

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Кучерявченко М.А., Зайцева О.В., Жуков В.И., Книгавко В. Г.
УДК 614.777:543.39:547.42

СОСТОЯНИЕ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ ЛАПРОКСИДОВ*

Кучерявченко М.А., Зайцева О.В., Жуков В.И., Книгавко В. Г.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Проведено дослідження тривалого впливу (1,5 місяця) нової групи синтезованих лапроксидів Л-303 і Л-500 у дозах 1/10, 1/100, 1/1000 LD50 на стан обміну макроергічних сполук та їх метаболітів у печінці білих щурів за такими показниками: вміст аденозинтрифосфату (АТФ), аденозиндифосфату (АДФ), аденозинмонофосфату (АМФ), циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), неорганічного фосфату, креатинфосфату, суми аденінових нуклеотидів, а також активність Ca^{2+} - та Mg^{2+} -залежної АТФ-ази. Встановлено, що в умовах довгострокової дії субтоксичних доз лапроксидів Л-303 і Л-500 в організмі білих щурів спостерігається інгібіція біоенергетичних процесів, перевага катаболізму над відновлювальними синтезами. Дані ксенобіотики у дозах 1/10 і 1/100 LD50 мають властивість знижувати у печінці вміст АТФ, АДФ, цГМФ, аденінових нуклеотидів, креатинфосфату, величину енергетичного потенціалу клітини, суттєво послаблювали активність Mg^{2+} -АТФ-ази, Ca^{2+} -АТФ-ази. Негативний вплив лапроксидів Л-303 і Л-500 на обмін макроергічних сполук у печінці проявився у збільшенні рівнів АМФ, цАМФ, неорганічного фосфату у порівнянні з контролем. При дії лапроксидів у дозі 1/1000 LD50 не встановлено статистично значущих відмінностей між отриманими результатами у дослідних групах і контролем. Порушення балансу в показниках біоенергетичного обміну в організмі білих щурів підтверджують наявність гепатотоксичної дії лапроксидів у субтоксичних дозах, що призводить до подальших метаболічних порушень.

Ключові слова: лапроксиди, макроергічні сполуки, білі щури, підгострий токсикологічний експеримент.

Введение

Развитие химической промышленности сопровождается увеличением производства химических веществ, к которым человек эволюционно не адаптирован. Накопление ксенобіотиков в объектах окружающей среды и их губительное действие на флору и фауну часто формирует экологически обусловленные заболевания и патологические состояния [1,3]. Многочисленным химическим соединениям присущи не только прямое токсическое действие, но и способность влиять на развитие отдаленных последствий: канцерогенез, мутагенез, тератогенное действие, атерогенез, иммунологическая недостаточность, ускорение старения организма и пр. [2,6]. На сегодняшний день одним из самых мощных источников загрязнения биосферы являются предприятия химии органического синтеза. Это в полной мере относится и к химическим комбинатам по выпуску «Лапроксидов», объемы производства которых постоянно увеличиваются. Данные химические соединения широко используются для получения эпоксидных смол, лаков, эмалей, красок и др. и нашли применение во многих отраслях народного хозяйства – строительстве, ма-

шиностроении, электрохимии, нефтедобыче, сельском хозяйстве.

Вместе с тем, отсутствие комплексной характеристики потенциальной опасности этих соединений для здоровья населения и состояния окружающей среды диктует необходимость глубокого изучения механизмов биологического действия лапроксидов и разработки способов коррекции метаболических нарушений, возникающих под влиянием малых субтоксических доз данных ксенобіотиков.

Целью работы явилось изучение длительного воздействия субтоксических доз новой группы лапроксидов на состояние биоэнергетического обмена в условиях токсикологического эксперимента.

