

МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ СОЛИ ФОСФОНΙΑ

Вахитов И. И. — прикрепленное лицо каф. физиологии, фармакологии и токсикологии (ORCID 0009-0009-6824-8364); **Хайруллин Д. Д.** * — д-р ветеринар. наук, проф., каф. физиологии, фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0003-1426-7454); **Асрутдинова Р. А.** — д-р ветеринар. наук, проф., каф. технологии животноводства, кормления и зоогигиены (ORCID 0000-0003-2214-8017); **Романов С. Р.** — канд. хим. наук, доцент, каф. ВМ и ЭОС, Химический институт им. А. М. Бутлерова КФУ (ORCID 0000-0002-9270-8932).

ФГБОУ ВО «Казанский государственный аграрный университет», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

* ddhairullin@yandex.ru

Ключевые слова: гистология, крысы, органы, токсичность, соли фосфония.

Key words: histology, rats, organs, toxicity, phosphonium salts.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке РНФ 25-26-00250 <https://rscf.ru/project/25-26-00250/>.

Поступила в редакцию / Received: 15.02.2026

Одобрена после рецензирования / Revised: 11.06.2026

Принята к печати / Accepted: 25.06.2026



РЕФЕРАТ. Четвертичные фосфониевые соли являются перспективными соединениями благодаря высокой липофильности и мембранотропной активности, однако данные об их хронической токсичности ограничены. Целью исследований стало проведение гистологической оценки хронической токсичности 3-(децилокси)-3-оксопропил трифенилфосфоний хлорида при длительном пероральном введении. Исследование выполнено на 24 половозрелых белых крысах (самцы и самки), разделенных на 4 группы. Животные в течение 30 суток получали 1%-й раствор соединения внутрижелудочно в дозах 18,67, 46,67 и 93,34 мг/кг (1/50, 1/20 и 1/10 от ЛД₅₀). Контрольная группа получала дистиллированную воду. Проводили клиническое наблюдение, оценку массы тела. После эвтаназии выполняли necropsy и гистологический анализ органов (печень, легкие, сердце, желудок, почки, надпочечники) с окраской гематоксилином и эозином. В процессе эксперимента у животных опытных групп отмечалось временное снижение аппетита, а при максимальной дозе — незначительная потеря массы тела и alopecia. Гистологический анализ показал, что соединение в дозах до 93,34 мг/кг не вызывает дозозависимых патологических изменений в сердце, печени, почках, надпочечниках и желудке. Структура миокарда, гепатоцитов и нефроцитов оставалась сохранной. В легких всех групп, включая контрольную, наблюдалась фоновая бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) и незначительное утолщение межальвеолярных перегородок. В группе с максимальной дозой у части животных выявлены умеренные интерстициальные изменения (инфильтрация мононуклеарами и нейтрофилами), однако статистически значимых отличий от контроля ($P > 0,05$) не зафиксировано, что расценено как индивидуальная вариация на фоне хронического эксперимента. Установлено, что исследуемая четвертичная фосфониевая соль в изученном диапазоне доз не оказывает системного токсического действия на паренхиматозные органы. Выявленные легочные изменения носят фоновый характер и не связаны с дозозависимым эффектом, что обосновывает перспективность дальнейшего изучения соединения для практического применения.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION. Четвертичные фосфониевые соли представляют собой обширный класс органических соединений, в которых атом фосфора несет положительный заряд и связан с четырьмя органическими заместителями, что обуславливает их уникальные физико-химические и биологические свойства [1—3]. В отличие от более изученных четвертичных аммониевых соединений, фосфониевые аналоги обладают повышенной липофильностью и способностью накапливаться в митохондриях, что открывает перспективы их использования не только как антисептиков, но и как векторных молекул для адресной доставки лекарственных веществ [4—7].

Объектом данного исследования является новое соединение — 3-(децилокси)-3-оксопропил трифенилфосфоний хлорид. Наличие длинного децилокси-фрагмента и трифенилфосфониевой группировки позволяет предположить у него выраженную мембранотропную активность и потенциальную эффективность против биопленок микроорганизмов [8, 9]. Однако, несмотря на очевидный терапевтический потенциал, вопросы безопасности четвертичной фосфониевой соли остаются недостаточно изученными. Данные о хронической токсичности, кумулятивных эффектах и возможном влиянии на внутренние органы при длительном поступлении в организм немно-

гочисленны и противоречивы [10, 11]. Для соединений, обладающих мембранотоксическими свойствами, существует риск повреждения не только клеток патогенов, но и клеток макроорганизма, особенно паренхиматозных органов, участвующих в биотрансформации и элиминации ксенобиотиков (печень, почки), а также тканей с высоким метаболизмом (миокард, легочный эпителий) [12—14].

Таким образом, существует необходимость в углубленном доклиническом изучении хронической токсичности 3-(децилокси)-3-оксопропил трифенилфосфоний хлорида. Гистологический анализ внутренних органов лабораторных животных является необходимым элементом токсикологических исследований, позволяющим выявить даже субклинические повреждения на тканевом и клеточном уровнях.

Цель исследования — гистологическая оценка потенциальной хронической токсичности нового соединения — четвертичной фосфониевой соли (3-(децилокси)-3-оксопропил трифенилфосфоний хлорида) — путем гистологического анализа внутренних органов лабораторных крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS. В ходе исследования было задействовано 24 половозрелых белых крыс (12 самцов, 12 самок) массой 120—130 г, возрастом 3 месяца. Животные содержались в условиях вивария (температура 20—22°C, влажность 50—60%, 12-часовой световой цикл) со свободным доступом к воде и полнорационному комбикорму. После двухнедельного карантина крысы были разделены на 4 группы по 6 особей (3 самца + 3 самки). Продолжительность эксперимента составила 30 суток, что соответствует общепринятым требованиям для изучения хронической токсичности.

