



УДК 615.9:616-008.9-092.9

Н. А. Клименко\*, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут\*, В. И. Жуков

## ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДОВ НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

\* Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина,

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

УДК 615.9:616-008.9-092.9

Н. А. Клименко\*, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут\*, В. И. Жуков

## ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДОВ НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

\* Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина, Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

В подостром опыте (45 сут.) на белых крысах (n=50) моделировали интоксикацию лапроксидами Л-500 и Л-303 в дозе 1/100 и 1/1000 ЛД<sub>50</sub>, что соответствовало 26,7 и 5,75 г/кг массы животного. Исследовали влияние лапроксидов на состояние метаболической активности митохондрией гепатоцитов. Выявили существенное снижение дыхания митохондрий после добавления сукцината (V4), субстрата фосфорилирования — АДФ (V3), а также после внесения разобщителя — 2,4-ДНФ (V4') и снижение дыхательного коэффициента, коэффициента фосфорилирования, активности Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-зависимой АТФ-азы на фоне ингибирования АТФ-гидролазной реакции под влиянием 1/100 ЛД<sub>50</sub>. В дозе 1/1000 ЛД<sub>50</sub> исследуемые ксенобиотики не изменяли метаболическое состояние митохондрий в сравнении с контролем. Оценка метаболической активности митохондрий показала, что лапроксиды в дозе 1/100 ЛД<sub>50</sub> подавляют тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование на фоне разобщения этих процессов, что может сопровождаться уменьшением энергопродукции в качестве АТФ.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, митохондрии, гепатоциты, энергопродукция, крысы.

UDC 615.9:616-008.9-092.9

N. A. Klimentko\*, M. A. Kucheryavchenko, I. Yu. Bagmut\*, V. I. Zhukov

## LAPROXIDE EFFECT ON ENERGY METABOLISM DISORDERS IN SUB-TOXIC DOSES WITH LONG INTAKE OF WARM-BLOODED ANIMALS

\* The Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine, The Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

In subacute experiment (45 days) with white rats (n=50) it was modeled intoxication with laproxides L-500 and L-303 in a dose of 1/100 and 1/1000 LD<sub>50</sub>. The control group (n=10) were administered the same volume of drinking water.

**The purpose of the study.** There was examined the metabolic state of mitochondria and oxidant-antioxidant status interaction at long intake of organism under the influence of subtoxic laproxides.

**Materials and methods.** There were determined the state of oxidant-antioxidant homeostasis, tissue respiration and oxidative phosphorylation, AMP and content-rich compounds (ATP, ADP), inorganic phosphate, cyclic guanosine monophosphate (cGMP), malonic dialdehydes (MDA), diene conjugates (DC), catalase activity, ceruloplasmin (CPU) and superoxide dismutase (SOD).

**Results and discussion.** There was revealed a significant decrease in mitochondrial respiration after the addition of succinate (V4), substrate phosphorylation — ADP (V3), and after making uncoupler — 2,4-DNP (V4') as well as lower respiratory gain, phosphorylation, as well as activity Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-dependent ATP-ase inhibition on background ATP hydrolase reaction under the influence of 1/100 LD<sub>50</sub>. At a dose of 1/1000 LD<sub>50</sub> investigated xenobiotics have not changed metabolic state of mitochondria in comparison with control. The analysis indicates that xenobiotics in 1/100 LD<sub>50</sub> can stimulate free radical processes, lipid peroxidation and oxidative modification of proteins.



**Findings.** Thus, research results provide a basis to judge that laproxides at a dose of 1/100 LD<sub>50</sub> were able to activate free radical processes, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, which lead to the inhibition of tissue respiration, oxidative phosphorylation and synthesis of high-energy compounds that involve tissue hypoxia and rehabilitation synthesis suppression.

**Key words:** xenobiotics, mitochondria, hepatocytes, energy production, white rats.

Данная работа является фрагментом НИР ХНМУ «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища», государственной регистрационный номер 0110U001812.