Материалы и методы исследования

В работе была использована новая группа лапроксидов с регламентированными физико-химическими свойствами, относящаяся к классу простых полиэфиров: олигоэфирмоноэпоксид молекулярной массы 500 (Л-500) и триглицидиловый эфир полиоксипропилен триола молекулярной массы 303 (Л-303). По результатам параметров острого опыта данные вещества являются малотоксичными и сла-

* Цитування при атестації кадрів: Кучерявченко М.А., Зайцева О.В., Жуков В.И., Книгавко В. Г. Состояние биоэнергетического обмена в организме белых крыс в условиях длительного воздействия субтоксических доз лапроксидов // Проблемы экологии и медицины. – 2014. – Т. 18, № 1-2. – С. 44 –46

бокумулятивными, не обладающими видовой и половой чувствительностью. Среднесмертельные дозы (LD50) Л-303 и Л-500 для белых крыс установлены на уровнях 5,75 г/кг и 26,7 г/кг массы животного, а коэффициенты кумуляции (Кк) составляли 7,61 и 9,28. Программа исследования предусматривала проведение длительного подострого токсикологического эксперимента на половозрелых белых крысах линии Вистар массой 0,19-0,20 кг. В соответствии с условиями опыта, животным на протяжении 1,5 месяца ежедневно утром до кормления с помощью металлического зонда перорально вводились водные растворы лапроксидов в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 LD50 (6 групп по n=10 животных). Контрольная группа (n=10 животных) получала соответствующие объемы питьевой воды. В эксперименте строго выполнялись требования биоэтики и принципы «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для научных и других целей» (Страсбург, 1986г.) [9]. По завершению подострого опыта исследовалось состояние обмена макроэргических соединений и их метаболитов в печени, при этом определялось содержание аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ), аденозинмонофосфата (АМФ), циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), неорга-

нического фосфата, креатинфосфата, суммы адениновых нуклеотидов, а также активность Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы. Определение Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы в гепатоцитах осуществлялось общепринятым биохимическим методом [4]. Содержание АТФ в тканях печени определялось по методу E. Beutler [8], АДФ - по D. Jaworek [10], креатининфосфата - по Е.Д. Сонин [5], неорганического фосфата – по методу, описанному Н.П. Мешковой и С.Е. Северным [4]. Величину энергетического потенциала (ЭП) вычисляли по формуле D.E. Atrinson [7]. Содержание цАМФ и цГМФ в печени определяли по Ch. W. Parker [11]. Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты и их обсуждение

Изучение влияния субтоксических доз 1/10 и 1/100 LD50 лапроксидов Л-303 и Л-500 в условиях длительного подострого опыта выявило снижение содержания в печени АТФ, АДФ, цГМФ, суммы адениновых нуклеотидов, креатининфосфата, энергетического потенциала клетки и активности Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы на фоне повышения уровней АМФ, неорганического фосфата и цАМФ (табл.), по сравнению с результатами контрольной группы.

Таблица
Влияние субтоксических доз лапроксидов Л-303 и Л-500 на показатели биоэнергетического обмена в организме белых крыс в подостром опыте

Показатели	Группа наблюдения, доза LD50, Мгм				
	Марка лапроксида	Контроль (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
АТФ (мкмоль/г печени)	Л-303	2,24±0,12	0,53±0,04*	0,71±0,09*	2,27±0,16
	Л-500	2,24±0,12	0,48±0,04*	0,69±0,03*	2,23±0,14
АДФ (мкмоль/г печени)	Л-303	1,28±0,07	0,46±0,04*	0,53±0,04*	1,26±0,05
	Л-500	1,28±0,07	0,41±0,03*	0,5±0,04*	1,26±0,06
АМФ (мкмоль/г печени)	Л-303	0,82±0,06	1,73±0,14*	1,56±0,08*	0,83±0,07
	Л-500	0,82±0,06	1,65±0,13*	1,58±0,12*	0,85±0,05
Неорганический фосфор (мкмоль/г печени)	Л-303	5,79±0,64	13,8±1,2*	9,38±0,74*	5,68±0,54
	Л-500	5,79±0,64	14,8±1,27*	9,52±0,87*	5,66±0,47
цАМФ (нмоль/г печени)	Л-303	650,4±27,2	935,4±41,6*	896,2±38,5*	640,2±31,4
	Л-500	650,4±27,2	940,6±37,2*	895,4±41,6*	645,7±31,2
цГМФ (нмоль/г печени)	Л-303	37,5±3,6	16,7±1,15*	22,3±1,84*	38,3±3,5
	Л-500	37,5±3,6	18,5±1,63*	20,6±1,73*	36,8±4,1
Сумма адениновых нуклеотидов (мкмоль/г печени)	Л-303	4,34±0,08	2,78±0,07*	2,84±0,07*	4,36±0,09
	Л-500	4,34±0,08	2,54±0,07*	2,77±0,06*	4,34±0,23
Креатинфосфат (мкмоль/г печени)	Л-303	1,27±0,06	0,47±0,03*	0,56±0,04*	1,25±0,08
	Л-500	1,27±0,06	0,45±0,03*	0,62±0,04*	1,32±0,07
Энергетический потенциал: (АТФ+1/2 АДФ): (АТФ+АДФ+АМФ)	Л-303	0,66±0,02	0,27±0,03*	0,349±0,02*	0,66±0,03
	Л-500	0,66±0,02	0,27±0,02*	0,34±0,03*	0,65±0,04
Mg^{2+} -АТФ-аза (мкмоль Р/мг белка • 1 час), митохондрии гепатоцитов	Л-303	81,46±4,7	42,58±3,7*	54,6±3,8*	82,53±5,26
	Л-500	81,46±4,7	45,3±3,44*	56,23±4,52*	79,6±4,82
Ca^{2+} -АТФ-аза (мкмоль Р/мг белка • 1 час), митохондрии гепатоцитов	Л-303	73,52±5,1	39,65±3,2*	43,76±4,1*	74,37±4,93
	Л-500	73,52±5,1	38,93±3,56*	48,63±3,74*	71,96±5,43