Среднесмертельная доза (ЛД₅₀) 933,4 мг/кг была выбрана на основании предварительных острых и подострых исследований [7, 10]. Крысам контрольной первой группы вместо препарата через зонд задавали дистиллированную воду. Необходимое количество вещества было определено путём взвешивания подопытных крыс. Затем это вещество было растворено в дистиллированной воде. В хроническом эксперименте использовали для второй группы 1/50 дозу (18,6 мг/кг), для третьей группы 1/20 дозу (46,7 мг/кг), и для четвертой группы 1/10 дозу (93,3 мг/кг). Крысам ежедневно задавали 1%—й раствор четвертичной фосфониевой соли (3-(децилокси)-3-оксопропил трифенилфосфоний хлорида) перорально, через зонд для второй группы 1,86 мл, для третьей группы 4,67 мл, для четвертой группы 9,33 мл на голову при расчете на среднюю живую массу 125 г.

В период исследования проводили ежедневный осмотр животных, наблюдали за их поведением, потреблением корма и воды. Массу тела измеряли еженедельно. На 15-е и 30-е сутки эксперимента перед эвтаназией у всех животных производили забор крови из хвостовой вены для морфологического анализа.

На 30-е сутки опыта экспериментальных животных усыпляли с помощью эфира, следуя принципам гуманного умерщвления. После некропсии извлекали органы (печень, легкие, сердце, желудок, почки, надпочечники), фиксировали в нейтральном 10%-ном растворе формалина.

После вырезки осуществлялась гистологическая проводка по стандартным протоколам лаборатории в гистологическом процессоре вакуумного типа (Dakewe HP 300, США). Полученные после проводки биопрепараты заливали расплавленным парафином на станции заливки охлаждали (Microm EC 350-2, Thermo Scientific, США). Парафиновые блоки подвергали микротомии на ротационном микротоме (PFM Medical 3006, Германия) для получения срезов толщиной 3 мкм. Срезы расправляли на водяной бане (DiPath, Италия) и после высушивания подвергали окрашиванию гематоксилином и эозином по протоколам фирмы-производителя (Био Витурм, Санкт-Петербург). Сканирование препаратов производилось на сканирующем микроскопе Motic (увеличение показано на микрофотографиях).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения R (версия 4.3.0). Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) для параметрических показателей и как медиана (минимум-максимум) для балльных оценок. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Межгрупповые сравнения проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для параметрических данных (с последующим пост-тестом Тьюки) и критерия Краскела-Уоллиса для непараметрических (с последующим попарным сравнением критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони). Уровень статистической значимости (α) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS. В процессе наблюдения было отмечено, что у опытных животных на определенное время пропал аппетит, а некоторые из них даже отказывались от питья. При этом их активность в течение дня не отличалась от крыс контрольной группы. Слизистые оболочки ротовой полости у всех подопытных животных были бледно-розового цвета, умеренно влажные и целые. На 15-й день у двух крыс из четвертой опытной группы заметили незначительное посинение кончика хвоста. На 25-й день в четвертой опытной группе у некоторых животных начала выпадать шерсть. Измерение массы тела крыс показало, что в контрольной и опытной группах у обоих полов наблюдался постоянный прирост веса на протяжении 15 суток. В четвертой опытной группе у белых крыс на 17—25-й день был замечен незначительный спад веса.

По полученным результатам исследования гистологических картин установлено, что у животных контрольной группы в печени архитектура сохранена, балочная структура четкая. Признаков дистрофии, некроза или значительной воспали-

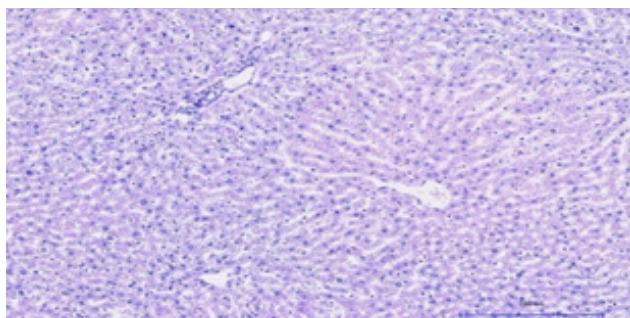


Рисунок 1 — Фрагмент паренхимы клетки печени контрольной группы белых крыс. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 1 — A fragment of liver parenchyma from a control group of white rats. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

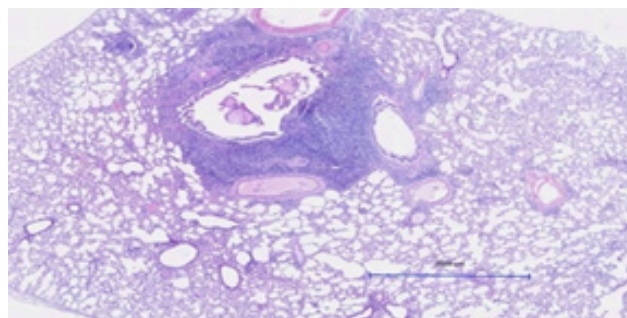


Рисунок 2 — Фрагмент паренхимы легкого контрольной группы белых крыс. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 2 — Lung parenchyma fragment from a control group of white rats. Hematoxylin and eosin staining. X400.

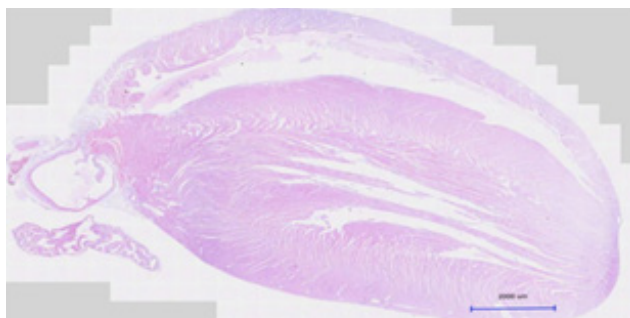


Рисунок 3 — Продольный срез сердце крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. X100.

Figure 3 — Longitudinal section of the heart of a control group rat. Stained with hematoxylin and eosin. X100.

