

24. Xie Y.H. Hydrogen sulfide reduces regional myocardial ischemia injury through protection of mitochondrial function / Y.H.Xie, N.Zhang, L.F. Li [et al] // Molecular Medicine Reports. – 2014 – Vol. 10, № 4. – P.1907-1914.

25. Sivarajah A. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R / A.Sivarajah, M.Collino, M.Yasin [et al] // Shock. – 2009. – Vol. 31. – P. 267–274.

26. Шиманська Т. В. Вплив сірководню на реакції ізольованого серця щурів при навантаженні об'ємом і ішемії-реперфузії / Т.В.Шиманська, Ю.В.Гошовська, О.М.Семеніхіна, В.Ф.Сагач // Фізіологічний журнал. – 2012. – Том 58, № 6. – С. 57-66.

27. Сагач В.Ф. Вплив стимуляції та блокади синтезу ендogenous сірководню на функцію серця в умовах ішемії-реперфузії / В.Ф. Сагач, Т.В. Шиманська, Ю.В. Гошовська // Фізіологічний журнал. – 2013. – Том 59, № 4. – С.8-15.

28. Kwong J.Q. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart / J.Q. Kwong, J.D. Molkentin // Cell Metabolism. – 2015. – Vol. 21, №2. – P.206-14.

29. Семеніхіна О.М. Вплив донора сірководню NaHS на функціональний стан дихального ланцюга мітохондрій серця щурів / О.М. Семеніхіна, Н.А. Струтинська, А.Ю. Будько [і ін.] // Фізіологічний журнал. – 2013. – Том 59, №2. – С.9-17.

30. Gadalla M.M. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter / M.M. Gadalla, S.H.Snyder // Journal Neurochemistry – 2010. –Vol.113, №1. – P. 14-26.

31. Li L. Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air / L.Li, P.K. Moore // Trends Pharmacology Science. – 2008. – Vol. 29. – P.84–90.

32. Tang G. Direct Stimulation of  $K_{ATP}$  Channels by Exogenous and Endogenous Hydrogen Sulfide in Vascular Smooth Muscle Cells / G.Tang, L.Wu, W.Liang [et al] // Molecular Pharmacology – 2005. – Vol. 68, № 6. – P.1757–1764.

33. Siebert N. H<sub>2</sub>S contributes to the hepatic arterial buffer response and mediates vasorelaxation of the hepatic artery via activation of K<sub>ATP</sub> channels / N.Siebert, D.Cantr'e, C.Eipel [et al] // American Journal Physiology Gastrointestinal Liver Physiology – 2008. – Vol. 295. – P.266–273.

34. Zhang Z. Hydrogen sulfide contributes to cardioprotection during ischemia-reperfusion injury by opening K<sub>ATP</sub> channels / Z.Zhang, H.Huang, P.Liu [et al] // Cancer Journal Physiology and Pharmacology – 2007. – Vol. 85. – P.1248–1253.

35. Kubo S. Dual modulation of the tension of isolated gastric artery and gastric mucosal circulation by hydrogen sulfide in rats / S.Kubo, M.Kajiwara, A.Kawabata // Inflammopharmacology. – 2008. – Vol. 15. – P.288–292.

36. Ji Y. Exogenous hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury / Y. Ji, Q.F.Pang, G.Xu [et al] // European Journal Pharmacology. – 2008. – Vol. 587. – P.1–7.

37. Семеніхіна О.М. Механізми впливу сірководню на скоротливу активність гладеньких м'язів щурів / О.М.Семеніхіна, О.В. Базиліук, Ю.П., Коркач [і ін.] // Фізіологічний журнал. – 2011. – Том 57, №4. – С. 3-11.

Надійшла до редколегії 02.11.15

Н. Струтинская, канд. биол. наук

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, Украина

### СЕРОВОДОРОД КАК СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ

Недавно сероводород ( $H_2S$ ) был признан в качестве важной сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе. Кроме того, он модулирует передачу нервного импульса, является тканевым цитопротектором и кислородным сенсором. Эндogenous  $H_2S$  производится с L-цистеина с помощью цистатионин-β-синтазы (CBS), цистатионин-γ-лиазы (CSE) и 3-меркаптопируватсульфотрансферазы (3MST). На сегодня  $H_2S$  признается в качестве третьего газового трансмиттера в дополнение к окиси азота и оксида углерода. В этом обзоре представлены современные представления о физиологической и кардиопротекторной роли endogenous и экзогенного  $H_2S$ , как регуляторного фактора в сердечно-сосудистой системе

Ключевые слова: сероводород, L-цистеин, NaHS, сердце, сосуды.

N. Strutynska, PhD

Bogomoletz Institute of Physiology of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### HYDROGEN SULFIDE AS A SIGNALING MOLECULE IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Recently, hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) has been recognized as an important signaling molecule in the cardiovascular system. In addition, it modulates nerve impulse transmission is cytoprotector and oxygen sensor. Endogenous  $H_2S$  is produced from L-cysteine by cystathionine β-synthase (CBS), cystathionine γ-lyase (CSE), and 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST). Today  $H_2S$  is recognized as the third gasotransmitter in addition to nitric oxide and carbon monoxide. This review presents the current understanding of the physiological and cardioprotective role of endogenous and exogenous  $H_2S$ , as a regulatory factor in the cardiovascular system.