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля.

При дозе 1/1000 LD50 данных ксенобиотиков в опытных группах не установлены статистически достоверные отличия с контролем в показателях энергетического обмена в печени.

Результаты исследования показывают, что в организме животных, получавших лапроксид Л-303 в дозах 1/10 и 1/100 LD50 снижалось соответственно содержание в печени АТФ на 76,34% и 68,31%, АДФ – 64,07% и 58,60%, цГМФ – 55,47% и 40,54%, сумма

адениновых нуклеотидов – 35,95% и 34,57%, креатинфосфата – 63% и 55,91%, уменьшались величины энергетического потенциала клетки на 59,1% и 47,22% и активности Mg^{2+} -АТФ-азы – 47,73% и 32,98%, Ca^{2+} -АТФ-азы – 46,07% и 40,48% на фоне повышения уровней АМФ на 110,97% и 90,24%, неорганического фосфата – 138,34% и 62%, цАМФ – 43,8% и 37,8% по сравнению с контрольной группой.

Воздействие лапроксида Л-500 в дозах 1/10 и 1/100 LD50 приводило соответственно к снижению содержания АТФ на 78,52% и 69,2%, АДФ – 68,22% и 60,94%, цГМФ – 50,67% и 45,07%, суммы адениновых нуклеотидов – 41,48% и 36,18%, креатинфосфата – 64,57% и 51,19%, величины энергетического потенциала клетки – 59,1% и 48,49%, активности Ca^{2+} -АТФ-азы – 47,05% и 33,86%, Mg^{2+} -АТФ-азы – 44,39% и 39,98% на фоне повышения концентрации АМФ на 101,2% и 92,68%, неорганического фосфата – 155,6% и 64,4%, цАМФ – 44,6% и 37,6%.

Выводы

1. В условиях длительного воздействия субтоксических доз лапроксидов Л-303 и Л-500 в организме белых крыс наблюдается ингибирование биоэнергетических процессов, преобладание катаболизма над восстановительными синтетами.

2. Исследуемые ксенобиотики в дозах 1/10 и 1/100 LD50 обладают способностью снижать в печени содержание АТФ, АДФ, цГМФ, адениновых нуклеотидов, креатинфосфата, величину энергетического потенциала клетки, существенно ослабляли активность Mg^{2+} -АТФ-азы, Ca^{2+} -АТФ-азы.

3. Негативное влияние лапроксидов Л-303 и Л-500 на обмен макроэргических соединений в печени проявилось в увеличении по сравнению с контролем уровней АМФ, цАМФ, неорганического фосфора.

4. При воздействии лапроксидами в дозе 1/1000 LD50 не установлены статистически достоверные отличия между полученными результатами в опытных группах и контроле.

5. Нарушение баланса в показателях биоэнергетического обмена в организме белых крыс подтверждает наличие гепатотоксического действия лапроксидов в субтоксических дозах, ведущего к дальнейшим метаболическим нарушениям.

Перспективы дальнейших исследований

Полученные результаты могут быть основой для дальнейшего изучения влияния субтоксических доз

лапроксидов на метаболическое состояние митохондрий гепатоцитов в условиях подострого опыта.