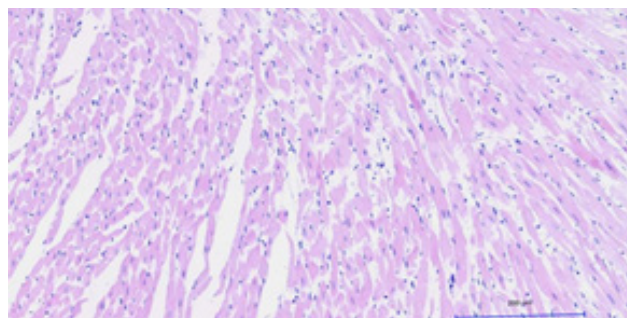


Рисунок 4 — Циркулярный срез стенки желудка крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 4 — Circular section of the stomach wall of a control rat. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

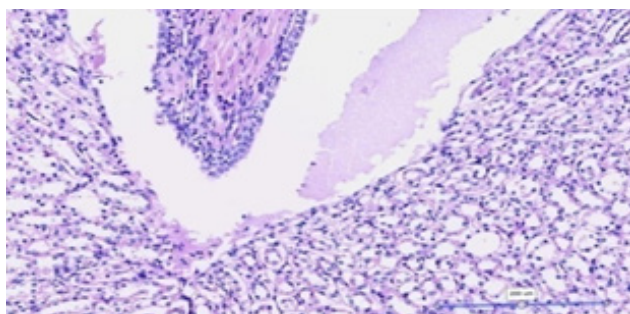


Рисунок 5 — Срез почки, мозговой слой и область лоханки крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 5 — Kidney section, medulla, and renal pelvis area from a control rat. Hematoxylin and eosin staining. X400.

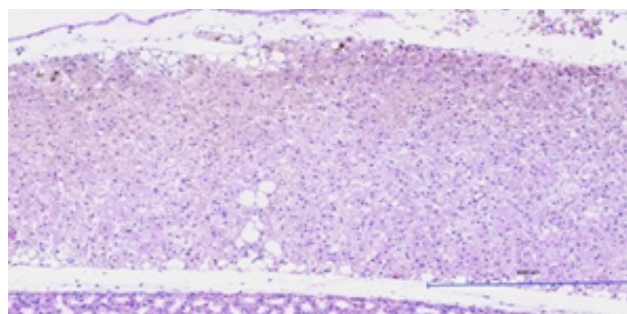


Рисунок 6 — Фрагмент надпочечника крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 6 — A fragment of the adrenal gland of a control group rat. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

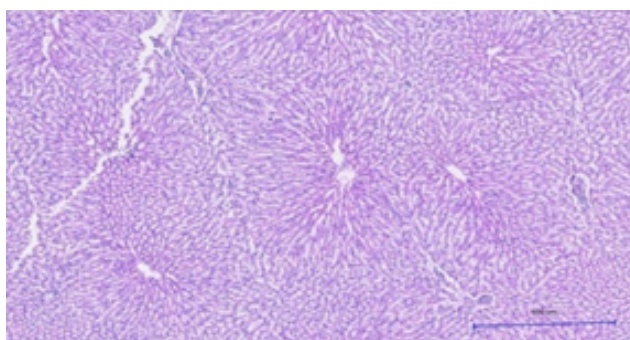


Рисунок 7 — Фрагмент паренхимы печени белых крыс при 1/50 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 7 — A fragment of liver parenchyma from white rats at a 1/50 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

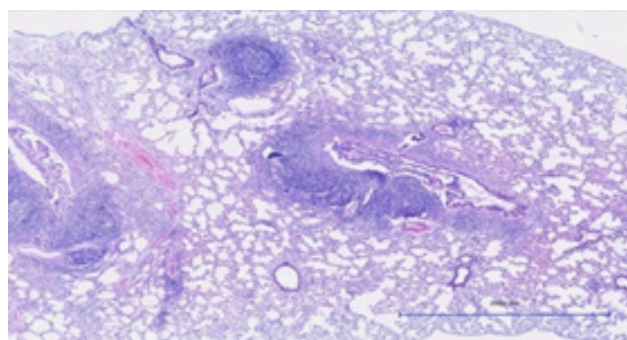


Рисунок 8 — Фрагмент паренхимы легкого белых крыс при 1/50 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 8 — A fragment of lung parenchyma from albino rats at a 1/50 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

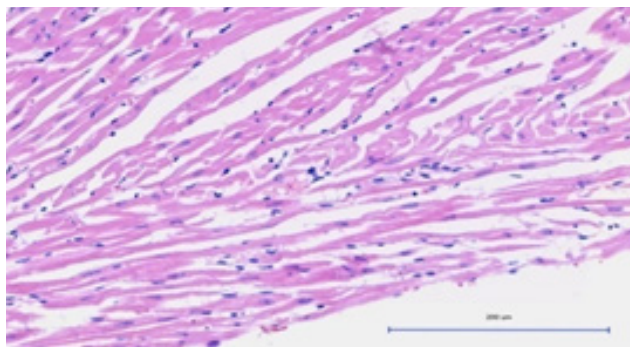


Рисунок 9 — Миокард правого желудочка белых крыс при 1/50 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 9 — Right ventricular myocardium of white rats at 1/50 dose. Hematoxylin and eosin staining. X400.