### Вступление

Современный уровень материального производства характеризуется интенсивным ростом химической промышленности. На широком использовании ее продукции, в том числе пластмасс, химических волокон, синтетических каучуков, поверхностно-активных веществ, базируется прогресс многих отраслей народного хозяйства. Расширение масштабов большой химии привело к появлению в биосфере значительного количества токсических соединений, обладающих широким спектром биологической активности. Возник значительный разрыв между высокой способностью современной цивилизации создавать новый химический потенциал планеты и ограниченными возможностями общества и биосферы в целом воспринять действие этого потенциала с достаточной эффективностью и без серьезных последствий [1–3].

На сегодняшний день сложилась такая ситуация, когда влияние комбинации различных ксенобиотиков на организм человека и объекты окружающей среды трудно предсказать. Бесконтрольное использование химических соединений может иметь непоправимые последствия для среды обитания человека [4; 5]. Основными химическими загрязнителями в последние 20–30 лет стали химические комбинаты промышленности

органического синтеза, объем и ассортимент продукции которых постоянно растет, что создает реальную опасность ухудшения экологической ситуации и здоровья населения. В условиях увеличивающейся химической нагрузки на биосферу важнейшей задачей является оценка состояния гомеостатической функции при донозологическом определении и диагностике последствий влияния ксенобиотиков на развитие типовых патологических реакций в субтоксических дозах и условиях длительного поступления их в организм теплокровных животных и человека. Это в полной мере относится и к новой группе химических веществ — эпоксидсодержащим олигоэфирам (лапроксидам), которые широко используются в различных отраслях народного хозяйства как основа для получения эпоксидных смол, лаков, эмалей, пластмасс, красок и др. Отсутствие в научной литературе сведений о потенциальной опасности данных соединений обосновывает необходимость изучения механизмов их биологического действия и этапов развития патологических реакций для успешной патогенетической коррекции метаболических нарушений.

**Цель** исследования — изучить метаболическое состояние митохондрий и состояние оксидантно-антиоксидантного взаимодействия при длительной токсификации организма в условиях субтоксического влияния лапроксидов.

### Материалы и методы исследования

Выбор ксенобиотиков в значительной мере был обоснован необходимостью получения комплексной характерис-

тики потенциальной опасности эпоксидсодержащих олигоэфиров для теплокровных животных и человека, определения безвредных уровней их содержания в объектах окружающей среды, большими объемами производства и широким контактом населения с данными препаратами и продуктами деструкции и трансформации. В работе была использована новая группа олигоэфиров с регламентированными физико-химическими свойствами: этиленгликольпропиленэпоксид молекулярной массы 500 (Л-500) и триглицидиловый эфир полиоксипропилентриола молекулярной массы 303 (Л-303). Эти вещества имеют товарное название «Лапроксида» и используются для получения эпоксидных смол, лаков, эмалей и др. [2].

По результатам параметров острой токсичности данные соединения малотоксичные и слабокумулятивные, не обладают видовой чувствительностью. Их среднесмертельные дозы (ЛД<sub>50</sub>) на белых крысах были установлены на уровнях 26,7 и 5,75 г/кг массы животного, а коэффициенты кумуляции (Кк) на уровнях 9,28 и 7,6 соответственно для Л-500 и Л-303.

Программа исследования предусматривала проведение длительного подострого эксперимента на половозрелых белых крысах популяции Вистар массой 190–200 г. В соответствии с условиями опыта, животным на протяжении 1,5 мес. ежедневно утром до кормления с помощью металлического зонда перорально вводились водные растворы «Лапроксидов» в дозах 1/100 и 1/1000 ЛД<sub>50</sub>. В пересчете на массу животных это соответствовало 267,0 и 26,7 г/кг, а



также 57,5 и 5,75 г/кг массы животного, соответственно при воздействии Л-500 и Л-303. Контрольная группа крыс получала такие же объемы питьевой воды (n=10).