Литература

1. Богоявленська В.Ф. Вплив забруднювачів довкілля на систему природних кілерних клітин / В.Ф. Богоявленська, А.В. Сташенко, Д.В. Риженко [та ін.]// Сучасні проблеми токсикології. – 2002. – № 2. – С. 5-3.
2. Жуков В.И. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В.И. Жуков, Л.Д. Попова, О.В. Зайцева [и др.] – Харьков: Торнадо, 2000. – 437 с.
3. Марченко М.М. Біохімічна біотрансформація ксенобіотиків у організмі / М.М. Марченко, О.В. Кеца, М.М. Великий. – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2011. – 280 с.
4. Мешкова Н.П. Практикум по биохимии / Н.П. Мешкова, С.Е. Северин. – М.: МГУ, 1979. – 428 с.
5. Сонин Е.Ф. Основы биохимии мышц / Е.Ф. Сонин. – К.: Изд-во Киевского университета, 1960. – 181 с.
6. Цыганенко А.Я. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, Н.Г. Щербань [и др.] – Белгород: Белвитамины, 2001. – 422 с.
7. Atrinson D.E. The energy charge of the adenylate pools as a regulatory parameter / D.E. Atrinson // Biochemistry. – 1968. – Vol. 7, № 41. – P. 4030-4034.
8. Beutler E. Method of enzymatic analysis / E. Beutler // Biochemistry. – 1975. – Vol 1, № 3. – P. 560-566.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg. – 1986. – № 123 – 52 p.
10. Jaworek D. Adenosin-5-diphosphate and Adenosin-5-monophosphate / D. Jaworek, W. Gruber, H.V. Bergmeyer; In: Bergmeyer H.V. (ed.). Methoden der enzymatischen analyse – Bd. N. Wierhheim / Chemic. – 1974. – S. 2174-2181.
11. Parker Ch.W. Radioimmunoanalysis for measurement of cyclic nucleotides / Ch.W. Parker // Advances in cyclic nucleotides research. – Raven Cress, H.J. – 1972. – Vol. 2. – P. 51-52.

ENGLISH VERSION: BIOENERGETIC METABOLISM STATE IN ALBINO RATS UNDER THE LONG-LASTING EXPOSURE OF THE LAPROXIDES SUBTOXIC DOSES*

Kucheryavchenko M.A., Zaitseva O.V., Zhukov V.I., Knigavko V.G.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

It was investigated the long-lasting exposure (1,5 months) of L-303 and L-500 laproxides in doses of 1/10, 1/100, 1/1000 LD50 on metabolism of the macroergic compounds and their metabolites in albino rats liver by such indexes: content of adenosintriphosphate (ATPh), adenosindiphosphate (ADPh), adenosinmonohosphate (AMPh), cyclic guanosinmonophosphate (cGMPh), inorganic phosphate, creatinphosphate, adenine nucleotides as well as Ca²⁺- and Mg²⁺-ATPh-ase activity. It was determined the inhibition of bioenergetic processes, catabolism predominance over restoration synthesis in albino rats organism under L-303 and L-500 laproxides long-lasting exposure. These xenobiotics in 1/10 and 1/100 LD50 doses decreased the content of ATPh, ADPh, cGMPh, adenine nucleotides, creatinphosphate, value of cell energetic potential, reduced Mg²⁺- ATPh-ase, Ca²⁺-ATPh-ase activity. Negative effect of L-303 and L-500 laproxides on macroergic compounds metabolism in liver manifested in augmentation AMPh, cAMPh, inorganic phosphate levels with respect to control. It wasn't detect statistic differences between obtained results in experimental groups and control under laproxides effect in 1/1000 LD50 dose. Disorders in balance of bioenergetic metabolism indexes in albino rats organism confirm the presence of laproxides hepatotoxic effect which causes subsequent development metabolic disorders.

Key words: laproxides, macroergic compounds, albino rats, subacute toxicologic experiment.