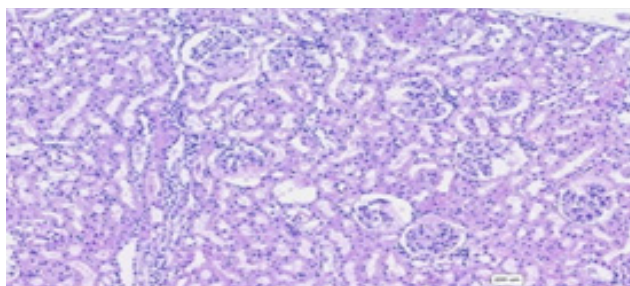


Рисунок 11 — Срез почки белых крыс при 1/50 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 11 — Kidney section of white rats at 1/50 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

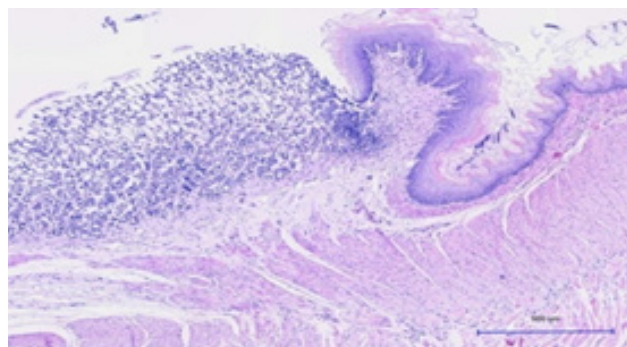


Рисунок 10 — Слизистая желудка белых крыс при 1/50 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 10 — Gastric mucosa of white rats at 1/50 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

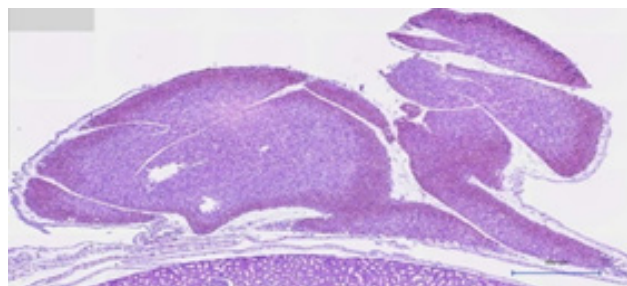


Рисунок 12 — Фрагмент надпочечника белых крыс при 1/50 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 12 — Adrenal gland fragment from white rats at 1/50 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

тельной инфильтрации не выявлено (рис. 1). В легких наблюдается физиологически выраженная бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) и незначительное утолщение альвеолярных перегородок за счет умеренной инфильтрации мононуклеарными клетками, что расценено как фоновая картина (рис. 2). В сердечной мышце, желудке, почках и надпочечниках патологических изменений не выявлено (рис. 3—6).

Анализ гистологических данных опытных групп проводили с применением балльной системы. При исследовании органов животных всех опытных групп не было выявлено грубых структурных нарушений.

В легких наблюдается физиологически выраженная бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ). Отмечается незначительное утолщение альвеолярных перегородок за счет умеренной инфильтрации мононуклеарными клетками (плазмодциты, лимфоциты, макрофаги), что может быть расценено как фоновая картина для животных вивария.

Крупные фрагменты печеночной паренхимы содержат четкую балочную архитектуру. Значимая воспалительная инфильтрация не представлена.

В сердечной мышце миокард правого и левого желудочков, а также межжелудочковой перегородки без патологических изменений. Кардиомиоциты расположены правильно, признаков дегенерации, воспаления или фиброза нет.

Слизистая оболочка с очаговыми признаками аутолиза (посмертного изменения), что не является патологией. Участки, выстланные многослой-

ным плоским эпителием, сохранены. Воспалительная инфильтрация не выражена.

Структура почки и надпочечника коркового и мозгового вещества почек, а также клубочков не нарушена. Канальцы имеют просвет, признаков дистрофии или цилиндров нет. Надпочечники обычного строения.

Исследованиями гистологической картины органов белых крыс опытных групп при применении — 1/50 дозы от максимальной (933,4 мг/кг), установлено, что печень, сердце, желудок, почки, надпочечники у этих животных не отличались от контрольной группы. Не выявлено дозозависимых или значимых патологических изменений, специфичных для действия фосфониевой соли (рис. 7—12).

В тканях легкого сохраняется картина, аналогичная контролю: выраженная БАЛТ и слабое утолщение межальвеолярных перегородок. У животных опытной группы при 1/50 дозе отмечена более заметная, но все же слабая нейтрофильная инфильтрация в перегородках на фоне гиперемии и отложений фибрина, что может указывать на минимальные признаки острого воспаления, не переходящего в значимую патологию.

При применении препарата в дозе 1/20 от максимальной подопытным белым крысам гистологическая картина органов (печень, сердце, желудок, почки, надпочечники) у этих животных статистически не отличалась от таковой в контрольной группе. Не выявлено дозозависимых или значимых патологических изменений, специфичных для действия фосфониевой соли.

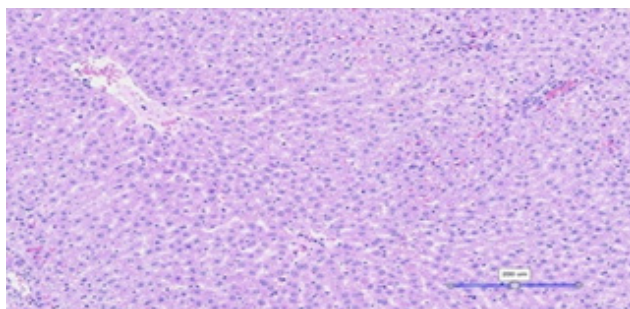


Рисунок 13 — Фрагмент паренхимы печени белых крыс при 1/20 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.
Figure 13 — A fragment of liver parenchyma from white rats at 1/20 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

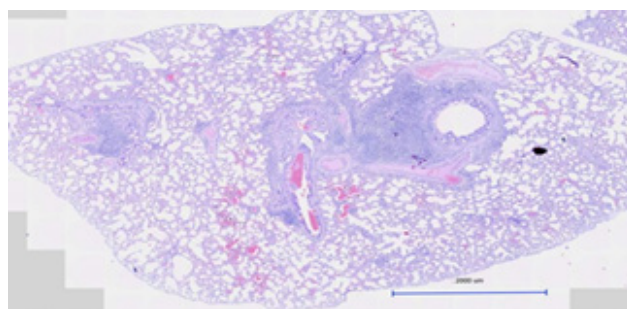


Рисунок 14 — Фрагмент паренхимы легкого белых крыс при 1/20 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.
Figure 14 — A fragment of lung parenchyma from albino rats at 1/20 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

