

Научная статья

УДК 619:616-071:615.917

doi: 10.48612/vch/t417-3v62-df56

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИФЕНИЛФОСФОНИЯ: КУМУЛЯТИВНЫЕ И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА**Михаил Сергеевич Петров, Дамир Даниялович Хайруллин***Казанский государственный аграрный университет
420015, г. Казань, Российская Федерация*

Аннотация. Целью данной работы было выявить кумулятивные и аллергизирующие свойства трифенилфосфония в условиях доклинического исследования. Для оценки кумулятивных свойств были задействованы белые крысы живой массой 160–220 г ($n = 20$; 2 группы по 10 голов), которым перорально вводили раствор исследуемого вещества в течение 24 дней в дозе 1/10 от средней летальной дозы (520 мг/кг) с последующим возрастанием дозировки в 1,5 раза в течение 4 дней. Также определяли аллергизирующие свойства методом накожных аппликаций на 40 крысах (4 группы по 10 голов) путем 20-кратного применения 0,1 %, 1 % растворов и нативного вещества на выстриженном участке кожи в области спины с выдерживаемой экспозицией в течение 4 часов. Суммарная доза трифенилфосфония при определении кумулятивных свойств составила 43 264 мг/кг, коэффициент кумуляции равен 8,32, что соответствует слабовыраженной степени кумуляции. За время наблюдения у животных опытных групп не зарегистрировано признаков интоксикации; прирост живой массы не отличался от контрольных показателей. При накожных аппликациях признаков изменений кожных покровов не наблюдалось, температура тела сохранялась в пределах установленных норм. Полученные результаты свидетельствуют о слабовыраженной кумуляции трифенилфосфония и отсутствии у него аллергизирующей активности.

Ключевые слова: трифенилфосфоний, сенсибилизация, длительное введение, кумуляция, аллергизирующие свойства, крысы.

Для цитирования: Петров М. С., Хайруллин Д. Д. Токсикологическая характеристика трифенилфосфония: кумулятивные и аллергизирующие свойства // Вестник Чувашского государственного аграрного университета. . 2026 №3(38). С. 118-121.

doi: 10.48612/vch/t417-3v62-df56

Original article

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TRIPHENYLPHOSPHONIUM: CUMULATIVE AND ALLERGENIC PROPERTIES**Mikhail S. Petrov, Damir D. Khairullin***Kazan State Agrarian University
420015, Kazan, Russian Federation*

Abstract. The aim of this work was to identify the cumulative and allergenic properties of triphenylphosphonium in a preclinical study. To assess cumulative properties, white rats weighing 160–220 g ($n = 20$; 2 groups of 10 animals each) were used. The rats received an oral solution of the test substance for 24 days at a dose of 1/10 of the median lethal dose (520 mg/kg), followed by a 1.5-fold increase in dosage over 4 days. Allergenic properties were also determined by dermal application on 40 rats (4 groups of 10 animals each) by 20-fold application of 0.1 % and 1 % solutions and the native substance to a shaved area of skin on the back with an exposure of 4 hours. The total dose of triphenylphosphonium in determining cumulative properties was 43,264 mg/kg, the cumulative coefficient was 8.32, which corresponds to a weakly expressed degree of cumulation. During the observation period, no signs of intoxication were recorded in the animals of the experimental groups; the increase in body weight did not differ from control values. No signs of skin changes were observed upon dermal application, and body temperature remained within normal limits. The obtained results indicate weak cumulation of triphenylphosphonium and the absence of allergenic activity.

Keywords: triphenylphosphonium, sensitization, long-term administration, cumulation, allergenic properties, rats.

For citation: Petrov M. S., Khairullin D. D. Toxicological characteristics of triphenylphosphonium: cumulative and allergenic properties // Vestnik Chuvash State Agrarian University. 2026 No. 3(38). Pp. 118-121.

doi: 10.48612/vch/t417-3v62-df56

Введение.

Развитие ветеринарного фармацевтического рынка в условиях санкционной политики и дефицита отечественных лекарственных средств в последнее время становится одним из ключевых отраслевых приоритетов государственной политики Российской Федерации [5].

