты измерения толщины кожной складки белых крыс, подвергнутых эпикутанному воздействию ГЭ-АЛК в течение 30 суток, мм, *M* ($\pm 95\%$ -ный ДИ)

Группа	Величина толщины кожной складки, мм		Увеличение толщины кожной складки	
	до начала эксперимента	на 30-е сутки эксперимента	за время эксперимента, мм	по сравнению с контролем, %
I (контрольная)	1,4 (1,3–1,6)	1,6 (1,5–1,8)	0,19 (–0,03–0,4)	100
II	1,3 (1,2–1,5)	1,7 (1,6–1,8)	0,37 (0,17–0,57), $p=0,68$	195
III	1,6 (1,4–1,8)	1,8 (1,7–2,0)	0,24 (0,02–0,46), $p=1,0$	126
IV	1,6 (1,5–1,7)	1,8 (1,6–1,9)	0,16 (0,02–0,3), $p=1,0$	84

Таблица 2

Динамика изменения живой массы белых крыс, подвергнутых эпикутанному воздействию ГЭ-АЛК в течение 30 суток, кг⁻¹, $M (\pm 95\%$ -ный ДИ)

Группа	Масса тела животных, кг ⁻¹		Прирост массы тела	
	до начала эксперимента	на 30-е сутки эксперимента	за время эксперимента, кг ⁻¹	по сравнению с контролем, %
I (контрольная)	186,4 (182,0–190,8)	210,0 (195,9–224,1)	23,6 (12,7–34,5)	100
II	181,4 (177,9–184,9)	185,7 (176,7–194,7)	4,3 (–6,2–14,8), $p=0,11$	18
III	200,7 (192,1–209,3)	235,7 (220,8–250,7)	35,0 (23,4–46,6), $p=0,86$	148
IV	197,9 (192,6–203,1)	214,3 (197,5–231,1)	16,4 (–1,4–34,3), $p=1,0$	69

Как видно из данных табл. 1, ГЭ-АЛК не вызывал статистически значимых отклонений в толщине кожной складки между контрольной и опытными группами. Вместе с этим, учитывая дозозависимый эффект, считаем возможным поставить 1 балл (слабая реакция) группе II по показателю интенсивности отека, разница по сравнению с контролем которого составляет 0,18 мм, или 195 %. Визуально признаки эритемы отсутствовали во всех группах (0 баллов). Таким образом, суммарная количественная оценка степени индукции эритемы и отека для I группы и III, IV групп, получавших 25 % и 5 % ГЭ-АЛК, составляет 0 баллов, а для II группы крыс, получавших 50 % ГЭ-АЛК, – 1 балл.

При исследовании кожно-резорбтивных свойств ГЭ-АЛК установлено, что 30-кратные эпикутанные аппликации ГЭ-АЛК не приводят к гибели подопытных животных. Общее состояние животных было удовлетворительным, отклонений в поведенческой активности не за-

регистрировано. При патолого-анатомическом вскрытии видимых изменений внутренних органов не обнаружено.

Во всех подопытных группах отмечен прирост массы тела к концу эксперимента. Наименьший прирост зафиксирован в группе II, получавшей 50 % раствор ГЭ-АЛК. Следует отметить, что отдельные особи групп II и IV имели отрицательную динамику прироста массы тела по сравнению с исходными данными (табл. 2).

Отличия в приросте массы тела на 30-е сутки эксперимента в контрольной и опытных группах не являются статистически значимыми, дозозависимый эффект отсутствует.

Биохимические показатели сыворотки крови и мочи, а также морфологический состав крови наиболее полно отображают состояние обмена веществ. Как видно из табл. 3, морфофункциональные показатели крови животных групп, получавших в течение 30 суток накожно ГЭ-АЛК, не отличались от контроля.