В эксперименте было использовано 50 животных (n=50) с соблюдением принципов биоэтики и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для научных и других целей» (Страсбург, 1985). По окончании подострого опыта определялись состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование, содержание АМФ и макроэргических соединений (АТФ, АДФ), неорганического фосфата, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активности каталазы, церулоплазмينا (ЦП) и супероксиддисмутазы (СОД). Для оценки дыхания митохондрий и окислительного фосфорилирования полярографически определяли скорость потребления кислорода в присутствии акцептора (V3). В этом метаболическом состоянии в митохондриях содержится избыток субстрата окисления и АДФ, что сопряжено с наибольшей интенсивностью их дыхания. На следующем этапе исследовалось потребление кислорода митохондриями после добавления сукцината (V4), а также после исчерпания добавляемого АДФ в присутствии разобшителя — 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) — метаболическое состояние (V4'), которое характеризуется дефицитом только АДФ. Это метаболическое состояние называют контролируемым, и оно характеризуется низкой интенсивностью дыхания. При этом рассчитывали: отношение АДФ/O<sub>2</sub>, дыхательный коэффициент Ларди и активность АТФ-гидролазных реакций. В качестве субстрата

окисления использовали сукцинат [6].

Определение Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-зависимой АТФ-азы в гепатоцитах осуществлялось общепринятым методом [7]. Содержание АТФ в тканях печени определялось по методу E. Beutler [8], АДФ — по методу D. Jowerek [9], креатининфосфата — по методу E. Ф. Сонины [10] и неорганического фосфата — по методу, описанному Н. П. Мешковой и С. Е. Севериным [7]. Величину значения энергетического потенциала (ЭП) вычисляли по формуле D. E. Atrinson [11]. Содержание цАМФ и цГМФ в печени определяли по A. Steiner et al. [12]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по содержанию в печени и сыворотке крови МФА, ДК и активности каталазы, ЦП, СОД. Содержание МДА, ДК определяли по методу, описанному Ю. А. Владимировым и А. И. Арчаковым [13]. Активность каталазы оценивалась по методу, основанному на способности двух молекул H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> разлагаться каталазой на 2H<sub>2</sub>O и O<sub>2</sub> [14]. Супероксиддисмутазу исследовалась по методу, описанному О. С. Брусовым, А. М. Герасимовым и Л. Ф. Панченко [15]. Церулоплазмин исследовался по методу Равина, описанному В. Г. Колбом и В. С. Калашниковым [16]. Окислительная модификация белков изучалась с помощью метода, предложенного Е. Е. Дубининой и Р. О. Бурмистровой [17]. Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента — Фишера.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование метаболической активности митохондрий гепатоцитов под влиянием 1/100 ЛД<sub>50</sub> лапроксидов обнаружило существенное снижение дыхания митохондрий после добавления сукцината

(V4), субстрата фосфорилирования — АДФ (V3), а также после внесения разобшителя — 2,4-ДНФ (V4') (табл. 1). При этом наблюдалось снижение дыхательного коэффициента, коэффициента фосфорилирования, а также активности Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-зависимой АТФ-азы на фоне ингибирования АТФ-гидролазной реакции. В дозе 1/1000 ЛД<sub>50</sub> исследуемые ксенобиотики не изменяли метаболическое состояние митохондрий в сравнении с контролем.

Оценка метаболической активности митохондрий показала, что лапроксиды в 1/100 ЛД<sub>50</sub> подавляют тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование на фоне разобшения этих процессов, что может сопровождаться уменьшением энергопродукции в качестве АТФ. Эти данные подтверждались ингибированием дыхания митохондрий V4, V3 и V4', дыхательного коэффициента, коэффициента фосфорилирования и активности АТФ-гидролазных реакций, которые, как известно, характеризуют скорость регенерации АДФ после его фосфорилирования. Снижение потребления кислорода при оценке метаболической активности митохондрий может свидетельствовать о развитии гипоксии на фоне ингибирования биоэнергетических процессов.