Это, в свою очередь, ставит проблему выбора наиболее оптимальной стратегии поиска и направленного синтеза физиологически активных веществ (ФАВ) но-

вого поколения. На сегодняшний день для мирового фармацевтического рынка характерна тенденция к потреблению лекарственных препаратов природного происхождения в целях профилактики и терапии различных заболеваний [2, 4].

В последние годы в патентной литературе лавинообразно нарастает объем информации о высокой и, зачастую, уникальной биологической активности четвертичных фосфониевых солей. Поэтому разработка

новых физиологически активных веществ на основе функционализированных фосфониевых солей является весьма актуальной [1, 10, 11].

Тем не менее существует необходимость в испытании новых соединений для возможности их длительного применения. Этот эксперимент позволяет выявить опасность длительного применения трифенилфосфония внутрь, а также развития неаллергического контактного дерматита в зависимости от дозы изучаемого лекарства [7, 8].

Материалы и методы исследования.

Проводили определение кумулятивных свойств трифенилфосфония на белых крысах живой массой от 160 до 220 г обоих полов при пероральном введении в соответствии с руководствами по определению доклинических исследований лекарственных средств [3, 6, 9].

Для опыта с определением кумулятивных свойств брали две группы лабораторных животных по 10 голов в каждой. Первая группа являлась опытной, которой вводили раствор вещества перорально; вторая была контрольной – вводили только дистиллированную воду. Вещество измерялось при помощи весов и растворялось в дистиллированной воде для введения его в желудок при помощи пищеводного зонда с оливой на конце и присоединенного шприца. О кумулятивном действии вещества судили по изменению поведения животных, появлению у них после введения тех или иных признаков, не наблюдавшихся в параллельном контроле после применения плацебо. Испытание соли фосфония продолжалось ежедневно на протяжении 24 дней. Также у исследуемых животных ежедневно измеряли живую массу (табл. 2).

Для опыта по изучению алергизирующих свойств соли фосфония методом накожных аппликаций нами было сформировано три группы по 10 крыс. У всех животных за два дня до постановки опыта выстригали участок кожи размером 3×3 см в области спины слева и справа. Раствор соли фосфония наносили на левую

сторону путем аппликации в объеме 1,0 мл: первой группе животных в виде 0,1 % раствора, второй – 1 %, третьей – вещество в нативном виде (в кашицеобразном состоянии), а на правую – дистиллированную воду. При этом выдерживали четырехчасовую экспозицию. После этого удаляли нанесенный раствор и проводили учет реакции.

Исследование сенсибилизирующего действия вещества проводили путем 20 повторных накожных аппликаций на участок боковой поверхности туловища по 5 раз в неделю. Наблюдение проводили после каждой аппликации [3].

Результаты исследования и их обсуждение.

Все животные содержались в помещении вивария ИКАВМ. Животных не ограничивали в воде и корме, но за 8 часов перед введением трифенилфосфония внутрь прекращали кормить.

В ходе доклинического изучения препарата не было выявлено кожно-раздражающих свойств, хронической токсичности трифенилфосфония и применяемые дозы фармакологического вещества не оказали видимых токсических эффектов в остром опыте. Внешний осмотр опытных животных с определением кумулятивных свойств препарата показал, что подопытные как до, так и после введения вещества имели хороший аппетит, умеренную жажду, их суточная активность была свойственна животным контрольной группы, которым вводили дистиллированную воду. Слизистые оболочки ротовой полости у опытных животных имели бледно-розовый цвет, умеренную влажность, сохранили свою целостность. Кожа не имела внешних признаков воспаления, шерстный покров был сохранен.

Первые 4 дня опытной группе задавали 1/10 от максимально вводимой дозы трифенилфосфония (5200 мг/кг). В дальнейшем концентрация испытуемой соли увеличивалась в 1,5 раза каждые 4 дня (табл. 1).