Key words: hydrogen sulfide, L-cysteine, NaHS, heart, vessels.

УДК: 577.353.9

Д. Ноздренко, канд. біол. наук, Л. Корчинська, канд. біол. наук, М. Мірошніченко, д-р біол. наук, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

### ВПЛИВ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ ІНСЕКТИЦИДІВ: ПІРИМІФОСМЕТИЛУ, ДІАЗИНОНУ ТА ХЛОРПІРИФОСУ НА ДИНАМІЧНІ ПАРАМЕТРИ СКОРОЧЕННЯ М. TIBIALIS ANTERIOR

Вивчено вплив фосфорорганічних інсектицидів, зокрема піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу на динаміку скорочення пучків волокон скелетного м'язу *m. tibialis anterior* жаби *Rana temporaria*. Визначали силу скорочення та зміну довжини м'язових волокон. Показано нерівномірний вплив діазинону на силу відповідь та вкорочення м'язових волокон. Встановлено, що піриміфосметил має більш виражений пригнічуючий ефект на скоротливу активність скелетних м'язів порівняно з діазиноном та хлорпірифосом. На відміну від однакового рівня зниження досліджуваних динамічних параметрів під дією піриміфосметилу, величина зміни довжини м'язових волокон під впливом діазинону у відсотках є більшою, ніж величина змін сили відповіді, в той час як при дії хлорпірифосу зміна сили м'язового скорочення у відсотках є більш вираженою порівняно зі зміною довжини.

Ключові слова: піриміфосметил, діазинон, хлорпірифос, м'язове скорочення, сила, довжина.

**Вступ.** До постійно діючих факторів екологічного забруднення відносяться пестициди. Насичення довкілля потенційно-небезпечними токсичними речовинами призводить до зростання числа патологій, які зумовлені їх впливом [1,2]. Фосфорорганічні сполуки, завдяки своїй високій ефективності в боротьбі з різними видами комах та порівняно низькій стійкості, складають

вагому частину пестицидів (більш ніж 40%), які застосовуються у сучасній аграрній промисловості [3].

Встановлено, що під дією фосфорорганічних інсектицидів (ФОІ) відбувається порушення функціонального стану скелетних м'язів. При отруєнні органофосфатами у людини може спостерігатися слабкість, тремтіння, фасцикуляція та, навіть, параліч скелетних м'язів [4-6]. Здебільшого, такі порушення скоротливої активності

розглядаються як вторинні наслідки інактивації ацетилхолінестерази [7-9]. Пригнічення активності даного ферменту призводить до накопичення ацетилхоліну в нервово-м'язових з'єднаннях, що зумовлює комбіновану дисфункцію пресинаптичної та постсинаптичної нервово-м'язової передачі [10]. Проте, показано, що при помірній та тривалій дії інсектицидів в низьких концентраціях, інгібування ацетилхолінестерази не є ключовим механізмом порушення функціональної активності скелетних м'язів [11]. Встановлено, що при довготривалій м'язовій слабкості холінергічні симптоми часто не спостерігаються [12]. Виявлено, що токсичність фосфорорганічних інсектицидів може відрізнятись навіть при їх дії в концентраціях, за яких відбувається рівноцінне пригнічення активності ацетилхолінестерази [13].

Крім того, останнім часом, отримані експериментальні дані, які передбачають залучення інших молекулярних механізмів токсичності фосфорорганічних інсектицидів [14,15]. Оскільки, дані сполуки за своєю природою є жиророзчинними, вони легко проникають в клітину і мають здатність безпосередньо впливати на внутрішньоклітинні процеси. Встановлено, що слабкість м'язів при гострому отруєнні може обумовлюватись порушенням кальцієвого гомеостазу [16], NO-опосередкованим пригніченням активності мітохондріальної АТФ-синтази [17], оксидативними пошкодженнями мембрани міофібрил шляхом надмірного вивільнення вільних радикалів, особливо активних форм кисню та азоту [18] та зміною її ліпідного складу. Таким чином, досі не існує однозначних поглядів на патофізіологічні зміни, що зумовлюють порушення функціонування м'язів під дією фосфорорганічних інсектицидів. Встановлення рівноважного стаціонарного стану скорочення під дією різних речовин може варіювати не тільки в досить широких межах залежно від концентрації реагентів але й залежно від тривалості експерименту [19]. Цей факт ускладнює не лише можливість адекватно інтерпретувати отримані дослідником результати, але й може призвести до суттєвих помилок при плануванні досліджень. На сьогодні, залишається не зрозумілим чи відбувається зміна функціонального стану скелетних м'язів незалежно від холінергічних ефектів дії органофосфатів.