Introduction

Development of the chemical industry is accompanied by an increase in the production of chemicals to which people are not evolutionarily adapted. Accumulation of xenobiotics in the environment and their devastating effect on flora and fauna often generates environmentally caused diseases and pathological conditions [1,3]. Numerous chemical compounds have not only a direct toxic effect, but also the ability to influence the development of long-term effects: carcinogenesis, mutagenesis, teratogenic effect, atherogenesis, immunological deficiency, accelerated aging, etc. [2,6]. Today, one of the most powerful sources of pollution of the biosphere are enterprises of synthetic organic chemistry. This fully applies to the chemical plant for the production of "Laproxides". These chemicals are widely used to produce epoxy resins, lacquers, enamels, paints, etc. and have found application in many sectors of the economy - construction, engineering, electrochemistry, oil production and agriculture.

However, the absence of comprehensive characteristics of the potential danger of these compounds for human health and the environment dictates the need for a thorough study of the mechanisms of laproxides biological action and develop of metabolic disturbances correction ways that occur under the influence of the xenobiotics small data sub-toxic doses.

The aim of the work was to study the long-term impact of sub-toxic doses of the laproxides new group on the bioenergetic metabolism state in toxicological experiment.

Materials and methods

In this study we used a new group of laproxides with regulated physicochemical properties. These compounds are related to the class of polyethers: oligoethermonoepoxid with molecular weight of 500 (L-500) and triglycidyl ether polioksiopropilentriol with molecular weight of 303 (L-303). With respect to the results of acute experiments, these substances have a low toxicity and weak cumulation, have not the species

and gender sensitivity. The mean lethal doses (LD50) of L-303 and L-500 for white rats are set at levels of 5.75 g/kg and 26.7 g/kg of body weight of the animal, and the coefficients of cumulation (Kk) were 7.61 and 9.28. The research program included a long subacute toxicological experiment on mature white Wistar rats weighting 0.19-0.20 kg. Under the experimental conditions, the animals for 1.5 months every morning before feeding with a metal probe orally were administered aqueous solutions of laproxides doses of 1/10; 1/100; 1/1000 of LD50 (6 groups of n = 10 animals). The control group (n = 10 animals) received the appropriate volume of drinking water. In the experiment we strictly met the requirements of the bioethics and the principles of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1986) [9]. Upon completion of the subacute experiment investigated the macroergic compounds metabolism and their metabolites in the liver, were moreover, it the content of the adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP), cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), inorganic phosphate, phosphocreatine, the amount of adenine nucleotides and the activity of Ca²⁺- and Mg²⁺-dependent ATP-ase were determined. Determination of Ca²⁺- and Mg²⁺-dependent ATP-ase in rat hepatocytes was performed by conventional biochemical method [4]. ATP content in liver tissues was determined by the method of E. Beutler [8], ADP - by D. Jaworek [10], phosphocreatine - by ED Sonnin [5], an inorganic phosphate - on the method described by N. Meshkova and S. Severin [4]. The magnitude of the energy potential (EP) was calculated as D.E. Atrinson [7]. CAMP and cGMP content in the liver was determined by Ch. W. Parker [11]. The results obtained were processed by methods of variation statistics using Student -Fisher t-test.

Results and discussion

Study of the L-303 and L-500 laproxides effect at subtoxic doses of 1/10 and 1/100 of LD50 in terms long subacute experiment revealed liver of reduction of ATP, ADP, cGMP content, the amount of adenine nucleotides,

* To cite this English version: Kucheryavchenko M.A., Zaitseva O.V., Zhukov V.I., Knigavko V.G. Bioenergetic metabolism state in albino rats under the long-lasting exposure of the laproxides subtoxic doses // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2014. - Vol 18, № 1-2. - P. 47-49.

phosphocreatine, the energy potential of the cell and the activity of Ca^{2+} - and Mg^{2+} - dependent ATP-ase against a background increased AMP levels, the inorganic

phosphate and cAMP (Table), when compared with the results of the control group.

Table
Influence of L-303 and L-500 laproxides at sub-toxic doses on indicators of bioenergy metabolism in white rats in subacute experiment