Таблица 1. Определение кумулятивных свойств трифенилфосфония
Table 1. Determination of the cumulative properties of triphenylphosphonium

Показатель	День исследования					
	1–4	5–8	9–12	13–16	17–20	21–24
Ежедневно вводимая доза, мг/кг	520	780	1144	1768	2652	3952
Суммарная доза за период введения, мг/кг	2080	3120	4576	7072	10608	15808
Суммарная доза за период с начала опыта, мг/кг	2080	5200	9776	16848	27456	43264
Количество павших животных, гол	0	0	0	0	0	0

Суммарная доза за 24 дня составила 43264 мг/кг. Исходя из полученных данных находится индекс кумуляции.

$$K = \frac{LD_{50n}}{LD_{50}} = \frac{43264 \text{ мг/кг}}{5200 \text{ мг/кг}} = 8,32,$$

где K – коэффициент кумуляции, LD_{50n} – средняя смертельная доза при n-кратном введении, LD₅₀ – средняя смертельная доза при однократном введении.

Индекс кумуляции равен 8,32, что является показателем слабо выраженной кумуляции.

Из таблицы определения живой массы видно, что среди подопытных животных наблюдается прирост живой массы, несмотря на ежедневное введение препарата и увеличение его концентрации.

Аллергизирующая проба проводилась методом накожных аппликаций на крысах. Реакцию считывали в

течение первых 4 часов с момента нанесения соли фосфония.

Вещество, наносимое на кожу в первые 5 дней, не вызвало видимых признаков воспаления. Кожа, подвергшаяся воздействию соли фосфония, имела тот же цвет, что и при нанесении дистиллированной воды. На данных участках не наблюдались гиперемия, повышение температуры, утолщение кожных складок. Кожа была идентична у опытных и контрольных животных. На 20 день исследования картина была аналогична, что и на 5, 10, 15 дни. При определении аллергизирующих свойств у животных ежедневно ректально измеряли температуру тела электронным термометром (табл. 3).

Таблица 2. Живая масса подопытных крыс при определении кумулятивных свойств вещества, г ($M \pm m$)
Table 2. Live weight of the test rats when determining the cumulative properties of the substance, g ($M \pm m$)

Срок испытания	Группа	
	опытная	контрольная
Фоновый показатель	175,50±0,93	174,33±0,78
На 5 сутки применения трифенилфосфония	178,17±1,00*	175,67±0,37
На 12 сутки применения трифенилфосфония	180,50±0,47	178,83±0,96
На 19 сутки применения трифенилфосфония	178,83±0,87*	182,83±1,25
На 26 сутки применения трифенилфосфония	183,50±0,47*	185,17±0,52

Примечание: * – $P < 0,05$.**Таблица 3.** Температурные значения тела крыс при определении алергизирующих свойств, °C ($M \pm m$)
Table 3. Body temperature values of rats during the determination of allergenic properties, °C ($M \pm m$)

Срок испытания	Опытная группа			Контрольная группа
	I группа	II группа	III группа	
Фоновый показатель	39,01±0,08	38,75±0,06	38,90±0,07	38,94±0,04
На 5 сутки применения трифенилфосфония	38,88±0,1	38,89±0,09	38,78±0,10	38,95±0,07
На 12 сутки применения трифенилфосфония	38,78±0,11	38,79±0,15	38,71±0,10	38,84±0,12
На 19 сутки применения трифенилфосфония	39,06±0,19	39,27±0,14	39,23±0,13	38,81±0,19
На 26 сутки применения трифенилфосфония	39,11±0,12**	39,12±0,10**	39,10±0,19*	38,62±0,11

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,02$.

Таким образом, результаты проводимого исследования позволяют заключить, что трифенилфосфоний не обладает алергизирующими и кумулятивными свойствами.

Заключение.

Длительное введение трифенилфосфония внутрь в возрастающих концентрациях не дало видимых при-

знаков недомогания среди испытуемых, индекс кумуляций составил 8,32.

