

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

УДК 614.777:543.39.547.42

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

ВЛИЯНИЕ СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ ЛАПРОКСИДОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ГЕПАТОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ОПЫТА

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы Харьковского национального медицинского университета «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища», № гос. регистрации 0110U001812.

Вступление. Проблема химического загрязнения окружающей среды и рационального использования природных ресурсов является наиболее актуальной в условиях кризисного состояния биосферы. Интенсивная разработка и внедрение в производство новых технологических схем, широкий ассортимент химической продукции, быстрое наращивание производственных мощностей, размещение основных предприятий в густонаселенных местах приводит к формированию неблагоприятных условий проживания человека, что сопряжено с возникновением различных заболеваний и экологически обусловленных патологических состояний [5, 10, 12].

Многие заболевания, предпатологические и патологические процессы в организме проявляются нарушением физико-химических и структурно-метаболических свойств биологических мембран. Это отчетливо проявляется при аллергических реакциях, иммунологической недостаточности, сахарном диабете, псориазической патологии, ионизирующем воздействии на организм, атеросклерозе, гипертонической болезни и др. [6, 9, 11]. Среди причин изменения структуры и функций мембран важное место занимает токсическое влияние различных химических соединений, которые индуцируют свободнорадикальные процессы (СРП) и перекисное окисление липидов (ПОЛ). По мнению ряда авторов, многие ксенобиотики способны осуществлять модификацию клеточных белков, разрушать мембранные структуры за счет активации СРП и ПОЛ [2, 3]. При этом особенно подчеркивается важная роль цитоплазматических мембран как активных регуляторов внутриклеточного метаболизма. Исследования показывают, что изменение структурных компонентов мембран под воздействием чужеродных химических факторов могут служить сигналом о необходимости функциональной перестройки клетки и внутриклеточных структурно-функциональных единиц (митохондрий, эндоплазматической сети, лизосом, аппарата Гольджи, ядра, пероксисом и др.) [13]. Высокой чувствительностью к воздействию химических соединений обладают митохондриальные мембраны и их структурно-функциональные компоненты – белки, фосфолипиды, ферменты. В связи

с тесным единством структуры, функций и метаболизма, поиск критериально-значимых показателей донозологической диагностики при формировании патологических процессов необходимо осуществлять, прежде всего, изучая особенности структурно-метаболических нарушений функционирования клеточных мембран.

Цель исследования. Изучить влияние малых субтоксических доз лапроксидов на метаболическое состояние митохондрий гепатоцитов и процессы биоэнергетики в условиях подострого токсикологического эксперимента.

Объект и методы исследования. Объектом исследования была выбрана новая группа химических веществ, имеющая товарное название “лапроксиды”, с регламентированными физико-химическими свойствами: олигоэфирмоноэпоксид молекулярной массы 500 (Л-500) и триглицидиловый эфир полиоксипропилентриола молекулярной массы 303 (Л-303). Данные вещества широко используются в различных отраслях народного хозяйства для получения пластмасс, пенопластов, эпоксидных смол, лаков, клеев и др. По результатам параметров острой токсичности исследуемые ксенобиотики являются малотоксичными и слабокумулятивными соединениями, не обладающими видовой и половой чувствительностью. Среднесмертельные дозы (LD50) Л-303 и Л-500 для белых крыс были установлены на уровнях 5,75 г/кг и 26,7 г/кг массы животного, что позволило отнести их к 4 классу опасности.

Программа исследования предусматривала проведение длительного подострого токсикологического опыта на половозрелых крысах линии Вистар массой 0,19-0,20 кг. В соответствии с условиями опыта, животным (n=60) на протяжении 1,5 месяца ежедневно утром, натощак, с помощью металлического зонда перорально вводились водные растворы лапроксидов в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 LD50. Контрольная группа животных (n=10) получала соответствующие объемы питьевой воды. В эксперименте строго соблюдались требования биоэтики и принципы «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для научных и других целей» (Страсбург, 1986г.) [4, 14]. Забой животных осуществлялся путем декапитации с предварительной анестезией тиопенталом натрия.