Длительное субтоксическое влияние лапроксидов на энергетический обмен имело тесную связь с метаболической активностью митохондрий. Так, исследования обнаружили, что Л-303 и Л-500 в 1/100 ЛД<sub>50</sub> снижали содержание в печени АТФ, АДФ, цГМФ, суммы адениновых нуклеотидов, креатинфосфатов, энергетического потенциала и активности ферментов Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-зависимой АТФ-азы на фоне повышения неорганического фосфата, цАМФ, АМФ (табл. 2).

Анализ показал, что содержание АТФ снижалось на 68,31 и 71,88 %, АДФ — на 58,6 и



**Влияние субтоксических доз лапроксидов на метаболическое состояние митохондрий гепатоцитов в условиях длительной токсификации организма, М±т**

Показатель	Группа наблюдения, ЛД <sub>50</sub>				
	Контроль, n=10	Л-303		Л-500	
		1/100, n=10	1/1000, n=10	1/100, n=10	1/1000, n=10
Дыхание митохондрий после добавления сукцината (V4), нмоль O <sub>2</sub> /(мин·мг белка), гепатоциты	1,82±0,16	1,38±0,18*	1,76±0,14	1,26±0,17*	1,71±0,19
Дыхание после добавления АДФ (V3), нмоль O <sub>2</sub> /(мин·мг белка), гепатоциты	6,30±0,54	3,56±0,28*	6,20±0,43	3,49±0,28*	6,15±0,66
Дыхание после добавления разобшителя 2,4-ДНФ (V4'), нмоль O <sub>2</sub> /(мин·мг белка)	7,46±0,63	4,35±0,46*	7,38±0,56	4,35±0,48*	7,24±0,58
Дыхательный коэффициент Ларди (V3/V4), отн. ед., гепатоциты	3,46±0,35	2,58±0,31*	3,52±0,27	2,77±0,22*	3,59±0,41
Коэффициент фосфорилирования (АДФ/O <sub>2</sub> )	2,64±0,27	1,82±0,17*	2,73±0,31	1,75±0,14*	2,58±0,32
Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	81,46±4,70	54,6±3,8*	82,53±5,26	56,23±4,52*	79,60±4,82
Ca <sup>2+</sup> -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	73,52±5,10	43,70±4,10*	74,37±4,93	48,60±3,74*	71,96±5,43
H <sup>+</sup> -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	74,60±4,35	52,63±5,27*	73,50±5,80	62,30±5,82*	72,36±6,40

Примечание. В табл. 1–3: \* — различия достоверные (p<0,05).

**Длительное субтоксическое влияние лапроксидов на показатели энергетического обмена в подостром эксперименте, М±т**

Показатель	Группа наблюдения, ЛД <sub>50</sub>				
	Контроль, n=10	Л-303		Л-500	
		1/100, n=10	1/1000, n=10	1/100, n=10	1/1000, n=10
АТФ, мкмоль/г печени	2,24±0,12	0,71±0,09*	2,27±0,16	0,69±0,03*	2,23±0,14
АДФ, мкмоль/г печени	1,28±0,07	0,53±0,04*	1,26±0,05	0,50±0,04*	1,26±0,06
АМФ, мкмоль/г печени	0,82±0,06	1,56±0,08*	0,83±0,07	1,58±0,12*	0,85±0,05
Неорганический фосфор, мкмоль/г печени	5,79±0,64	9,38±0,74*	5,68±0,54	9,52±0,87*	5,66±0,47
цАМФ, нмоль/г печени	650,4±27,2	896,2±38,5*	640,2±31,4	895,4±41,6*	645,7±31,2
цГМФ, нмоль/г печени	37,5±3,6	22,30±1,84*	38,3±3,5	20,60±1,73*	36,8±4,1
Сумма адениновых нуклеотидов, мкмоль/г печени	4,34±0,08	2,84±0,07*	4,36±0,09	2,77±0,06*	4,34±0,23
Креатинфосфат, мкмоль/г печени	1,27±0,06	0,56±0,04*	1,25±0,08	0,62±0,04*	1,32±0,07
Энергетический потенциал: $\frac{\text{АТФ} + 1/2 \text{АДФ}}{\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}}$	0,66±0,02	0,349± ±0,020*	0,66±0,03	0,34±0,03*	0,65±0,04
Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	81,46±4,70	54,6±3,8*	82,53±5,26	56,23±4,52*	79,60±4,82
Ca <sup>2+</sup> -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	73,52±5,10	43,76±4,10*	74,37±4,93	48,63±3,74*	71,96±5,43