Метою роботи було встановити та порівняти вплив піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу, як найпоширеніших в Україні ФОІ на динаміку м'язового скорочення, викликаного стимуляцією електричними імпульсами.

#### Матеріали та методи досліджень

Одними з найбільш комерційно-розповсюджених ФОІ є фосфортиоати. Нами було обрано для дослідження такі фосфортиоати як піриміфосметил, діазинон та хлорпірифос, оскільки вони дозволені для використання та активно застосовуються в сільському господарстві України.

Досліди проводили на пучках волокон м'язу *m.tibialis anterior*, виділених з задньої кінцівки жаби *Rana temporaria*. Тварин забивали методом декапітації. У забитої тварини ампутували задні кінцівки, які поміщали в розчин Рінгера наступного складу: 115,5 ммоль/л NaCl, 2 ммоль/л KCl, 1,8 ммоль/л CaCl<sub>2</sub> та 2 ммоль/л Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> + NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7.0). М'яз *m. tibialis anterior* та пучки волокон з фрагментами сполучної тканини на кінцях виділяли механічним шляхом за допомогою наборів офтальмологічних інструментів. На виділені препарати накладали лігатури, після чого об'єкт розміщували в дослідницькій камері. Препарат протягом 60 хвилин адаптували в постійно циркулюючому фізіо-

логічному розчині. У експериментах використовували розчини піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу у діапазоні концентрацій 10<sup>-7</sup>-10<sup>-5</sup> моль/л. Фосфорорганічні інсектициди розчиняли у фізіологічному розчині Рінгера. Експерименти проводили в ізотонічному режимі при постійному контролі динамічних параметрів скорочення. В процесі проведення експерименту фіксували силу скорочення, зміну довжини, температуру омиваючого розчину та параметри стимулюючого сигналу. Досліди проводили при постійно-циркулюючому розчині Рінгера з періодом релаксації 3 хвилини. Підтримання температури здійснювали за допомогою термостатичного пристрою.

Для реєстрації сили скорочення пучків волокон скелетного м'язу використовували тензометричну установку [21]. Даний пристрій являє собою комплекс, що складався з камери з системою датчиків, в якій розміщувався досліджуваний препарат, системи насосів та дозаторів, датчиків сили, генератора синхронних імпульсів, системи термоконтролю, осцилографів, комплексу АЦП-ЦАП. Стимуляцію здійснювали електричними імпульсами прямокутної форми тривалістю 2 мс, які отримували за допомогою генератора імпульсів, керованим ЦАП, через платинові електроди. Тривалість стимуляційного сигналу становила 3 с. Електроди нерухомо фіксували безпосередньо в дослідницькій камері, паралельно один до одного. Характеристики стимулюючого сигналу задавали програмно і передавали з комплексу АЦП-ЦАП на генератор. Модульовані криві, представлені в роботі, будували з врахуванням сигналів входу – виходу перетворювача. Паралельний візуальний контроль за динамікою м'язового скорочення здійснювали за допомогою катодного осцилографа.

**Результати та обговорення.** Порівняння впливу досліджуваних інсектицидів на динамічні параметри скорочення проводили на рівні максимального прояву їх пригнічуючої дії. Отримані експериментальні дані показали, що концентраційний діапазон впливу піриміфосметилу значно відрізняється від інших досліджуваних інсектицидів. Достовірне пригнічення сили та довжини скорочення скелетних м'язів відбувається при дії піриміфосметилу починаючи з концентрації 10<sup>-7</sup> моль/л. В той час як, під впливом діазинону та хлорпірифосу у межах концентраційного діапазону 10<sup>-7</sup> – 7,5·10<sup>-7</sup> моль/л достовірні зміни скоротливої активності пучків м'язових волокон не реєструвалися. На відміну від піриміфосметилу, зниження динамічних параметрів скорочення при дії діазинону та хлорпірифосу відбувалося починаючи з концентрації 10<sup>-6</sup> моль/л.

Слід зазначити, що при дії діазинону та хлорпірифосу у концентрації 10<sup>-6</sup> моль/л достовірна різниця між рівнем зниження силової продуктивності не спостерігалася (80,7±2,4% та 82,8±1,9% відповідно). В той час як, під впливом зазначеної концентрації піриміфосметилу відбувалося виражене пригнічення даного динамічного параметру (26,7±2,3% від контролю), що майже в 3 рази перевищувало відповідні значення отримані при дії інших досліджуваних інсектицидів (рис.1).

У випадку концентрації 2,5·10<sup>-6</sup> моль/л зниження сили скорочення при дії піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу відбувалось відповідно до 23,4±2,3%, 63,3±1,9% та 39,0±1,8%. Тобто, при збільшенні концентрації інсектицидів до 2,5·10<sup>-6</sup> моль/л рівень пригнічення силової продуктивності скелетного м'язу (СМ) під дією піриміфосметилу переважав приблизно у 2,7 та 1,7 разів відповідні значення, отримані при дії діазинону та хлорпірифосу.