Многочисленное нанесение соли фосфония на поверхность кожи посредством аппликаций не выявило достоверных различий по реакции кожных проб, что позволяет свидетельствовать об отсутствии алергической сенсibilизирующей активности трифенилфосфония.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галкина, И. В. Биологическая активность четвертичных солей фосфония и перспективы их медицинского применения / И. В. Галкина, С. Н. Егорова // Медицинский альманах, 2009. – № 3(8). – С. 142-145.
2. Галкина, И. В. Направленный синтез физиологически активных веществ в ряду функционализированных четвертичных фосфониевых солей и их металлокомплексов : специальность 02.00.03 "Органическая химия", 14.04.02 "Фармацевтическая химия, фармакогнозия" : диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук / Галкина Ирина Васильевна. – Казань, 2010. – 400 с.
3. Миронов, А. Н. Руководство по определению доклинических исследований лекарственных средств / под редакцией А. Н. Миронова. – Москва : Гриф и К. – 2012. – Ч. 1. – 944 с.
4. Миронов, А. Н. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья / А. Н. Миронов, И. В. Сакаева, Е. И. Саканян // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2013. – №2. – С. 52 – 56.
5. Оценка алергизирующих свойств препарата дон-1 в общем дизайне доклинических токсикологических исследований / М. П. Семенов, Е. П. Долгов, А. В. Басанкин, В. М. Басанкина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2023. – Т. 255, №3. – С. 284-289.
6. Першин, Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г. Н. Першин. – Москва : Медицина, 1971. – С. 171-195.
7. Смирнов, А. М. Научно-методологические аспекты исследования токсических свойств фармакологических лекарственных средств для животных / А. М. Смирнов, В. И. Дорожкин. – Москва. 2008. – 120 с.
8. Тудрий, Е. В. Синтез, строение и биологическая активность четвертичных солей фосфония на основе реакций третичных фосфинов с некоторыми азотистыми гетероциклами и высшими галоидными алкилами: специальность 02.00.08 "Химия элементоорганических соединений" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Тудрий Елена Вадимовна. – Казань, 2010. – 21 с.
9. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ / под редакцией Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – Москва : ОАО «Издательство Медицина», 2005. – 544 с.
10. Хайруллин, Д. Д. Токсикологическая оценка углеводно-витаминно-минерального концентрата "лизунец солевит" (лакто элита) на белых крысах / Д. Д. Хайруллин, Ш. К. Шакиров // Международный вестник ветеринарии, 2019. – № 1. – С. 72-76.
11. Хайруллин, Д. Д. Токсикологическая Оценка углеводно-витаминно-минерального концентрата "Лизунец Солевит" (Л-2) / Д. Д. Хайруллин, Ш. К. Шакиров, Ю. В. Ларина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2019. – Т. 238. – №2. – С. 220-223.

REFERENCES

1. Galkina, I. V. Biologicheskaya aktivnost` chetvertichny`x solej fosfoniya i perspektivy` ix medicinskogo primeneniya / I. V. Galkina, S. N. Egorova // Medicinskij al`manax, 2009. – № 3(8). – S. 142-145.