По завершении подострого эксперимента изучалось метаболическое состояние митохондрий

гепатоцитов в процессе развития структурно-метаболического повреждения ткани печени, вызванного действием лапроксидов. Для оценки дыхания митохондрий и окислительного фосфорилирования полярографическим методом [11] определяли скорость потребления кислорода в присутствии акцептора – (V3). В этом метаболическом состоянии митохондрий 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 истощения добавляемого АДФ в присутствии разобшителя – 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) – метаболическое состояние (V4'), которое характеризуется дефицитом только АДФ. Это метаболическое состояние называют контролируемым, оно характеризуется низкой интенсивностью дыхания. При этом рассчитывали: отношение АДФ/O₂, дыхательный коэффициент Ларди, т. е. соотношение скоростей поглощения кислорода в состояниях V3 к V4 (ДК=V3/V4) и активность АТФ-гидролазных реакций. В качестве субстрата окисления использовали сукцинат.

Определение активности Ca²⁺-, Mg²⁺- и H⁺ зависимой АТФ-азы в митохондриях гепатоцитов осуществлялось общепринятым методом [7,8].

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты исследований и их обсуждение.

Результаты изучения влияния субтоксических доз лапроксида Л-303 на метаболические состояния

митохондрий обнаружили, что при дозах 1/10 и 1/100 LD50 значительно снижается дыхание митохондрий (скорость потребления кислорода) после добавления субстрата окисления – сукцината (V4), дыхание после добавления АДФ (V3) и дыхание митохондрий после добавления разобшителя окисления и фосфорилирования – 2,4-ДНФ (V4') по сравнению с контрольной группой наблюдения (табл.). На этом фоне наблюдалось снижение величины ДК Ларди, коэффициента фосфорилирования, ослабление активности ферментов Ca²⁺-, Mg²⁺-зависимых АТФ-аз и H⁺-АТФ-азы. Отсутствие статистически различий полученных результатов с показателями контроля при дозе 1/1000 LD50 Л-303 позволяет считать, что данная доза является недействующей на метаболическое состояние митохондрий гепатоцитов. Анализ исследований показал, что по сравнению с контролем дыхание митохондрий после добавления сукцината (V4) снижалось на 36,83% и 24,18%; после добавления АДФ (V3) – на 56,51% и 43,50%; после добавления разобшителя – 2,4-ДНФ (V4') – на 52,82% и 41,69%; величина ДК снижалась на 41,18% и 23,44%; коэффициента фосфорилирования – на 56,06% и 31,06% на фоне ингибирования активности Mg²⁺-АТФ-азы на 47,73% и 32,08%; Ca²⁺-АТФ-азы – на 46,07% и 40,56%; H⁺-АТФ-азы – на 49,33% и 29,45% соответственно, у животных токсифицированных 1/10 и 1/100 LD50.

Оценка метаболического состояния митохондрий гепатоцитов животных, подвергавшихся токсификации Л-500 в дозах 1/10 и 1/100 LD50, обнаружила сходную динамику исследуемых показателей скорости потребления кислорода (табл.). Доза

Таблица

Влияние субтоксических доз лапроксидов Л-303 и Л-500 на метаболическое состояние митохондрий гепатоцитов крыс в подостром опыте

Показатели	Группа наблюдения, доза LD50, М ± m				
	Марка лапроксида	Контроль (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
Дыхание митохондрий после добавления сукцината (V4), (нмоль O ₂ /мин • мг белка)	Л-303	1,82±0,16	1,15±0,12*	1,38±0,18*	1,76±0,14
	Л-500	1,82±0,16	0,95±0,08*	1,26±0,17*	1,71±0,19
Дыхание после добавления АДФ (V3), (нмоль O ₂ /мин • мг белка)	Л-303	6,3±0,54	2,74±0,23*	3,56±0,28*	6,2±0,43
	Л-500	6,3±0,54	2,54±0,32*	3,49±0,28*	6,15±0,66
Дыхание после добавления разобшителя 2,4-ДНФ (V4'), (нмоль O ₂ /мин • мг белка)	Л-303	7,46±0,63	3,52±0,28*	4,35±0,46*	7,38±0,56
	Л-500	7,46±0,63	3,40±0,34*	4,35±0,48*	7,24±0,58
Дыхательный коэффициент Ларди (ДК=V3/V4, отн. ед)	Л-303	3,46±0,35	2,38±0,17*	2,58±0,31*	3,52±0,27
	Л-500	3,46±0,35	2,67±0,20*	2,77±0,22*	3,59±0,41
Коэффициент фосфорилирования (АДФ/O ₂)	Л-303	2,64±0,27	1,16±0,13*	1,82±0,17*	2,73±0,31
	Л-500	2,64±0,27	1,20±0,09*	1,75±0,14*	2,58±0,32
Mg ²⁺ - АТФ-аза (мкмоль Р/мг белка • 1 час)	Л-303	81,46±4,7	42,58±3,7*	54,6±3,8*	82,53±5,26
	Л-500	81,46±4,70	45,3±3,44*	56,23±4,52	79,6±4,82
Ca ²⁺ - АТФ-аза (мкмоль Р/мг белка • 1 час)	Л-303	73,52±5,10	39,65±3,20*	43,7±4,10*	74,37±4,93
	Л-500	73,52±5,10	38,93±3,56*	48,6±3,74	71,96±5,43
H ⁺ - АТФ-аза (мкмоль Р/мг белка • 1 час)	Л-303	74,60±4,35	37,80±4,35*	52,63±5,27*	73,50±5,80
	Л-500	74,60±4,35	44,7±3,68*	62,3±5,82*	72,36±6,40