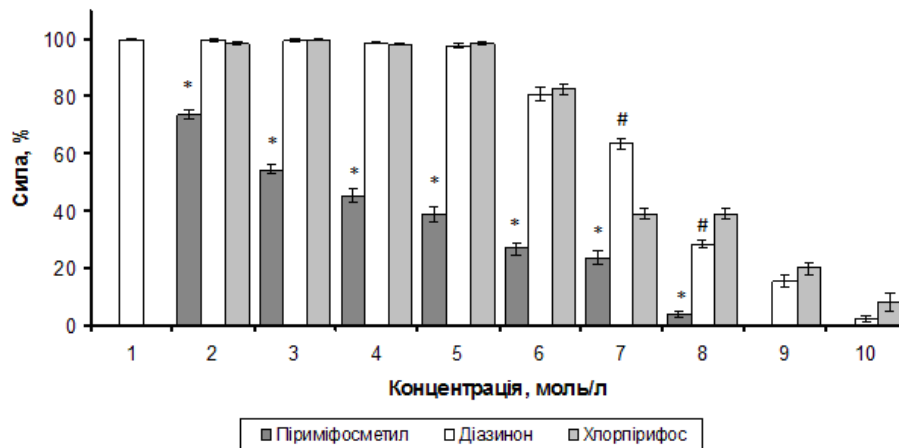


Рис. 1. Зміна сили скорочення скелетного м'язу жаби при дії піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу. 1 – контроль; 2-10 – концентрації інсектицидів  $10^{-7}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $5 \cdot 10^{-7}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $5 \cdot 10^{-6}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  моль/л ( $n=10$ ;  $M \pm m$ ); \* – відмінність дії піриміфосметилу від дії діазинону та хлорпірифосу достовірна,  $p < 0,05$ ; # – відмінність дії піриміфосметилу та діазинону від дії хлорпірифосу достовірна,  $p < 0,05$

Слід зазначити, що за даних умов реєструвалися відмінності дії діазинону та хлорпірифосу на скоротливу активність СМ, з більш вираженим інгібіторним ефектом останнього. Оскільки, при підвищенні концентрації хлорпірифосу до  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л відбулося різке зниження силової продуктивності СМ у більш ніж 2 рази порівняно з попередньою концентрацією, при відносно незначному пригніченні даного динамічного параметру у 1,3 рази у випадку діазинону.

Повне пригнічення здатності м'язу генерувати силу у відповідь на прикладений стимуляційний сигнал відбувалося при дії піриміфосметилу у концентрації  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л. При дії даної концентрації діазинону рівень силової продуктивності СМ знизився до  $28,4 \pm 1,4\%$  від контролю, що переважає більш ніж у 2 рази значення, отримані при дії попередньої концентрації даного інсектициду. На відміну від діазинону та піриміфосметилу, з підвищенням концентрації хлорпірифосу до  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л жодних змін рівня сили порівняно з концентрацією  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л не відбувалося.

При проведенні аналізу експериментальних даних, достовірних відмінностей між пригнічуючою дією діазинону та хлорпірифосу у концентрації  $7,5 \cdot 10^{-6}$  та  $10^{-5}$  моль/л не виявлялося. При дії даних інсектицидів у концентрації  $10^{-5}$  моль/л відбувалося майже повне пригнічення скоротливої активності пучків волокон СМ.

Відмінності дії піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу окрім силової продуктивності спостерігалися також на рівні зміни довжини при скороченні (рис.2).

При відносно лінійному зниженні зміни довжини скорочення СМ під впливом піриміфосметилу в межах концентраційного діапазону  $10^{-7}$ - $7,5 \cdot 10^{-7}$  моль/л, зміна даного динамічного параметру в результаті дії зазначених концентрацій діазинону та хлорпірифосу не спостерігалася. Як і у випадку силової продуктивності, зміна довжини скорочення м'язів під дією діазинону та хлорпірифосу відбувалася починаючи з концентрації  $10^{-6}$  моль/л. Проте на відміну від майже однакового рівня пригнічення сили скорочення під впливом зазначеної концентрації обох інсектицидів (рис. 1), виявлялися відмінності їх дії на зміну довжини скорочення. За даних умов проведення дослідів, рівень пригнічення зміни до-

вжини скорочення під дією діазинону у 1,3 разів переважав відповідні значення отримані у випадку хлорпірифосу. В той час, як при дії піриміфосметилу у концентрації  $10^{-6}$  моль/л довжина м'язів при скороченні зменшувалась до  $22,3 \pm 2,1\%$  від контролю, що у 2,9 та 3,8 разів переважає відповідні показники отримані в результаті впливу діазинону та хлорпірифосу, (рис. 2)

При збільшенні концентрації піриміфосметилу до  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л рівень зміни довжини м'язу при скороченні достовірно не відрізнявся від попередньої концентрації. На відміну від піриміфосметилу та діазинону, підвищення концентрації хлорпірифосу до  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л зумовлювало різке зменшення рівня зміни довжини у 2 рази порівняно з попередньою концентрацією. Причому подальше збільшення концентрації хлорпірифосу до  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л не викликало достовірного пригнічення зміни довжини м'язу. Під впливом даної концентрації діазинону навпаки спостерігалася посилення пригнічуючої дії інсектициду на зміну даного динамічного параметру у 1,3 разів порівняно з попередньою концентрацією. В результаті дії піриміфосметилу у концентрації  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л довжина м'язу у процесі скорочення не змінювалася взагалі, тобто спостерігалася повне пригнічення скоротливої активності.