Indicators	Monitoring Group, the dose of LD50, M ± m				
	Brand of laproxides	Control (n = 10)	1/10 (n = 10)	1/100 (n = 10)	1/1000 (n = 10)
ATP (mcmol/g liver)	L-303	2,24 ± 0,12	0,53 ± 0,04*	0,71 ± 0,09*	2,27 ± 0,16
	L-500	2,24 ± 0,12	0,48 ± 0,04*	0,69 ± 0,03*	2,23 ± 0,14
ADP (mcmol/g liver)	L-303	1,28 ± 0,07	0,46 ± 0,04*	0,53 ± 0,04*	1,26 ± 0,05
	L-500	1,28 ± 0,07	0,41 ± 0,03*	0,5 ± 0,04*	1,26 ± 0,06
AMP (mcmol/g liver)	L-303	0,82 ± 0,06	1,73 ± 0,14*	1,56 ± 0,08*	0,83 ± 0,07
	L-500	0,82 ± 0,06	1,65 ± 0,13*	1,58 ± 0,12*	0,85 ± 0,05
Inorganic phosphorus (mcmol/g liver)	L-303	5,79 ± 0,64	13,8 ± 1,2*	9,38 ± 0,74*	5,68 ± 0,54
	L-500	5,79 ± 0,64	14,8 ± 1,27*	9,52 ± 0,87*	5,66 ± 0,47
cAMP (nmol/g liver)	L-303	650,4 ± 27,2	935,4 ± 41,6*	896,2 ± 38,5*	640,2 ± 31,4
	L-500	650,4 ± 27,2	940,6 ± 37,2*	895,4 ± 41,6*	645,7 ± 31,2
cGMP (nmol/g liver)	L-303	37,5 ± 3,6	16,7 ± 1,15*	22,3 ± 1,84*	38,3 ± 3,5
	L-500	37,5 ± 3,6	18,5 ± 1,63*	20,6 ± 1,73*	36,8 ± 4,1
Sum of adenine nucleotides (mcmol/g liver)	L-303	4,34 ± 0,08	2,78 ± 0,07*	2,84 ± 0,07*	4,36 ± 0,09
	L-500	4,34 ± 0,08	2,54 ± 0,07*	2,77 ± 0,06*	4,34 ± 0,23
Phosphocreatine (mcmol/g liver)	L-303	1,27 ± 0,06	0,47 ± 0,03*	0,56 ± 0,04*	1,25 ± 0,08
	L-500	1,27 ± 0,06	0,45 ± 0,03*	0,62 ± 0,04*	1,32 ± 0,07
Energy potential : (ATP + 1/2 ADP) / (ATP + ADP + AMP)	L-303	0,66 ± 0,02	0,27 ± 0,03*	0,349 ± 0,02*	0,66 ± 0,03
	L-500	0,66 ± 0,02	0,27 ± 0,02*	0,34 ± 0,03*	0,65 ± 0,04
Mg^{2+} - ATP-ase (P mcmol/mg protein · 1 h), the mitochondria	L-303	81,46 ± 4,7	42,58 ± 3,7*	54,6 ± 3,8*	82,53 ± 5 26
	L-500	81,46 ± 4,7	45,3 ± 3,44*	56,23 ± 4,52*	79,6 ± 4,82
Ca^{2+} ATP-ase (P mcmol/mg protein · 1 h), the mitochondria	L-303	73,52 ± 5,1	39,65 ± 3,2*	43,76 ± 4,1*	74,37 ± 4 93
	L-500	73,52 ± 5,1	38,93 ± 3,56*	48,63 ± 3,74*	71,96 ± 5,43

Note: * – reliable differences with control, $p < 0,05$.

Statistically significant differences in terms of the control of energy metabolism in the liver, in the experimental and control groups are not established at LD50 1/1000 dose of the given xenobiotics.

The results show that in the animals treated L-303 laproxid at doses of 1/10 and 1/100 of LD50 ATP content in liver has decreased, respectively, by 76.34 % and 68.31%, ADP – 64.07 and 58%, 60%, cGMP - 55.47% and 40.54 %, the amount of adenine nucleotides - 35.95 % and 34.57 %, phosphocreatine - 63% and 55.91 %, the energy potential value of cells has decreased by 59.1% and 47.22% as well as the activity of Mg^{2+} - ATP-ase – 47.73 % and 32.98%, Ca^{2+} - ATP-ase - 46.07 % and 40.48 % on higher levels of cAMP by 110.9 % and 90.24%, an inorganic phosphate - 138.34% and 62%, cAMP - 43.8% and 37.8% compared with the control group.