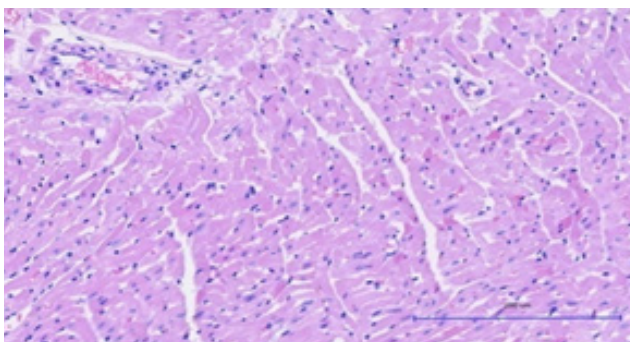


Рисунок 15 — Миокард правого желудочка белых крыс при 1/20 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.
Figure 15 — A fragment of lung parenchyma from albino rats at 1/20 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

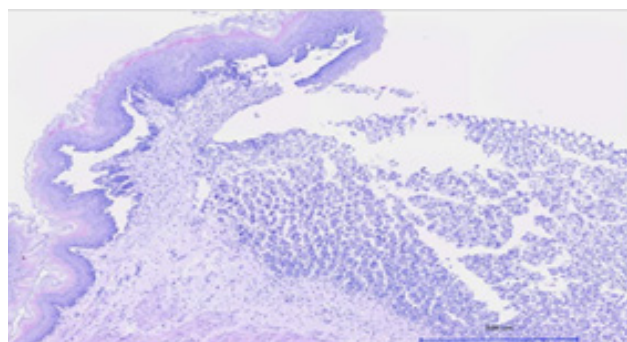


Рисунок 16 — Слизистая желудка белых крыс при 1/20 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.
Figure 16 — Gastric mucosa of white rats at 1/20 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

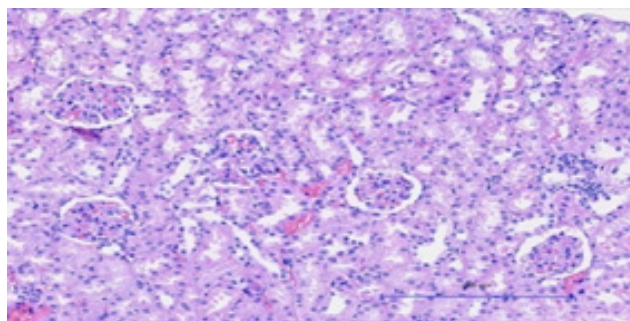


Рисунок 17 — Срез почки белых крыс при 1/20 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.
Figure 17 — Kidney section of white rats at 1/20 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

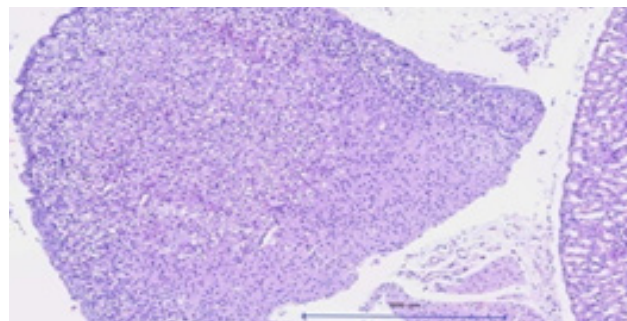


Рисунок 18 — Фрагмент надпочечника белых крыс при 1/20 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.
Figure 18 — A fragment of the adrenal gland of albino rats at 1/20 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

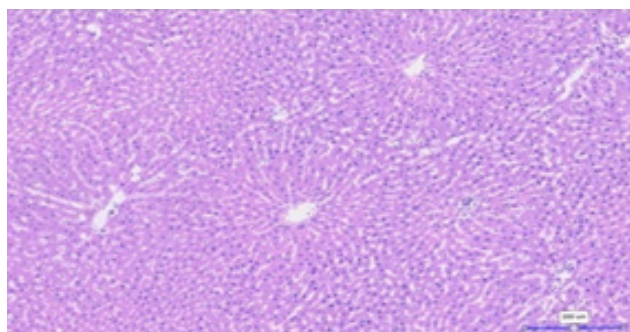


Рисунок 19 — Фрагмент паренхимы печени белых крыс при 1/10 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.
Figure 19 — A fragment of liver parenchyma from white rats at 1/10 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

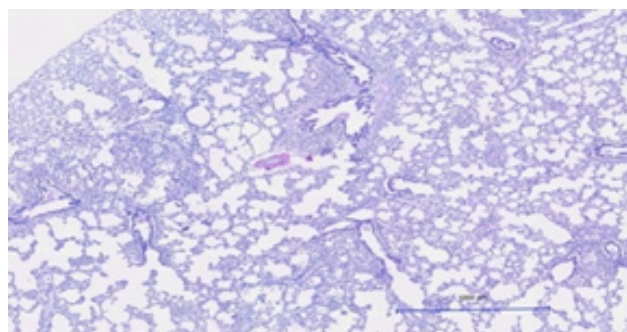


Рисунок 20 — Фрагмент паренхимы легкого белых крыс при 1/10 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.
Figure 20 — A fragment of lung parenchyma from white rats at 1/10 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

В легких сохраняется картина, аналогичная контролю: выраженная БАЛТ и слабое утолщение межальвеолярных перегородок. У животного отмечена более заметная, но все же слабая нейтрофильная инфильтрация в перегородках на фоне гиперемии и отложений фибрина, что может указывать на минимальные признаки острого воспаления, не переходящего в значимую патологию (рис. 13—18).

Направленные фрагменты описаны аналогично контрольному случаю. Значимых морфологических изменений относительно контрольных животных не получено.