**Влияние лапроксидов на состояние системы антирадикальной защиты в условиях подострого эксперимента,  $M \pm m$**

Показатель	Группа наблюдения, ДЛ <sub>50</sub>				
	Контроль, n=10	Л-303		Л-500	
		1/100, n=10	1/1000, n=10	1/100, n=10	1/1000, n=10
МДА, мкмоль/кг, печень	48,5±3,8	162,7±15,4*	52,6±4,3	174,6±7,5*	49,7±4,5
МДА, мкмоль/кг, сыворотка	5,10±0,67	7,30±0,65*	5,40±0,59	8,30±0,66*	5,30±0,74
ДК, мкмоль/л, сыворотка	25,40±1,75	34,7±2,8*	26,20±2,15	38,4±3,5*	26,80±1,85
2,4-ДНФАГ, ед. опт. плотн/г белка, λ=380 нм, сыворотка	20,48±1,63	47,3±3,6*	21,30±1,74	48,6±3,2*	21,60±2,17
2,4-ДНФКГ ед. опт. плотн/г белка, λ=380 нм, сыворотка	24,16±1,57	45,32±3,20*	25,23±1,86	46,24±2,80*	25,40±1,62
ЦП, мг/л, сыворотка	360,5±18,4	617,4±27,8*	382,6±23,4	723,5±31,6*	348,4±21,3
Каталаза, ед. акт., печень	7,80±0,62	15,60±1,14*	7,60±0,57	16,20±1,27*	7,40±0,79
СОД, ед. акт., печень	1,93±0,21	9,20±0,83*	1,85±0,24	8,40±0,76*	2,10±0,26
Каталаза, мккат/г Hb, сыворотка	5,60±0,44	11,40±1,16*	5,70±0,52	12,70±1,28*	5,92±0,53
СОД, мккат/г Hb, сыворотка	0,32±0,06	0,72±0,08*	0,31±0,04	0,83±0,07*	0,34±0,04

60,94 %, цГМФ — на 40,54 и 45,07 %, сумма адениновых нуклеотидов — на 35,49 и 36,18 %, креатининфосфат — на 55,91 и 51,19 %, энергетический потенциал — на 46,97 и 48,49 %, активность  $Mg^{2+}$ -АТФ-азы — на 32,98 и 30,98 %,  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы — на 40,48 и 33,96 % соответственно под влиянием Л-303 и Л-500. При этом отмечалось повышение уровней АМФ на 90,24 и 92,68 %, неорганического фосфата — на 62,01 и 64,42 %, цАМФ — на 37,79 и 37,67 %.

Анализ показывает, что лапроксиды в 1/100 ЛД<sub>50</sub> значительно влияют на энергетику биохимических процессов, которые сопряжены с ингибированием дыхания, окислительного фосфорилирования и синтеза макроэргических соединений — АТФ, АДФ, которые сопряжены с подавлением восстановительных процессов.