Примечание: * – различия с контролем достоверные, p≤0,05.

1/1000 LD50 не оказывала воздействия на структурно-функциональное состояние митохондрий гепатоцитов. Исследования обнаружили существенное снижение величины коэффициента фосфорилирования, аналогичное при воздействии Л-303, что может быть связано с разобщением процессов дыхания и фосфорилирования, которое сопряжено также с ингибированием поглощения неорганического фосфата для синтеза АТФ. Результаты выявили значительное снижение в потреблении кислорода митохондриями гепатоцитов под влиянием исследуемых ксенобиотиков, что подтверждалось уменьшением величины ДК Ларди. Полученные данные свидетельствуют, что лапроксины снижают долю фосфорилирующего окисления в митохондриях гепатоцитов и увеличивают долю свободного дыхания. На это указывает снижение интенсивности дыхания в безакцепторной среде и в третьем метаболическом состоянии V3 после добавления АДФ, соответственно на 56,51 %, 43,5, % и 53,69 %, 44,61 % под влиянием 1/10 и 1/100 LD50 лапроксидов Л-303 и Л-500.

Установленное снижение дыхания и фосфорилирования АДФ в митохондриях может быть обусловлено ингибированием активности мембраноструктурированного фермента сукцинатдегидрогеназы. Приведенные выше данные о нарушении функционального состояния митохондрий коррелируют с результатами исследования активности Ca^{2+} -, Mg^{2+} -зависимых АТФ-азы и H^+ -АТФ-азы. Из таблицы видно, что ингибирование активности H^+ -АТФ-азы митохондрий, также как и ингибирование дыхания, фосфорилирования и скорости АТФ-гидролазных реакций, зависит от дозы токсического воздействия лапроксидов на гепатоциты. Снижение активности H^+ -АТФ-азы, наблюдаемое при токсификации животных лапроксидами, подтверждает данные о разобщении процессов окисления и фосфорилирования и, следовательно, ингибировании энергопродукции в этих условиях.

Одной из причин разобщения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях пораженных гепатоцитов может быть усиление накопления в них ионов кальция. Некоторыми авторами было показано, что в условиях гипоксии скорость накопления кальция митохондриями увеличивается, а высвобождение их происходит значительно медленнее, чем в условиях аэробноза. При ишемии наблюдается снижение скорости Ca^{2+} -зависимого выделения H^+ и окислительного фосфорилирования. Исследование накопления Ca^{2+} митохондриями и скорости синтеза АТФ в этих структурах показало, что синтез АТФ тормозится эндогенными ионами кальция [1].

Следует полагать, что лапроксины, оказывая ингибирующее влияние на активность Ca^{2+} -, Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы, обеспечивают накопление Ca^{2+} в митохондриях и снижают их фосфорилирующую способность. Увеличение скорости накопления кальция в митохондриях может быть сопряжено с

повреждающим действием на их мембраны продуктов ПОЛ, образование которых существенно увеличивается под влиянием исследуемых ксенобиотиков [2,3,12,13]. Известно, что накопление кальция митохондриями является энергозависимым активным процессом, протекающим против градиента концентрации ионов. Поскольку накопление кальция митохондриями идет за счет энергии транспорта электронов в дыхательной цепи, то в этом случае, возможно, вся энергия дыхания будет тратиться главным образом на транспорт кальция, а не на фосфорилирование АДФ, то есть разобщаются процессы дыхания и фосфорилирования [1,8]. Вторым важным фактором, влияющим на процессы образования макроэргических соединений в митохондриях при токсификации гепатоцитов, может быть накопление свободных жирных кислот, которые, как известно, в больших количествах вызывают разобщение процессов окисления и фосфорилирования. Источником образования значительного количества свободных жирных кислот при этом могут быть процессы, которые связаны с нарушением структурно-метаболической организации мембранных структур, в том числе и мембран митохондрий [6].