Ефект дії хлорпірифосу у концентрації  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л на зміну довжини м'язу у процесі скорочення був менш вираженим порівняно з діазиноном. Рівень пригнічення даного динамічного параметру під дією діазинону майже у 1,8 разів переважав відповідні значення, отримані у випадку хлорпірифосу. При збільшенні концентрації досліджуваних інсектицидів до  $10^{-5}$  моль/л відбувалося повне пригнічення скоротливої активності м'язових волокон, тобто зміна довжини при скороченні не спостерігалася взагалі. Таким чином, отримані експериментальні дані показали відмінності рівнів пригнічення динамічних параметрів скорочення під дією піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу залежно від їх концентрацій. Встановлено, що концентрація діазинону та хлорпірифосу, яка зумовлює повне пригнічення скоротливої активності СМ, є у 5 разів вищою ніж відповідна концентрація піриміфосметилу.

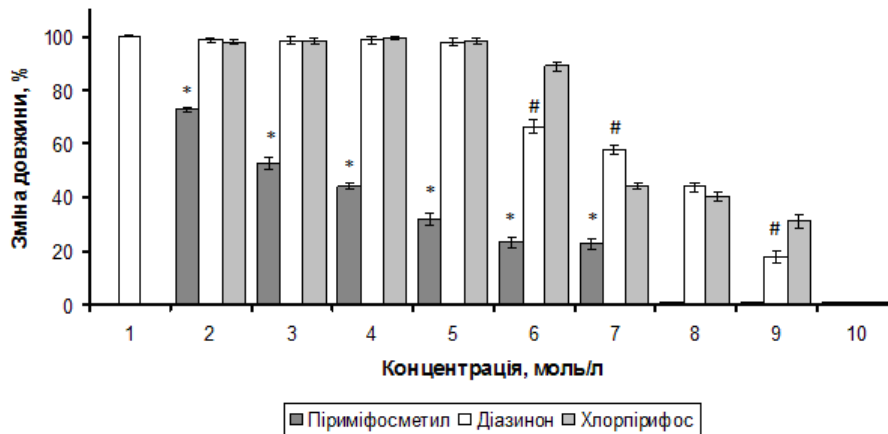


Рис. 2. Зміна довжини скорочення скелетного м'язу жаби при дії піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу. 1 – контроль; 2-10 – концентрації інсектицидів  $10^{-7}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $5 \cdot 10^{-7}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $5 \cdot 10^{-6}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  моль/л ( $n=10$ ;  $M \pm m$ ); \* – відмінність дії піриміфосметилу від дії діазинону та хлорпірифосу достовірна,  $p < 0,05$ ; # – відмінність дії піриміфосметилу та діазинону від дії хлорпірифосу достовірна,  $p < 0,05$

Слід зазначити, що в результаті дії діазинону спостерігається більш виражене зменшення зміни довжини порівняно з силою скорочення, в той час як під впливом хлорпірифосу навпаки переважає рівень пригнічення силової продуктивності м'язових волокон. На відміну від діазинону та хлорпірифосу, піриміфосметил зумовлює майже рівноцінне пригнічення обох динамічних параметрів.

Значні відмінності дії досліджуваних фосфортоаітів спостерігалися також у часі встановлення макси-

мального рівня пригнічення динамічних параметрів скорочення.

У випадку піриміфосметилу значних відмінностей між часом встановлення максимального рівня пригнічення силової продуктивності та зміни довжини м'язових волокон не виявлялося в межах усього досліджуваного концентраційного діапазону (рис.3). Загалом при дії піриміфосметилу час, після досягнення якого подальшої зміни динамічних параметрів скорочення не відбувалося, зменшувався зі збільшенням концентрації інсектициду.

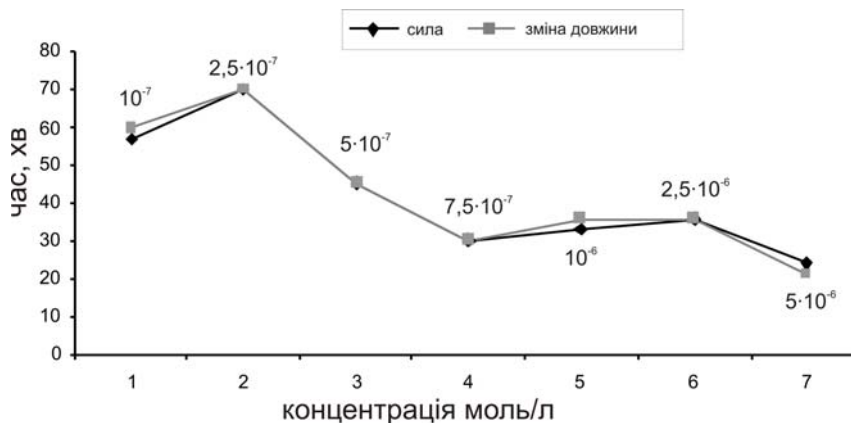


Рис. 3. Час встановлення максимального рівня пригнічення динамічних параметрів скорочення скелетних м'язів залежно від концентрації піриміфосметилу 1-7 – концентрації піриміфосметилу  $10^{-7}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $5 \cdot 10^{-7}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л відповідно