Under L-500 laproxide influence at doses of 1/10 and 1/100 of LD50, respectively, ATP content has reduced by 78.52% 69.2%, as well as ADP - 68.22% and 60.94%, cGMP - 50.67% and 45.07%, the amount of adenine nucleotides - 41.48% and 36.18%, phosphocreatine - 64.57% and 51.19%, value of the energy potential of the cell - 59.1% and 48.49%, the activity of Ca^{2+} - ATP-ase – 47.05% and 33,86%, Mg^{2+} - ATP-ase - 44.39% and 39.98% on increasing the concentration of cAMP by 101.2% and 92.68%, inorganic phosphate – 155.6% and 64.4%, cAMP - 44.6% and 37.6%.

Conclusions

Under conditions of prolonged influence of the L-303 and L-500 laproxides at sub-toxic doses in white rats

inhibition of bioenergetic processes, the prevalence of the catabolism over restoration synthesis is observed.

2. Investigated xenobiotics at doses of 1/10 and 1/100 of LD50 have the ability to reduce the liver ATP content, ADP, cGMP, adenine nukletidov, creatine phosphate, the value of the energy potential of the cells, they significantly weakened the activity of Mg^{2+} - ATP-ase , Ca^{2+} - ATP-ase.

3. Negative effect of the L-303 and L-500 laproxides on macroergic compounds metabolism in the liver is manifested by an increase, compared with the control, of AMP, cAMP, inorganic phosphorus levels.

4. Statistically significant differences have not been established between the results obtained in the experimental groups and control if laproxide toxification was at a dose of 1/1000 of LD50.

5. Imbalance in terms of bioenergy metabolism in albino rats confirms the presence of laproxides hepatotoxicity under influence at the sub-toxic doses leading to further metabolic disturbances.

Prospects for further research

The results can be the basis for further study of the laproxides influence at sub-toxic doses on the hepatocytes mitochondria metabolic state under subacute experiment.

References

1. Bogoyavlens'ka V.F. Vpliv zabrudnyuvachiv dovkilliya na sistemu prirodnych kilernich kiitin / V.F. Bogoyavlens'-ka, A.V. Stashenko, D.V. Rizhenko [ta in.]// Suchasni problemi toksikologii. - 2002. - № 2. - S. 5-3.
2. Zhukov V.I. Prostye i makroziklicheskie efiry: nauch-nye osnovy ochrany vodnykh ob'ektov / V.I. Zhukov, L.D.

- Popova, O.V. Zayzeva [i dr.] - Char'kov: Tornado, 2000. - 437 s.
3. Marchenko M.M. Biochimichna biotransformaziya ksenobiotikiv u organizmi / M.M. Marchenko, O.V. Keza, M.M. Velikiy. – Chernivzi: Chernivez'kiy naz. un-t, 2011. – 280 s.
 4. Meshkova N.P. Praktikum po biochimii / N.P. Meshkova, S.E. Severin. – M.: MGU, 1979. – 428 s.
 5. Sonin E.F. Osnovy biochimii myshz / E.F. Sonin. – K.: Izd-vo Kievskogo universiteta, 1960. - 181 s.
 6. Zyganenko A.Ya. Nauchnye osnovy obosnovaniya prognoza potentsial'noy opasnosti detergentov v svyazi s reglamentaziey v vode vodoemov / A.Ya. Zyganenko, V.I. Zhukov, N.G. Scherban' [i dr.] - Belgorod: Belvitaminy, 2001. - 422 s.
 7. Atrinson D.E. The energy charge of the adenylate pools as a repylatory parameter / D.E. Atrinson // Biochemistry. – 1968. – Vol. 7, № 41. – P. 4030-4034.
 8. Beutler E. Method of enzymatic analysis / E. Beutler // Biochemistry. – 1975. – Vol 1, № 3. – P. 560-566.
 9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg. – 1986. – № 123 – 52 p.
 10. Jaworek D. Adenosin-5-diphosphate and Adenosin-5-monophosphate / D. Jaworek, W. Gruber, H.V. Bergmeyer; In: Bergmeyer H.V. (ed.). Methoden der enzymatishen analyse – Bd. N. Wierhheim / Chemic. – 1974. – S. 2174-2181.
 11. Parker Ch.W. Radioimmunoanalysis for measurement of cyclic nucleotides / Ch.W. Parker // Advances in cyclic nucleotides research. – Raven Cress, H.J. – 1972. – Vol. 2. – P. 51-52.

Матеріал надійшов до редакції 29.05.2014 р.