При пероральном применении 1%-го раствора четвертичной фосфониевой соли в дозе — 1/10 от максимальной дозы (933,4 мг/кг), выявлены следующие отличия от контрольного животного: фрагмент паренхимы легкого, альвеолярные перегородки умеренно утолщены. Интерстиций инфильтрирован слабо-умеренно мононуклеарами и полиморфно ядерными лейкоцитами (рис. 19—24).

На рисунках у животных опытной группы, где применяли 1/10 дозу препарата выявлены более существенные комплексы изменений, отличающиеся от контроля. В картине печени при сохранной дольковой архитектонике и отсутствии воспаления отмечен умеренный анизокариоз гепатоцитов (вариабельность размеров ядер). Данный признак может трактоваться двояко: как проявление регенераторной активности печени в ответ на воздействие, либо как начальный признак токсического эффекта.

В ткани легкого обнаружены наиболее выраженные изменения, интерпретируемые как хроническая активная интерстициальная пневмония. Признаки: умеренное диффузное утолщение альвеолярных перегородок. Снижение воздушности легочной ткани (ателектаз) на 25—30 %. Слабо-умеренная инфильтрация интерстиция смешанным клеточным составом: мононуклеарами (лимфоциты, макрофаги) и полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилы). Это указывает на персистирующий воспалительный процесс. Бронхо-ассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ) гиперплазирована.

В гистокартине сердца, желудка, почек, надпочечников значимых морфологических отклонений не обнаружено. Единственное можно отметить, что при максимальной дозе у опытных групп животных изменения в легких могут иметь клиническое значение и потенциально коррелировать с респираторным дистрессом, хотя в протоколе явных признаков дыхательной недостаточности не зафиксировано. Отсутствие подобных выраженных изменений у других животных из той же дозированной группы (1/10) требует осторожной интерпретации: это может быть связано с индивидуальной чувствительностью, латентной инфекцией или иным сопутствующим фактором.

ВЫВОДЫ / CONCLUSIONS. Проведенное исследование хронической токсичности четвертичной фосфониевой соли (3-(децилокси)-3-оксипропил трифенилфосфоний хлорида) на белых крысах позволяет сделать следующие выводы: отсутствие

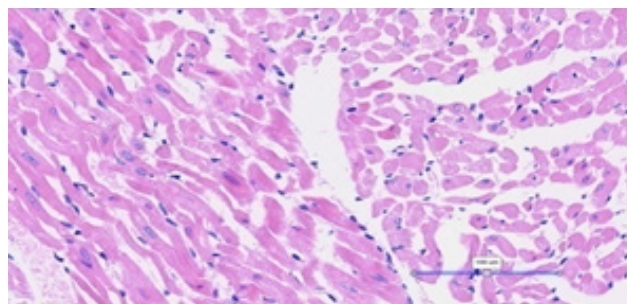


Рисунок 21 — Миокард правого желудочка белых крыс при 1/10 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 21 — Right ventricular myocardium of white rats at 1/10 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

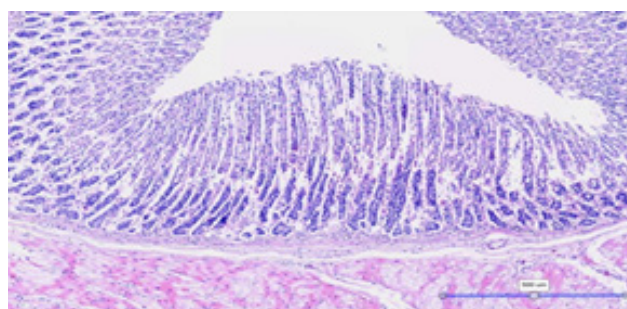


Рисунок 22 — Циркулярный срез стенки желудка белых крыс при 1/10 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 22 — Circular section of the stomach wall of white rats at 1/10 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

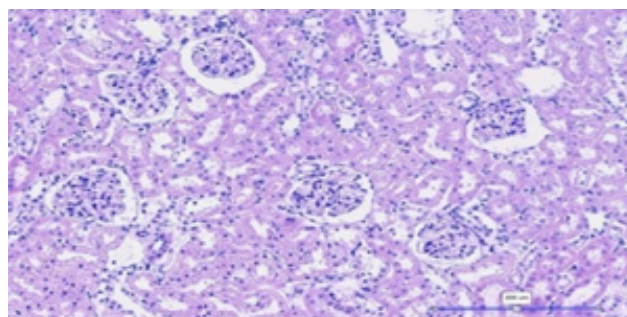


Рисунок 23 — Срез почки белых крыс при 1/10 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 23 — Kidney section of white rats at 1/10 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

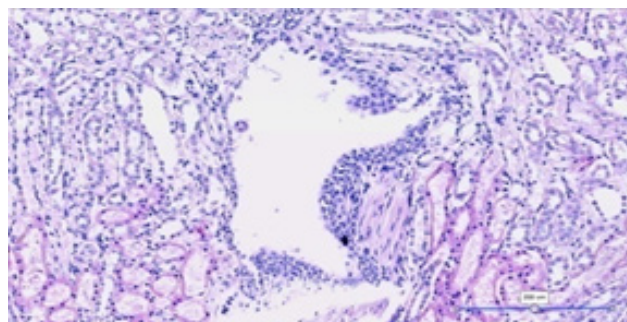


Рисунок 24 — Срез почки, мозговой слой и область лоханки белых крыс при 1/10 дозе. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

Figure 24 — Kidney section, medulla, and renal pelvis of white rats at 1/10 dose. Stained with hematoxylin and eosin. X400.

системного органопатологического действия; у подавляющего большинства подопытных животных, получавших вещество в испытанном диапазоне доз (вплоть до 93,34 мг/кг/сут), не выявлено статистически значимых и дозозависимых гистопатологических изменений в таких критически важных органах, как сердце, почки, надпочечники и желудок.