Изучение влияния лапроксидов на состояние процессов окислительно-антиоксидантного взаимодействия обнаружило повышение уровней содержания в печени и сыворотке крови МДА, в сыворотке — ДК,

2,4-ДНФАГ, 2,4-ДНФКГ, ЦП и активности в печени и сыворотке крови СОД и каталазы (табл. 3).

В 1/1000 ЛД<sub>50</sub> исследуемые соединения не влияли на состояние антиоксидантной системы.

Анализ оценочных показателей свидетельствует, что ксенобиотики в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> способны стимулировать свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков.

### Выводы

Таким образом, результаты исследований дают основание утверждать, что лапроксиды в дозе 1/100 ЛД<sub>50</sub> способны активировать свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, окислительную модификацию белков, которые приводят к ингибированию тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования и синтеза макроэргических соединений, что сопряжено с тканевой гипоксией и подавлением восстановительных синтезов.

**Перспективными исследованиями** в данном направ-

лении являются изучение биогенных аминов и циклических нуклеотидов — уровня дофамина, адреналина, норадреналина, ДОФА, триптофана, серотонина, цАМФ, цГМФ в препаратах мембран микросом печени и синапсом мозга белых крыс и обоснование патофизиологических механизмов развития структурно-метаболических нарушений, которые лежат в основе возникновения патологических состояний и заболеваний при воздействии ксенобиотиков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов* / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, Н. Г. Щербань, В. И. Евдокимов. — Белгород : Белвитамины, 2001. — 422 с.

2. *Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами* / В. И. Жуков, Р. И. Кратенко, Ю. К. Резуненко [и др.]. — Харьков : Торнадо, 2000. — 394 с.

3. *Биологическая активность детергентов — производных нонилбензолов в связи с проблемой охраны водных объектов* / В. И. Жуков, С. А.



Стеценко, В. И. Пивень [и др.]. – Белгород : Белвитамины, 2000. – 237 с.

4. *Эколого-гигиеническая характеристика азотсодержащих поверхностно-активных веществ как загрязнителей водоемов* / В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, С. А. Стеценко [и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 180 с.

5. *Эколого-гигиеническая характеристика детергентов на основе алкилфенолов, изонилфенолов и вторичных спиртовых фракций C<sub>10-20</sub> как загрязнителей водоемов* / А. Я. Цыганенко, Л. Г. Шаповал, В. Н. Зовский, Н. Г. Щербань. – Белгород : Белвитамины, 2000. – 170 с.

6. *Chance B. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation J. kinetics of oxyden utilization* / B. Chance, G. R. Williams // *J. Biol. Chem.* – 1955. – Vol. 217, N 1. – P. 383–395.

7. *Мешкова Н. П. Практикум по биохимии* / Н. П. Мешкова, С. Е. Северин. – М. : МГУ, 1979. – 428 с.

8. *Beutler E. Method of enzymatic analysis* / E. Beutler. – N. Y., 1975. – Vol. 1, N 3. – P. 556–566.

9. *Joworek D. Adenosin-5-diphosphat and adenosin-5-monophosphate* / D. Joworek, W. Gruber, H. V. Bergmeyer // *Methods of enzymatic analysis* ; H. V. Bergmeyer (ed.). – N. Y. ; London : Verlag Chemie Wienheim and Academic Press, Inc. – 1974. – P. 2174–2181.

10. *Сонин Е. Ф. Основы биохимии мышц* / Е. Ф. Сонин. – К. : Изд-во Киев. ун-та, 1960. – 181 с.

11. *Atrinson D. E. The energy charge of the adenylate pools as a replotary parameter* / D. E. Atrinson // *Biochemistry.* – 1968. – Vol. 7, N 41. – P. 4030–4034.

12. *Steiner A. L. Radioimmunoanalysis for measurement of cyclic nucleotides* / A. L. Steiner, R. E. Wehmann, Ch. W. Parker // *Advances in cyclic nucleotides research.* – Raven Press. – 1972. – Vol. 2. – P. 51–52.

13. *Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах* / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1975. – 236 с.