Выводы.

1. В результате оценки метаболического состояния митохондрий гепатоцитов животных, подвергавшихся длительному воздействию субтоксических доз 1/10 и 1/100 LD50 лапроксидов Л-303 и Л-500, выявлено резкое снижение энергопродукции, разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, что может быть обусловлено развитием мембранной патологии.

2. Установлено, что под влиянием данных ксенобиотиков в дозах 1/10 и 1/100 LD50 значительно снижается дыхание митохондрий (скорость потребления кислорода) после добавления субстрата окисления – сукцината, ослабляется дыхание после добавления АДФ, а также после добавления разобщителя окисления и фосфорилирования – 2,4 – ДНФ по сравнению с контролем.

3. На этом фоне наблюдалось снижение величины дыхательного коэффициента Ларди, коэффициента фосфорилирования, ослабление активности ферментов Ca^{2+} -, Mg^{2+} - и H^+ -АТФ-азы. Лапроксины, оказывая ингибирующее влияние на активность Ca^{2+} -, Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы, обеспечивают накопление Ca^{2+} в митохондриях и снижают их фосфорилирующую способность.

Отсутствие статистических различий полученных результатов с показателями контроля при дозе 1/1000 LD50 исследуемых лапроксидов позволяет считать данную дозу недействующей на метаболическое состояние митохондрий гепатоцитов.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные результаты могут быть основой для дальнейшего изучения влияния субтоксических доз лапроксидов на метаболический статус тепловых животных в условиях подострого опыта.

Литература

1. Денисов В. М. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином / В. М. Денисов, С. М. Рукавишникова, В. И. Жуков. – Харьков : РИП «Оригинал», 1999. – 184 с.
2. Жуков В. И. Фториды: биологическая роль и механизмы действия / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, В. И. Пивень [и др.]. – Белгород : Белвитамины, 2006. – 220 с.
3. 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», 2006. – 438 с.
4. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філаненко [та ін.]. – Київ : Авіценна, 2002. – 156 с.
5. Кундиев Ю. И. Химическая опасность в Украине и меры по ее предупреждению / Ю. И. Кундиев, И. М. Трахтенберг // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, №2. – С. 259-267.
6. 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.
7. Меншиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меншиков. – Москва : Медицина, 1987. – 368 с.
8. Мешкова Н. П. Практикум по биохимии / Н. П. Мешкова, С. Е. Северин. – М.: МГУ, 1979. – 428 с.
9. Пирузян Л. А. Прогностический фактор риска развития патологических процессов, основанный на полиморфизме ферментов метаболизма ксенобиотиков / Л. А. Пирузян, В. А. Суханов, В. А. Саприн // Физиология человека. – 2000. – Т. 26, №2. – С. 115-123.
10. Романов В. И. Выбросы вредных веществ и их опасности для живых организмов / В. И. Романов, Р. Л. Романова. – Москва : Физматкнига, 2009. – 376 с.
11. Тимченко О. І. Методологія оцінки впливу чинників довкілля на здоров'я населення: вибір типу досліджень і показників / О. І. Тимченко, А. М. Сердюк, О. І. Турос, Є. М. Омельченко // Журнал АМН України. – 2000. – Т. 6, №3. – С. 566-574.
12. 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.
13. Щербань Н. Г. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, В. А. Капустник. – Харьков : «Раритеты Украины», 2012. – 120 с.
14. 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.

УДК 614. 777:543. 39:547. 42

ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ ЛАПРОКСИДІВ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАН МІТОХОНДРІЙ ГЕПАТОЦИТІВ В УМОВАХ ПІДГОСТРОГО ДОСЛІДУ

Кучерявченко М. О., Зайцева О. В., Жуков В. І., Книгавко В. Г.

Резюме. Досліджено вплив малих субтоксичних доз 1/10;1/100; 1/1000 LD50 лапроксидів Л-303 (LD50=5,75г/кг) і Л-500 (LD50=26,7 г/кг) на метаболічний стан мітохондріальних фракцій гепатоцитів і процеси біоенергетики в умовах тривалого підгострого токсикологічного експеримента (45 діб) на білих щурах (n=60).