Таблица 3

Морфофункциональные показатели крови белых крыс, подвергнутых эпикутанному воздействию ГЭ-АЛК в течение 30 суток, $M (\pm 95\%$ -ный ДИ)

Показатель	Группа			
	I	II	III	IV
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	14,6 (9,3–19,3)	21,2 (12,2–30,2), $p=0,46$	15,7 (9,9–21,4), $p=1,0$	12,4 (6,0–18,9), $p=1,0$
Лимфоциты, 10 ⁹ кл/л	9,6 (6,1–13,2)	15,5 (6,8–24,3), $p=0,33$	9,0 (6,2–11,8), $p=1,0$	7,6 (4,6–10,5), $p=1,0$
Моноциты, 10 ⁹ кл/л	0,57 (0,44–0,69)	0,7 (0,52–0,88), $p=0,76$	0,6 (0,4–0,7), $p=1,0$	0,5 (0,3–0,8), $p=1,0$
Гранулоциты, 10 ⁹ кл/л	4,4 (3,3–5,6)	4,9 (4,4–5,5), $p=1,0$	6,1 (0,8–11,4), $p=1,0$	4,4 (1,0–7,7), $p=1,0$
Эритроциты, 10 ¹² кл/л	7,9 (7,5–8,3)	8,3 (7,9–8,7), $p=0,89$	7,6 (7,1–8,0), $p=0,88$	7,8 (7,0–8,6), $p=1,0$
Концентрация гемоглобина, г/л	143,3 (136,0–150,6)	153,2 (143,2–163,2), $p=0,4$	135,3 (125,0–145,6), $p=0,77$	144,5 (131,9–157,1), $p=1,0$
Гематокрит, л/л	0,38 (0,37–0,39)	0,4 (0,38–0,42), $p=0,57$	0,36 (0,33–0,39), $p=1,0$	0,38 (0,34–0,42), $p=1,0$
Средний объем эритроцита, фл	47,9 (46,2–49,6)	48,5 (46,9–50,1), $p=1,0$	47,7 (46,2–49,2), $p=1,0$	48,7 (46,8–50,6), $p=1,0$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	18,1 (17,0–19,2)	18,5 (17,6–19,3), $p=1,0$	17,9 (17,4–18,4), $p=1,0$	18,6 (18,2–19,0), $p=1,0$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	377,8 (367,4–388,3)	381,0 (376,3–385,7), $p=1,0$	375,0 (370,9–379,0), $p=1,0$	380,5 (366,7–394,3), $p=1,0$
Тромбоциты, 10 ⁹ кл/л	677,5 (462,8–892,2)	519,2 (358,6–679,7), $p=0,57$	540,8 (451,8–629,8), $p=0,87$	566,5 (318,1–814,9), $p=1,0$
Средний объем тромбоцита, фл	6,3 (5,8–6,8)	6,3 (5,9–6,8), $p=1,0$	6,3 (6,1–6,5), $p=1,0$	6,2 (5,5–6,9), $p=1,0$

Таблица 4

Биохимические показатели сыворотки крови белых крыс, подвергнутых эпикутанному воздействию в течение 30 суток, $M (\pm 95\%$ -ный ДИ)