Проте у випадку дії піриміфосметилу у концентрації  $2,5 \cdot 10^{-7}$  моль/л встановлення стаціонарного стану скорочення відбувалося приблизно на 10 хв. пізніше ніж під впливом даного інсектициду у концентрації  $10^{-7}$  моль/л. При дії піриміфосметилу у концентраціях  $7,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л час досягнення максимального рівня пригнічення динамічних параметрів скорочення майже не змінювався. Найменша тривалість дії піриміфосметилу, за якої встановлювався максимальний рівень пригнічення скоротливої

активності СМ спостерігалася у випадку концентрації інсектициду  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л.

Подібно до піриміфосметилу, при дії діазинону загалом відбувалося зменшення тривалості дії інсектициду, яка необхідна для встановлення максимального рівня пригнічення динамічних параметрів скорочення волокон СМ, зі збільшенням його концентрації (рис. 4). Проте, при дії діазинону у концентрації  $10^{-6}$  моль/л максимальний рівень пригнічення динамічних параметрів скорочення встановлювався значно швидше ніж у випадку його дії у концентрації  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л.

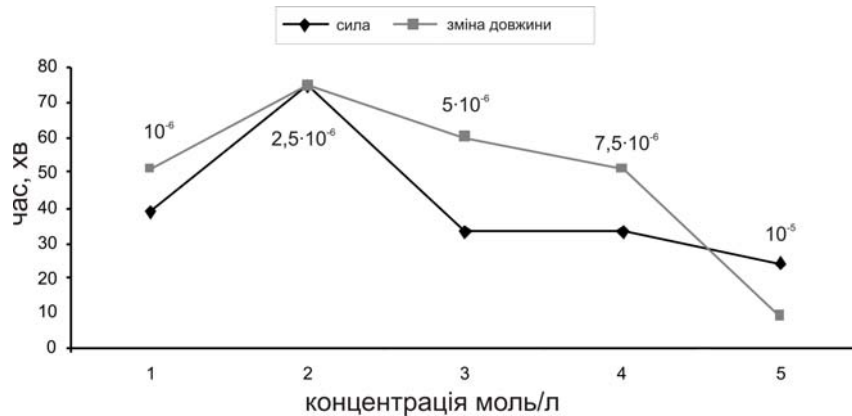


Рис. 4. Час встановлення максимального рівня пригнічення динамічних параметрів скорочення скелетних м'язів залежно від концентрації діазинону  
1-5 – концентрації діазинону  $10^{-6}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $5 \cdot 10^{-6}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  моль/л відповідно

На відміну від піриміфосметилу, у випадку діазинону, окрім концентрації  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л, спостерігалися значні відмінності між тривалістю дії інсектициду, яка необхідна для встановлення максимального рівня пригнічення силової продуктивності та зміни довжини м'язових волокон при скороченні.

В межах досліджуваного концентраційного діапазону, за виключенням концентрацій  $2,5 \cdot 10^{-6}$  та  $10^{-5}$  моль/л, встановлення максимального рівня пригнічення силової продуктивності відбувалося при меншій тривалості дії діазинону порівняно зі зміною довжини. Лише під впли-

вом діазинону у концентрації  $10^{-5}$  моль/л максимальний рівень пригнічення зміни довжини встановлювався при меншій тривалості дії інсектициду порівняно з силою скорочення, така відмінність може бути обумовлена повним пригнічення скоротливої активності м'язових волокон за даних умов.

На відміну від піриміфосметилу та діазинону, при дії хлорпірифосу час встановлення максимального рівня пригнічення скоротливої активності СМ збільшувався з підвищенням концентрації (рис. 5.)