Встановлено, що при дозах 1/10 і 1/100 LD50 різко знижується енергопродукція, спостерігається роз'єднання процесів дихання і фосфорилування, що може бути обумовлено розвитком мембранної патології. Доза 1/1000 LD50 даних ксенобіотиків є неючою на метаболічний стан мітохондрій гепатоцитів.

Ключові слова: ксенобіотики, мітохондріальна фракція гепатоцитів, процеси дихання і фосфорилування, білі щури, підгострий токсикологічний експеримент.

УДК 614. 777:543. 39:547. 42

ВЛИЯНИЕ СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ ЛАПРОКСИДОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ГЕПАТОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ОПЫТА

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

Резюме. Исследовалось влияние малых субтоксических доз 1/10;1/100 и 1/1000 LD50 лапроксидов Л-303 (LD50=5,75г/кг) и Л-500 (LD50=26,7 г/кг) на метаболическое состояние митохондриальных фракций гепатоцитов и процессы биоэнергетики в условиях длительного подострого токсикологического эксперимента (45 суток) на белых крысах (n=60).

Установлено, что при дозах 1/10 и 1/100 LD50 резко снижается энергопродукция, наблюдается разобщение процессов дыхания и фосфорилирования, что может быть обусловлено развитием мембранной патологии. Доза 1/1000 LD50 данных ксенобиотиков является недействующей на метаболическое состояние митохондрий гепатоцитов.

Ключевые слова: ксенобиотики, митохондриальная фракция гепатоцитов, процессы дыхания и фосфорилирования, белые крысы, подострый токсикологический эксперимент.

UDC 614. 777:543. 39:547. 42

Laproxides Subtoxic Doses Influence on Hepatocytes Mitochondria Metabolic Status under Subacute Experiment Conditions

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

Abstract. "Laproxides" as one of the most powerful sources of pollution of the biosphere haven't their the comprehensive characteristics of the potential danger for human health and the environment. It dictates the need for a thorough study of the mechanisms of laproxides biological action and metabolic disturbances in organism. The aim of the work was to study the long-term impact of sub-toxic doses of the laproxides new group on the hepatocytes mitochondria metabolic status under subacute experiment conditions. These compounds are related to the class of polyethers: oligoethermonoepoxid with molecular weight of 500 (L-500) and triglycidyl ether polioksipropilentriol 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 administered aqueous solutions of laproxides in 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. After subacute experiment termination we investigated the rate of the oxygen intake by hepatocytes mitochondria by polarographic method. We detected the oxygen using rate in presence of succinate acceptor and without it, as well as in the presence of 2.4 – DNP uncoupler. After that we calculated phosphorylation coefficient and the respiratory coefficient, and the activity of ATP-hydrolase reaction (Ca^{2+} -, Mg^{2+} -, и H^+ -ATP-ases activation). It was revealed significant reducing the tissue respiration intensity after addition of the oxidation substrate – succinate and also ADP, and the disjunctor of the oxidation and phosphorylation – 2.4 – DNP with respect to control at doses of 1/10; 1/100 LD50. The findings suggest that laproxides reduce oxidative phosphorylation share in the mitochondria of hepatocytes and increase the proportion of free breathing. This is indicated by a decrease in the rate of respiration in unacceptoric medium and in the third V3 metabolic state after adding ADP, respectively on 56.51%, 43.5% and 53.69%, 44.61% under the influence of L-303 and L-500 laproxides in doses of 1/10 and 1/100 LD50. More over it was detected decreasing the respiratory coefficient value by Lardi, phosphorylation coefficient, attenuation of Ca^{2+} -, Mg^{2+} -, и H^+ -ATP-ases activation, there is the dose dependence. Due to the inhibition of the Ca^{2+} -, Mg^{2+} -ATP-ases activation the laproxides provide the Ca^{2+} accumulation in mitochondria and reduce its phosphorylatic capacity. This is possible due to the damaging effect on mitochondrial membrane lipid peroxidation products, whose formation suschestvenno increases under the influence of the investigated xenobiotics. We established in animals after long-lasting laproxides influence at doses of 1/10; 1/100 LD50 there were the sharp reducing the energy production, the uncoupling of tissue respiration and oxidative phosphorylation, that can be connected with membrane pathology development. 1/1000 LD50 dose of these xenobiotics is uneffected on hepatocytes mitochondria metabolic status.

Keywords: xenobiotics, hepatocytes mitochondria portion, tissue respiration and oxidative phosphorylation, albino rats, subacute toxicologic experiment.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 16. 06. 2014 р.