14. *Архипова О. Г. Методы исследования в профпатологии* / О. Г. Архипова. – М. : Медицина, 1988. – 207 с.

15. *Брусов О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных реак-*

*ций на автоокисление адреналина* / О. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 1976. – № 1. – С. 33–35.

16. *Колб В. Г. Справочник по клинической биохимии* / В. Г. Колб, В. С. Калашников. – Минск : Изд-во Беларусь, 1982. – 366 с.

17. *Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белка. Методы ее определения* / Е. Е. Дубинина, Р. О. Бурмистрова // *Вопросы медицинской химии.* – 1996. – Т. 41, вып. 1. – С. 24–26.

## REFERENCES

1. Tsyganenko A.Ya., Zhukov V.I., Shcherban N.G., Yevdokimov V.I. Scientific fundamentals justify forecast potential danger detergents in connection with regulation of water reservoirs. Belgorod, Belvitamins, 2001. 422 p.

2. Zhukov V.I., Kratenko R.I., Rezenenko Yu.K., Zaitseva O.V. et al. Biomedical problems of water protection against pollution surfactants. Kharkov, Tornado, 2000. 394 p.

3. Zhukov V.I., Stetsenko S.A., Piven V.I., Myasoedov V.V. et al. Biological activity of detergents — nonilbenzols derivatives in connection with the problem of water protection. Belgorod, Belvitamins, 2000. 237 p.

4. Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Stetsenko S.A., Kozin Y.I. et al. Ecological and hygienic characteristics of nitrogen-containing surfactants as pollution of water bodies. Kharkiv, Tornado, 2000. 180 p.

5. Tsiganenko A.Ya., Shapoval L.G., Zovskiy V.N., Scherban N.G. Ecological and hygienic characteristics of detergents based on alkylphenols, iznonilfenols and secondary alcoholic fractions C<sub>10-20</sub> pollutants as reservoirs. Belgorod, Belvitamins, 2000. 170 p.

6. Chance B., Williams G.R. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation J. kinetics of oxyden utilization. *J. Biol. Chem.* 1955; 217 (1): 383-395.

7. Meshkova N.P. Workshop on biochemistry. Moscow, Moscow State University, 1979. 428 p.

8. Beutler E. Method of enzymatic analysis. N. Y., 1975; 1 (3): 556-566.

9. Joworek D., Gruber W., Bergmeyer H.V. Adenosin-5-diphosphate

and Adenosin-5-monophosphate, Bergmeyer H.V. (ed.). *Methoden der enzymatischen analyse.* N. Y. ; London. Verlag Chemie Wienheim and Academic Press, Inc., 1974, p. 2174-2181.

10. Sonin E.F. Bases of muscles biochemistry. K., Kiev University ed., 1960. 181 p.

11. Atrinson D.E. The energy charge of theadenylate pools as a regulatory parameter. *Biochemistry* 1968; 7 (41): 4030-4034.

12. Steiner A.L., Wehmann R.E., Parker Ch.W. Radioimmunoanalysis for measurement of cyclic nucleotides. *Advances in cyclic nucleotides research.* Raven Press 1972; 2: 51-52.

13. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. Lipid peroxidation in biological membranes. Moscow, Nauka, 1975. 236 p.

14. Arkhipova O.G. Research methods in profpathology. M., Medicine, 1988. 207 p.

15. Brusov O.S., Gerasimov A.M., Panchenko L.F. Influence of natural inhibitors of radical reactions on the autoxidation of adrenaline. *Bull. of exper. biol. and med.* 1976; 1: 33-35.

16. Kolb V.G., Kalashnikov V.S. Handbook of Clinical Biochemistry. Minsk, Belarus, 1982. 366 p.

17. Dubinina E.E., Burmistrova R.O. Oxidative modification of protein. Methods of determining. *Problems of Medical Chemistry* 1996; 41 (1): 24-26.

Поступила 2.06.2014