Показатель	Группы сравнения			
	I	II	III	IV
Общий белок, г/л	78,8 (67,1–90,5)	63,8 (45,5–82,0), $p=0,56$	63,6 (49,8–77,5), $p=0,54$	90,0 (62,7–117,3), $p=1,0$
Альбумин, г/л	48,5 (36,5–60,5)	52,7 (39,6–65,7), $p=1,0$	45,1 (31,9–58,3), $p=1,0$	37,5 (13,0–61,9), $p=1,0$
Мочевина, ммоль/л	6,8 (6,0–7,6)	8,3 (7,1–9,5) *, $p=0,032$	6,5 (5,8–7,2), $p=1,0$	7,6 (7,0–8,3), $p=0,9$
АЛТ, мккат/л	1,62 (1,43–1,8)	1,97 (1,73–2,22)*, $p=0,045$	2,1 (1,91–2,22)*, $p=0,002$	1,72 (1,55–2,23), $p=0,99$
АСТ, мккат/л	5,16 (4,39–5,92)	6,31 (5,06–7,55), $p=0,28$	5,88 (5,09–6,67), $p=1,0$	6,92 (5,33–8,52), $p=0,053$
Коэффициент де Ритиса, усл.ед.	3,24 (2,63–3,85)	3,20 (2,70–3,70), $p=1,0$	2,79 (2,52–3,06), $p=0,34$	3,11 (2,60–3,63), $p=1,0$
Холестерин, ммоль/л	1,9 (1,4–2,4)	1,9 (1,7–2,2), $p=1,0$	1,2 (1,1–1,4) *, $p=0,01$	1,8 (1,3–2,4), $p=1,0$
Креатинин, мкмоль/л	43,0 (40,4–45,6)	40,31 (37,9–42,7), $p=0,18$	41,1 (38,2–44,0), $p=0,81$	40,2 (38,1–41,9), $p=0,14$
Мочевая кислота, мкмоль/л	75,7 (58,9–92,4)	101,5 (80,7–122,3), $p=0,19$	87,5 (69,6–105,4), $p=1,0$	86,0 (45,6–126,4), $p=1,0$
α -амилаза, мккат/л	16,0 (12,65–19,34)	13,97 (10,12–17,82), $p=1,0$	14,35 (9,89–18,81), $p=1,0$	14,55 (11,34–17,76), $p=1,0$
Щелочная фосфатаза, мккат/л	1,85 (1,64–2,06)	1,81 (1,76–1,85), $p=1,0$	1,95 (1,78–2,11), $p=1,0$	1,83 (1,64–2,03), $p=1,0$
Глюкоза, ммоль/л	6,6 (5,5–7,7)	7,3 (6,5–8,1), $p=1,0$	7,6 (7,1–8,2), $p=0,42$	7,3 (5,0–9,6), $p=1,0$
Кальций, ммоль/л	5,0 (4,5–5,5)	5,1 (4,7–5,5), $p=1,0$	4,6 (4,2–4,9), $p=1,0$	6,7 (1,8–11,7), $p=0,35$
Магний, ммоль/л	0,94 (0,82–1,1)	0,98 (0,9–1,1), $p=1,0$	0,89 (0,79–1,0), $p=1,0$	0,99 (0,81–1,2), $p=1,0$
ЛДГ, мккат/л	82,1 (51,9–112,3)	78,7 (50,7–106,8), $p=1,0$	58,9 (46,0–71,7), $p=0,56$	62,0 (35,5–88,4), $p=1,0$
ГГТ, мккат/л	0,19 (0,16–0,21)	0,19 (0,18–0,2), $p=1,0$	0,19 (0,17–0,22), $p=1,0$	0,19 (0,17–0,2), $p=1,0$

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

Таблица 5

Показатели мочевыделительной системы белых крыс, подвергнутых эпикутанному воздействию ГЭ-АЛК в течение 30 суток, $M (\pm 95\%$ -ный ДИ)