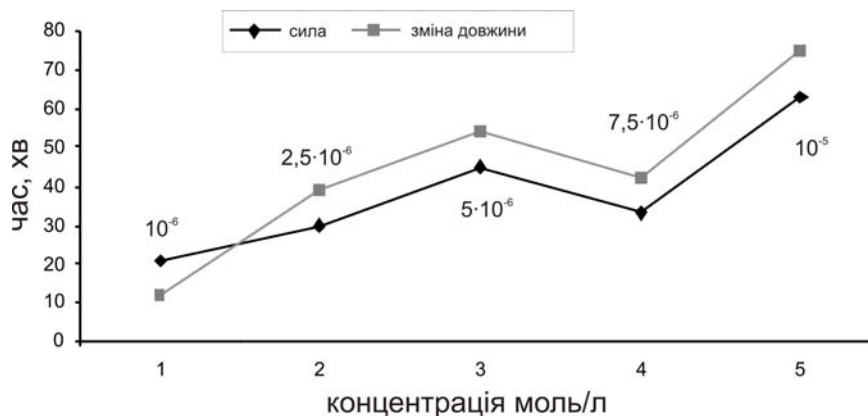


Рис. 5. Час встановлення максимального рівня пригнічення динамічних параметрів скорочення скелетних м'язів залежно від концентрації хлорпірифосу  
1-5 – концентрації хлорпірифосу  $10^{-6}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $5 \cdot 10^{-6}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  моль/л відповідно

Слід зазначити, що в межах досліджуваного концентраційного діапазону, окрім концентрації  $10^{-6}$  моль/л, тривалість дії хлорпірифосу, яка необхідна для встановлення максимального рівня пригнічення сили є меншою порівняно зі зміною довжини м'язових волокон при скороченні.

Таким чином, результати досліджень показали, що дія піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу відрізняється за часом встановлення максимального рівня пригнічення динамічних параметрів скорочення СМ залежно від концентрації інсектицидів.

Окрім концентраційного діапазону та часу встановлення максимального рівня пригнічення динамічних параметрів скорочення, вплив інсектицидів відрізняється також за характером реалізації силової відповіді на прикладений стимуляційний сигнал. Так при дії діazi-

нону у концентраціях  $5 \cdot 10^{-6}$ ,  $7,5 \cdot 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  моль/л та хлорпірифосу у концентрації  $2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/л спостерігалася неспроможність м'яза утримувати силу на певному досягнутому рівні, тобто генерація сили відбувалася нелінійно на дотетанічних та тетанічних ділянках скоротливого акту. На відміну від діазинону та хлорпірифосу, при дії піриміфосметилу сила м'язом розвивалася лінійно протягом всієї тривалості стимуляційного сигналу. Слід відмітити, що отримані зміни скоротливої активності в результаті дії всіх досліджуваних нами інсектицидів не відновлювалися в результаті відмивання м'язових препаратів розчином Рінгера, тобто припинення їх дії не призводить до відновлення початкового функціонального стану СМ.

Таким чином показано, що зміна динаміки скорочення скелетних м'язів під дією різних фосфортоатів хара-

ктеризується певними відмінностями, що свідчить про недоцільність надання оцінки впливу даних речовин як загальному класу.

#### Список використаних джерел

1. Tashev T.S. Stomach and duodenal lesions in patients with acute organophosphorus pesticide poisonings. / Tashev T.S., Markov D. // *Vutr. Boles.* – 1991. – Vol.30, №2. – P. 61-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. Webster L.R. Organophosphate-based pesticides and genetic damage implicated in bladder cancer. / Webster L.R., McKenzie G.H., Moriarty H.T. // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2002. – Vol.133, №2. – P.112-117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
3. Kwong K. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. / Kwong K. // *Ther Drug Monit.* – 2002. – Vol.24. – P.144 – 149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
4. Gupta R.C. Toxicology of organophosphate and carbamate compounds. / Gupta R.C. // Academic Press, – 2006. – P.763-780. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
5. Thiermann H. Monitoring of neuromuscular transmission in organophosphate pesticide-poisoned patients. / Thiermann H., Zilkerb T., Eyer F., [et al.]. // *Toxicology Letters.* – 2009. – Vol. 191, № 2-3. – P. 297-304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
6. Bohuts'ka K.I. The use of aluminum and its compounds for the biomedical purposes. / Bohuts'ka K.I., Pryluts'kyi Iu.I., Nozdrenko D.M. // *Fiziol Zh.* – 2014. – 60(1) P.91-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
7. Thiermann H. Effects of oximes on muscle force and acetylcholinesterase activity in isolated mouse hemidiaphragms exposed to paraoxon. / Thiermann H., Eyer P., Worek F.[et al.]. // *Toxicology.* – 2005. – Vol.214, №3. – P.190-197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
8. Yang C.C. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. / Yang C.C., Deng J.F. // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2007. – V.70, № 11. P. 467–472. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
9. Miranda J. Muscular strength and vibration thresholds during two years after acute poisoning with organophosphate insecticides. / Miranda J., McConnell R., Wesseling C. [et al.]. // *Occup. Environ. Med.* – 2004. – V.61, №1. – P. 4-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
10. De Bleecker J. Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. / De Bleecker J., Willem J., Van Den Neucker K.,[et al.] // *J Toxicol-Clin Toxicol.* – 1992. – V.30. – P. 333–345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

11. Casida J.E. Organophosphate toxicology: safety aspects of nonacetylcholinesterase secondary targets. / Casida J.E., Quistad G.B. // *Chem. Res. Toxicol.* – 2004. – Vol.17. P. 983–998. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