2. Galkina, I. V. Napravleny`j sintez fiziologicheski aktivny`x veshhestv v ryadu funkcionalizirovanny`x chetvertichny`x fosfonievny`x solej i ix metallokompleksov : special`nost` 02.00.03 Organicheskaya ximiya, 14.04.02 Farmaceuticheskaya ximiya, farmakognosiya : dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni doktora ximicheskix nauk / Galkina Irina Vasil`evna. – Kazan`, 2010. – 400 s.
3. Mironov, A. N. Rukovodstvo po opredeleniya doklinicheskix issledovanij lekarstvenny`x sredstv / pod redakciej A. N. Mironova. – Moskva : Grif i K. – 2012. – Ch. 1. – 944 s.
4. Mironov, A. N. Sovremennye podxody` k voprosu standartizacii lekarstvennogo rastitel`nogo syr`ya / A. N. Mironov, I. V. Sakaeva, E. I. Sakanyan // Vedomosti Nauchnogo centra e`kspertizy` sredstv medicinskogo primeneniya, 2013. – №2. – S. 52 – 56.
5. Ocenka allergiziruyushhix svoystv preparata don-1 v obshhem dizajne doklinicheskix toksikologicheskix issledovanij / M. P. Semenenko, E. P. Dolgov, A. V. Basankin, V. M. Basankina // Ucheny`e zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny` im. N.E`. Bauman, 2023. – T. 255, №3. – S. 284-289.
6. Pershin, G. N. Metody` e`ksperimental`noj ximioterapii / G. N. Pershin. – Moskva : Medicina, 1971. – S. 171-195.
7. Smirnov, A. M. Nauchno-metodologicheskie aspekty` issledovaniya toksicheskix svoystv farmakologicheskix lekarstvenny`x sredstv dlya zhivotny`x / A. M. Smirnov, V. I. Dorozhkin. – Moskva. 2008. – 120 s.
8. Tudrij, E. V. Sintez, stroenie i biologicheskaya aktivnost` chetvertichny`x solej fosfoniya na osnove reakcij tretichny`x fosfinov s nekotory`mi azotisty`mi geterociklami i vy`sshimi galoidny`mi alkilami: special`nost` 02.00.08 Ximiya e`lementoorganicheskix soedinenij : avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata ximicheskix nauk / Tudrij Elena Vadimovna. – Kazan`, 2010. – 21 s.
9. Xabrieв, R. U. Rukovodstvo po e`ksperimental`nomu (doklinicheskomu) izucheniyu farmakologicheskix veshhestv / pod redakciej R. U. Xabrieва. – 2-izd., pererab. i dop. – Moskva : OAO «Izdatel`stvo Medicina», 2005. – 544 s.
10. Xajrullin, D. D. Toksikologicheskaya ocenka uglevodno-vitaminno mineral`nogo koncentrata lizunecz solevit (lakto e`lita) na bely`x kry`sax / D. D. Xajrullin, Sh. K. Shakirov // Mezhdunarodny`j vestnik veterinarii, 2019. – № 1. – S. 72-76.
11. Xajrullin, D. D. Toksikologicheskaya Ocenka uglevodno-vitaminno-mineral`nogo koncentrata Lizunecz Solevit (L-2) / D. D. Xajrullin, Sh. K. Shakirov, Yu. V. Larina // Ucheny`e zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny` im. N.E`. Bauman, 2019. – T. 238. – №2. – S. 220-223.

Информация об авторах

1. **Петров Михаил Сергеевич**, аспирант кафедры технологии животноводства, кормления и зоогигиены, Казанский государственный аграрный университет, 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 65, Республика Татарстан, Россия; <http://orcid.org/0009-0007-6652-3276>, e-mail: mi6elson@gmail.com.

2. **Хайруллин Дамир Даниялович**, доктор ветеринарных наук, доцент, профессор кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии, Казанский государственный аграрный университет, 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 65, Республика Татарстан, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-1426-7454>, e-mail: ddhairullin@yandex.ru.

Information about the authors

1. **Petrov Mikhail Sergeevich**, postgraduate student of the Department of Animal Husbandry Technology, Feeding and Zoohygiene, Kazan State Agrarian University, 420015, Kazan K. Marx St., 65, Republic of Tatarstan, Russia; <http://orcid.org/0009-0007-6652-3276>, e-mail: mi6elson@gmail.com.

2. **Khairullin Damir Daniyalovich**, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology, Kazan State Agrarian University, 420015, Kazan K. Marx St., 65, Republic of Tatarstan, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-1426-7454>, e-mail: ddhairullin@yandex.ru.

Вклад авторов

Петров М. С. – постановка и проведение эксперимента, определение цели исследования, сбор и анализ результатов исследования, написание статьи.

Хайруллин Д. Д. – определение цели исследования, организация и проведение исследования, сбор и анализ результатов исследования, написание статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors

Petrov M. S. – designing and conducting an experiment, definition of the research aim, collection and analysis of research results, writing of the article.

Khairullin D. D. – definition of the research aim, organization and conduct of the research, collection and analysis of research results, writing of the article.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 15.06.2026. Одобрена после рецензирования 19.06.2026. Дата опубликования 30.09.2026.

The article was received by the editorial office on 15.06.2026. Approved after review on 19.06.2026. Date of publication: 30.09.2026.