Показатель	Группы			
	I	II	III	IV
Общий белок, г/л	7,5 (3,6–11,4)	10,3 (5,4–15,1), $p=1,0$	8,2 (5,2–11,1), $p=1,0$	8,1 (0,1–16,2), $p=1,0$
Мочевина, ммоль/л	96,7 (32,7–160,6)	150,3 (90,2–210,4), $p=0,94$	134,7 (58,3–211,8), $p=1,0$	126,8 (35,9–217,6), $p=1,0$
Клиренс мочевины, мл/мин	0,12 (0,07–0,17)	0,11 (0,06–0,17), $p=0,94$	0,10 (0,06–0,14), $p=1,0$	0,12 (0,09–0,15), $p=1,0$
Креатинин, ммоль/л	4,8 (2,4–7,1)	3,8 (3,1–4,5), $p=1,0$	3,1 (2,5–3,6), $p=0,3$	7,1 (4,7–9,6), $p=0,33$
Клиренс креатинина, мл/мин	0,68 (0,44–0,98)	0,67 (0,51–0,83), $p=1,0$	0,81 (0,48–1,15), $p=1,0$	0,75 (0,57–0,92), $p=1,0$
Мочевая кислота, мкмоль/л	456,5 (184,6–728,4)	826,3 (634,7–1017,9), $p=0,22$	908,5 (514,2–1302,9), $p=0,08$	762,0 (315,5–1208,6), $p=0,67$
Глюкоза, ммоль/л	0,95 (0,63–1,26)	1,1 (0,97–1,3), $p=1,0$	1,1 (0,63–1,6), $p=1,0$	1,3 (0,99–1,7), $p=0,45$
Кальций, ммоль/л	3,3 (3,1–3,6)	5,1 (3,8–6,4), $p=0,2$	4,0 (2,0–6,0), $p=1,0$	3,7 (1,4–6,1), $p=1,0$
Магний, ммоль/л	2,1 (1,5–2,8)	2,4 (2,1–2,7), $p=1,0$	2,5 (1,4–3,5), $p=1,0$	2,4 (1,9–2,8), $p=1,0$
Диурез, л ³ /сут.	13,8 (8,6–19,1)	9,6 (6,5–12,7), $p=0,3$	8,2 (3,9–12,5), $p=0,18$	12,7 (6,1–19,4), $p=1,0$
pH, ед. pH	7,8 (7,2–8,3)	6,0 (5,7–6,3)*, $p=0,0001$	6,1 (5,9–6,3)*, $p=0,00008$	6,9 (5,9–7,9), $p=0,23$

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

Среди биохимических показателей сыворотки крови подопытных животных отмечено повышение ферментативной активности АЛТ в II группе на 21,6 % и в III – на 29,6 % по сравнению с контролем; увеличение содержания мочевины на 22 % обнаружено в сыворотке животных II опытной группы; уровень холестерина снижен в крови животных III группы и составляет 63 % от контрольного (табл. 4). В данном эксперименте снижение уровня холе-

стерина в сыворотке крови крыс не имеет дозовой зависимости, поэтому не рассматривается в качестве показателя токсического действия.

Со стороны состояния мочевыводящей системы отмечалось снижение величины показателя водородных ионов на 30-е сутки эксперимента в моче животных групп II и III (табл. 5), что, вероятнее всего, связано с индуцируемым ГЭ-АЛК изменением кислотно-щелочного равновесия.

Выводы. В результате проведенного эксперимента установлено, что при повторном эпикутанном воздействии ГЭ-АЛК вызывает слабую реакцию кожных покровов белых крыс в виде отека. Трансдермальный путь поступления ГЭ-АЛК характеризуется повышением активности АЛТ, увеличением уровня мочевины в сыворотке крови и сдвигом в кислую сторону рН мочи подопытных животных.

Экспозиционная доза 341 мг/кг является действующей с минимальными отклонениями показателей, а доза 75 мг/кг не вызывает изменений состояния лабораторных животных в течение 30 суток. Таким образом, доза 341 мг/кг может быть принята в качестве пороговой при повторном накожном воздействии ГЭ-АЛК.

Список литературы

1. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 822 с.
2. Стимуляция роста и развития растений ячменя липофильными эфирами 5-аминолевулиновой кислоты / С.Г. Спивак, Е.Б. Яронская, И.В. Вершиловская, В.Ю. Давыдов, И.В. Тростянка, В.И. Долгопалец, Н.Г. Аверина, М.А. Кисель // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2007. – Т. 51, № 5. – С. 95–99.
3. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция / утв. Министерством здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004 г. – Минск, 2004. – 43 с.
4. Averina N.G., Yaronskaya E.B. Involvement of 5-aminolevulinic acid in the regulation of plant growth // *Photosynthetica*. – 1991. – Vol. 25, № 1. – P. 27–31.
5. Beale S.I., Weinstein J.D. Biochemistry and regulation of photosynthetic pigment formation in plants and algae // *Biosynthesis of Tetrapyrroles (New Comprehensive Biochemistry Series)* / Ed.: P.M. Jordan. – Elsevier. – Amsterdam, The Netherlands, 1991. – Vol. 19. – P. 155–235.