Изменения в легочной ткани (наличие бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани, умеренное утолщение альвеолярных перегородок с мононуклеарной инфильтрацией) носили фоновый характер и встречались с равной частотой во всех

группах, включая контрольную. Статистический анализ (критерий Краскела-Уоллиса, $P>0,05$) не выявил достоверного влияния исследуемого соединения на развитие интерстициальных процессов в легких. Выявленные единичные случаи более выраженной реакции в группе с максимальной дозой не укладываются в дозозависимый тренд и, вероятно, обусловлены индивидуальной вариабельностью или латентными инфекциями, что подчеркивает необходимость предварительного скрининга животных в будущих исследованиях.

MICROSCOPIC STUDIES OF THE INTERNAL ORGANS OF RATS WITH PROLONGED USE OF PHOSPHONIUM SALT

Vakhitov I. I. — Attached person of the Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology (ORCID 0009-0009-6824-8364); **Khairullin D. D.** * — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology (ORCID 0000-0003-1426-7454); **Asrutdinova R. A.** — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Department of Technology animal husbandry, feeding and zoo hygiene (ORCID 0000-0003-2214-8017); **Romanov S. R.** — PhD in Chemistry, Associate Professor, Department. VM and EOS, Butlerov Chemical Institute of KFU (ORCID0000-0002-9270-8932).

Kazan State Agrarian University, Kazan (Volga Region) Federal University.

* ddhairullin@yandex.ru.

Financing: The work was carried out with the support of the Russian Science Foundation 25-26-00250 <https://rscf.ru/project/25-26-00250>.

ABSTRACT. *Quaternary phosphonium salts are promising compounds due to their high lipophilicity and membranotropic activity, but data on their chronic toxicity are limited. The aim of the research was to conduct a histological assessment of the chronic toxicity of 3-(decyloxy)-3-oxopropyl triphenylphosphonium chloride with prolonged oral administration. The study was performed on 24 sexually mature white rats (males and females), divided into 4 groups. Animals received a 1 % solution of the compound intragastrically for 30 days at doses of 18,67, 46,67 and 93,34 mg/kg (1/50, 1/20 and 1/10 of LD50). The control group received distilled water. Clinical observation and body weight assessment were performed. After euthanasia, necropsy and histological analysis of organs (liver, lungs, heart, stomach, kidneys, adrenal glands) stained with hematoxylin and eosin were performed. During the experiment, animals of the experimental groups showed a temporary decrease in appetite, and at the maximum dose, a slight loss of body weight and alopecia. Histological analysis showed that the compound in doses up to 93,34 mg/kg does not cause dose-dependent pathological changes in the heart, liver, kidneys, adrenal glands and stomach. The structure of the myocardium, hepatocytes, and nephrocytes remained intact. Background bronchoassociated lymphoid tissue (BALT) and slight thickening of the interalveolar septa were observed in the lungs of all groups, including the control group. In the group with the maximum dose, some animals showed moderate interstitial changes (infiltration by mononuclears and neutrophils), but there were no statistically significant differences from the control ($p>0,05$), which was regarded as an individual variation against the background of a chronic experiment. It was found that the investigated quaternary phosphonium salt in the studied dose range does not have a systemic toxic effect on parenchymal organs. The revealed pulmonary changes are of a background nature and are not associated with a dose-dependent effect, which justifies the prospects for further study of the compound for practical use.*

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Галкина И. В., Егорова С. Н. Биологическая активность четвертичных солей фосфония и перспективы их медицинского применения. Медицинский альманах. — 2009. — № 3(8). — С. 142—145. EDN JTMQEQ.
2. Нафикова А. В. и др. Синтез, структура, биологическая активность фосфониевых солей полученных на основе реакции трис(3-фторфенил)фосфина с акриловой кислотой и ее производными. XXVII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с межд. участием): тезисы докладов, Нижний Новгород, 16—18 апреля 2024 года. — Нижний Новгород: ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский гос. университет им. Н. И. Лобачевского», 2024. — С. 170.

REFERENCES

1. Galkina I. V., Egorova S. N. Biological activity of quaternary phosphonium salts and prospects for their medical use. Medical almanac. — 2009. — № 3(8). — P. 142—145. EDN JTMQEQ.
2. Nafikova A. V. et al. Synthesis, structure, and biological activity of phosphonium salts obtained from the reaction of tris(3-fluorophenyl)phosphine with acrylic acid and its derivatives. XXVII All-Russian Conf. of Young Chemical Scientists (with International participation): Abstracts, Nizhny Novgorod, April 16—18, 2024. Nizhny Novgorod: FSAEI of Higher Education «N. I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University», 2024, p. 170.