12. Venkatesh S. ATP synthase inhibition and nitric oxide are involved in muscle weakness that occurs in acute exposure of rats to monocrotophos. / Venkatesh S., Ramachandran A., Zachariah A. // *Toxicol Mech Methods.* – 2009. – Vol.19, №3. P. 239–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

13. McDaniel K. L. Differential profiles of cholinesterase inhibition and neurobehavioral effects in rats exposed to fenamiphos or profenofos. / McDaniel K. L., Moser V. C. // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2004. – Vol.26. – P. 407-415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

14. Chan J.Y. Cholinergic-receptor-independent dysfunction of mitochondrial respiratory chain enzymes, reduced mitochondrial transmembrane potential and ATP depletion underlie necrotic cell death induced by the organophosphate poison mevinphos. / Chan J.Y., Chan S.H., Dai K.Y. [et al.]. // *Neuropharmacology.* – 2006. – Vol.51, №7-8. – P.1109-1119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

15. Rush T. Mechanisms of chlorpyrifos and diazinon induced neurotoxicity in cortical culture. / Rush T., Liu X.Q., Hjelmhaug J., Lobner D. // *Neuroscience.* – 2010. – Vol.166, №3. – P. 899-906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

16. Yang D. Biochemical changes in primary culture of skeletal muscle cells following dimethoate exposure. / Yang D., Lu X., Zhang W., He F. // *Toxicology.* – 2002. – V.174. – P.79-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

17. Raghupathya V. Monocrotophos toxicity and bioenergetics of muscle weakness in the rat. / Raghupathya V., Poornimab S., Sivagurub J. [et al.]. // *Toxicology.* – 2010. – Vol. 277, № 1-3. – P. 6-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

18. Banerjee B. D. Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free radical scavengers. / Banerjee B. D., Seth V., Bhattacharya A., Pasha S. T., Chakraborty A. K. // *Toxicol. Lett.* – 1999. – Vol.107. – P. 33-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

19. Nozdrenko, D.N. About molecular mechanisms of fiber muscle contraction at transition to new equilibrium state: Analysis of experimental data using three-component electrical stimulating signal. / Nozdrenko, D.N., Bogutska, K.I. // *Biopolymers and Cell. Volume 21.* – 2005. – P. 285-286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Надійшла до редколегії 18.11.15

Д. Ноздренко, канд. биол. наук, Л. Корчинская, канд. биол. наук, М. Мирошниченко, д-р биол. наук  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

### ВЛИЯНИЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ИНСЕКТИЦИДОВ: ПИРИМИФОСМЕТИЛА, ДИАЗИНОНА И ХЛОРПИРИФОСА НА ДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СОКРАЩЕНИЯ M. TIBIALIS ANTERIOR

*В работе изложены результаты влияния фосфорорганических инсектицидов, в частности пиримифосметила, диазинона и хлорпирифоса на динамику сокращения пучков волокон скелетной мышцы m. tibialis anterior лягушки Rana temporaria. При проведении эксперимента фиксировали силу сокращения и изменение длины мышечных волокон. Показано неравномерное влияние диазинона на силовой ответ и изменение длины волокон. Установлено, что пиримифосметил имеет более выраженный подавляющий эффект на сократительную активность скелетных мышц, в сравнении с диазином и хлорпирифосом. В отличие от одинакового уровня снижения исследуемых динамических параметров под действием пиримифосметила, изменения длины мышечных волокон под воздействием диазинона являются более значимыми, чем величина изменений силового ответа, в то время как при действии хлорпирифоса изменение силы мышечного сокращения является более выраженной в сравнении с изменением длины.*

*Ключевые слова:* пиримифосметил, диазинон, хлорпирифос, мышечное сокращение, сила, длина.

D. Nozdrenko, PhD., L. Korchinska, PhD., M. Miroshnychenko, DSc.  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

### EFFECT OF ORGANOPHOSPHORUS INSECTICIDES: PIRIMIPHOSMETHYL, DIAZINON AND CHLORPYRIFOS, ON DYNAMIC CHARACTERISTICS OF THE FROG MUSCLE M. TIBIALIS ANTERIOR FIBER CONTRACTION

*The investigation of the influence of organophosphorus insecticides such as pirimiphosmethyl, diazinon and chlorpyrifos on the contraction dynamics of skeletal m. tibialis fibers of frog Rana Temporaria is described at this work. Experiments were performed using the methods of strain-gauge tension measurement. In the experiments contraction strengths and length changes were obtained. Nonlinear influence of diazinon on muscle force and shortening was shown. It was elucidated that pirimiphosmethyl has stronger inhibitory effect on the contraction activity of skeletal muscle than diazinon and chlorpyrifos. As opposed to the similar level of both dynamic parameters decrease under influence of pirimiphosmethyl, the magnitude of muscle length change is higher than magnitude of change of muscle strength under influence of diazinon whereas inhibitory effect of chlorpyrifos on force response is more potent than on muscle length change during contraction.*

*Key words:* pirimiphosmethyl, diazinon and chlorpyrifos, muscle contraction, muscle force.