References

1. Kishkun A.A. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki [Guidance on laboratory methods for diagnosis]. Moscow, GJeOTAR-Media, 2007, 822 p.
2. Stimuljacija rosta i razvitija rastenij jachmenja lipofil'nymi jefirami 5-aminolevulinovoj kisloty [Stimulation of plant growth and development of barley lipophilic esters of 5-aminolevulinic acid]. S.G. Spivak, E.B. Yaronskaja, I.V. Vershilovskaja, V.Ju. Davydov, I.V. Trostjanko, V.I. Dolgopalec, N.G. Averina, M.A. Kisel'. *Dokl. Nac. akad. nauk Belarusi*, 2007, vol. 51, no 5, pp. 95–99.
3. Trebovanija k postanovke jeksperimental'nyh issledovanij dlja pervichnoj toksikologicheskoj ocenki i gigienicheskoj reglamentaciji veshhestv: instrukcija [Requirements for the formulation of experimental studies for primary toxicological evaluation and hygienic materials: User:]. utv. Ministerstvom zdravoozranenija Resp. Belarus' 14.12.04. Minsk, 2004, 43 p.
4. Averina, N.G. Involvement of 5-aminolevulinic acid in the regulation of plant growth. N.G. Averina, E.B. Yaronskaya. *Photosynthetica*, 1991, vol. 25, no 1, pp. 27–31.
5. Beale, S.I. Biochemistry and regulation of photosynthetic pigment formation in plants and algae. S.I. Beale and J.D. Weinstein. *Biosynthesis of Tetrapyrroles (New Comprehensive Biochemistry Series)*. Ed.: P.M. Jordan. – Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 1991, vol. 19, pp. 155–235.

PECULIARITIES OF EPICUTANEOUS ACTION OF HEXYL ETHER OF 5-AMINOLEVULINIC ACID

Е.К. Vlasenko, S.I. Sychik, I.I. Ilyukova, V.A. Stelmakh, V.A. Grynchak

RUE “Scientific Practical Centre of Hygiene” of the Ministry of Health of the Republic of Belarus,
the Republic of Belarus, 220012, Minsk, Akademicheskaya St., 8

We studied the subacute toxicity of hexyl ether of 5-aminolevulinic acid at the epicutaneous action in the experiment with white rats. It was established that repeated application of hexyl ether of 5-aminolevulinic acid cause the weak reaction of the white rats skin in the form of edema. The transdermal hexyl ether of 5-aminolevulinic acid intake route is characterized by the increase in the alanine aminotransferase activity, the level of urea in the blood serum and shift to the acid side of pH in the urine of experimental animals. The exposure dose of 341 mg/kg is the dose acting with minimum deviations of values and is accepted as threshold. The exposure dose of 75 mg/kg does not cause the changes in the condition of laboratory animals and is the maximum inactive dose.

Key words: *toxicity, hexyl ether of 5-aminolevulinic acid, epicutaneous impact.*

© Vlasenko E.K., Sychik S.I., Ilyukova I.I., Stelmakh V.A., Grynchak V.A., 2015

Vlasenko Evgeny Konstantinovich – research assistant of the preventive and environmental toxicology laboratory (e-mail: evgenii_vlasenko@mail.ru; tel. 8 (017) 284-13-96).

Sychik Sergey Ivanovich – candidate of medical science, associate professor, director (e-mail: rspch@rspch.by; tel. 8 (017) 284-03-87).

Ilyukova Irina Ivanovna – candidate of medical science; head of preventive and environmental toxicology laboratory (e-mail: toxlab@mail.ru; tel. 8 (017) 292-60-27).

Stelmakh Viktor Aleksandrovich – candidate of medical science, associate professor; leading research associate of the preventive and environmental toxicology laboratory (e-mail: stelmakh2@gmail.com; tel. 8 (017) 284-13-82).

Grynchak Vitaly Aleksandrovich – junior research assistant of the preventive and environmental toxicology laboratory (e-mail: grinchakva@gmail.com; tel. 8 (017) 284-13-82).