3. Galkina I. V. Synthesis, structure and antimicrobial activity of sterically hindered bis-phosphonium derivatives of 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol / I. V. Galkina et al. // *Mendeleev Communications*. — 2023. — Vol. 33, No. 5. — P. 635—637. DOI 10.1016/j.mencom.2023.09.014.
4. Галкина И. В., Бахтияров Д. И., Романов С. Р. и др. Противовоспалительная мазь для лечения ран и способ ее получения: пат. №2834852 C1 Россия. заяв. 20.09.2024: опубл. 14.02.2025.
5. Галкина И. В., Бахтияров Д. И., Романов С. Р. и др. Противовоспалительное средство для лечения диффузного катарального кератита и катарального конъюнктивита в ветеринарии: пат. №2808893 C1 Россия. №2023114264: заяв. 31.05.2023; опубл. 05.12.2023.
6. Давлетшин Р. Р., Седов А. Н., Шулаева М. П. и др. А-Гидроксифосфонаты с алкильными заместителями у атома фосфора, обладающие антимикробной активностью: пат. №2834476 C1 Российская Федерация. заяв. 27.08.2024: опубл. 11.02.2025.
7. Баранова С. Н. и др. Синтез новых четвертичных фосфониевых солей на основе производных тиазолидин-2,4-диона. Материалы и технологии XXI века: Сб. тезисов VIII Всерос. с международным участием школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Казань, 04—05 декабря 2025 года. — Казань: ООО «Редакционно-издательский центр «Школа», 2025. — С. 69.
8. Болдарев А. А. и др. Поиск и разработка способа терапии при послеродовых эндометритах у коров. *Международный вестник ветеринарии*. — 2020. — No 2. — С. 204—209.
9. Galkina I. V., Fan H., Romanov S. R. et al. Bioactive Dioxo-Phosphobetaines derived from the reaction of Dichlorodinitrobenzofuroxane with various phosphines. *Bioorganic Chemistry*. — 2025. — Vol. 163. — P. 108695.
10. Вахитов И. И., Хайруллин Д. Д. Изучение токсичности соли фосфония на белых крысах. *Агропромышленный комплекс: проблемы и перспективы развития: Материалы всерос. научно-практ. конференции, посвященной 75-летию Дальневосточного гос. агр. университета. В 3-х томах, Благовещенск, 16—17 апреля 2025 года.* — Благовещенск: Дальневосточный гос. аграрный университет, 2025. — С. 17—21. DOI 10.22450/978-5-9642-0602-6-17-21.
11. Вахитов И. И. Изучение макроскопической картины внутренних органов белых крыс при применении соли фосфония. *Междисциплинарные подходы в биологии, медицине и науках о Земле: теоретические и прикладные аспекты: Материалы симпозиума XX (LII) Межд. научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Кемерово, 22 апреля 2025 года.* — Кемерово: Кемеровский гос. университет, 2025. — С. 150—153. EDN DECNPI.
12. Вахитов И. И. и др. Изучение хронической токсичности соли фосфония (3-(децилокси)-3-оксопропил трифенилфосфоний хлорида). *Вестник Марийского гос. университета. Серия: Сельскохозяйственные науки. Экономические науки.* — 2025. — Т. 11, №4(44). — С. 328—335.
13. Хайруллин Д. Д., Шакиров Ш. К. Токсикологическая оценка углеводно-витаминно минерального концентрата «лизунец солевит» (лакто элита) на белых крысах. *Международный вестник ветеринарии*. — 2019. — № 1. — С. 72—76. EDN KOVVLZ.
14. Асрутдинова Р. А., Петров М. С. и др. Изучение биохимических показателей крови лабораторных животных на фоне длительного применения соли фосфония. *Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. — 2025. — № 3(55). — С. 514—520. DOI 10.36871/vet.san.hygy.ecol.202503025.
3. Galkina I. V. Synthesis, structure and antimicrobial activity of sterically hindered bis-phosphonium derivatives of 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol / I. V. Galkina et al. // *Mendeleev Communications*. — 2023. — Vol. 33, No. 5. — P. 635—637. DOI 10.1016/j.mencom.2023.09.014.
4. Galkina I. V. et al. Anti-inflammatory ointment for the treatment of wounds and the method of its preparation: patent No. 2834852 C1 Russia application form. 09/20/2024: published on 02/14/2025.
5. Galkina I. V., Bakhtiyarov D. I., Romanov S. R. et al. Anti-inflammatory agent for the treatment of diffuse catarrhal keratitis and catarrhal conjunctivitis in veterinary medicine: patent No. 2808893 C1 Russia. No.2023114264: application. 05/31/2023; published on 12/05/2023.
6. Davletshin R. R., Sedov A. N., Shulaeva M. P. et al.. A-hydroxyphosphonates with alkyl substituents at the phosphorus atom with antimicrobial activity: patent No. 2834476 C1 Russian Federation. application form. 08/27/2024: published on 02/11/2025.
7. Baranova S. N. et al, Synthesis of new quaternary phosphonium salts based on thiazolidine-2,4-dione derivatives. *Materials and Technologies of the XXI century: A collection of Abstracts of the VIII All-Russian Intern. School Conf. of Students, Postgraduates and Young Scientists, Kazan, December 04—05, 2025.* — Kazan: Editorial and Publishing Center «School» LLC, 2025. — p. 69.
8. Boldarev A. A. et al. Search and development of a method of therapy for postpartum endometritis in cows. *Intern. Bulletin of Vet. Medicine*. — 2020. — No. 2. — P. 204—209.
9. Galkina I. V., Fan H., Romanov S. R. et al. Bioactive Dioxo-Phosphobetaines derived from the reaction of Dichlorodinitrobenzofuroxane with various phosphines. *Bioorganic Chemistry*. — 2025. — Vol. 163. — P. 108695.
10. Vakhitov I. I., Khairullin D. D. Study of the toxicity of phosphonium salt in white rats. *Agro-industrial complex: problems and prospects of development: Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 75th anniversary of the Far Eastern State Agrarian University. In 3 volumes, Blagoveshchensk, April 16—17, 2025.* Blagoveshchensk: Far Eastern State Agr. University, 2025. P. 17—21. DOI 10.22450/978-5-9642-0602-6-17-21.
11. Vakhitov I. I. Study of the macroscopic picture of the internal organs of white rats with the use of phosphonium salt. *Interdisciplinary approaches in Biology, medicine, and Earth Sciences: Theoretical and Applied Aspects: Proceedings of the Symposium of the XX (LII) International Sci.Conf. of Students, Postgraduates, and Young Scientists, Kemerovo, April 22, 2025.* Kemerovo: Kemerovo State University, 2025. P. 150—153. EDN DECNPI.
12. Vakhitov I. I. et al. Study of chronic toxicity of phosphonium salt (3-(decyloxy)-3-oxopropyl triphenylphosphonium chloride). *Bulletin of the Mari State University. Series: Agricultural Sciences. Economic sciences.* — 2025. — Vol. 11, No. 4(44). — P. 328—335.
13. Khairullin D. D., Shakirov S. K. Toxicological assessment of the carbohydrate-vitamin-mineral concentrate «lizunets solevit» (lacto elite) on white rats. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. — 2019. — No. 1. — pp. 72—76. EDN KOVVLZ.
14. Asrutdinova R. A., Petrov M. S. et al. Study of biochemical parameters of blood of laboratory animals against the background of prolonged use of phosphonium salt. *Russian Journal Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*. — 2025. — № 3(55). — Pp. 514—520. DOI 10.36871/vet.san.hygy.ecol.202503025.