

**О.П. Васецька**

Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології,  
харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя  
Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЗА ОДНОРАЗОВОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ДЕЯКИХ МЕТИЛЬНИХ ПОХІДНИХ N-ОКСИД ПІРИДИНУ

**РЕЗЮМЕ.** Пестициди – небезпечні забруднювачі довкілля. У переліку відповідних речовин вони посідають чільне місце. Порушення гепатобілярної системи характерне для більшості пестицидів. Гепатотоксичну дію синтетичних регуляторів росту рослин (PPR) на основі N-оксид піридину ще недостатньо вивчено. Тому важливим напрямком профілактичної токсикології є з'ясування характеру гепатотоксичної дії PPR, а також розробка профілактичних заходів щодо виникнення гострих інтоксикацій.

**Мета.** Дослідити вплив деяких метильних похідних N-оксид піридину на функціональний стан печінки щурів за умов одноразового перорального надходження до організму.

**Матеріали та методи.** У роботі використані PPR N-оксид-2,6-диметилпіридину (Івін), 99,9 % і комплекс N-оксид-2,6-диметилпіридину з буришиновою кислотою (Потейтін), 99,9 %. Дослідження проведені на самцях щурів Wistar Han при одноразовому пероральному введенні у вигляді водного розчину Івіну в дозах 650 і 13 мг/кг, Потейтіну – 1150 і 23 мг/кг. На 1, 3 і 7 добу в сироватці крові визначали активність ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст загальних протеїнів, глюкози, тригліцеридів, холестерину, сечовини і креатиніну за допомогою наборів реактивів «Філісіт-Діагностика». У тканинах печінки визначали ЕПР-сигнали: g-2,25; g-2,14; g-2,05; g-2,03; g-2,00; g-1,94 g-1,97; на радіоспектрофотометрі «Varian E-109» (USA) при температурі 77 К.

**Результати.** За гострого впливу Івіну на організм щурів у дозі 13 мг/кг у сироватці крові в окремі терміни досліджень вірогідно підвищувався вміст сечовини і глюкози. У дозі 650 мг/кг вірогідно підвищувалась активність АСТ, вміст сечовини, креатиніну і глюкози, знижувалась активність ЛФ. За впливу Потейтіну дозі 23 мг/кг в окремі терміни досліджень у сироватці крові вірогідно підвищувався вміст сечовини і креатиніну, активність ЛФ. У дозі 1150 мг/кг виявлено вірогідне зниження активності ЛФ, підвищення вмісту сечовини, креатиніну і глюкози. Івін і Потейтін в обох досліджених дозах в окремі строки досліджень знижували більшість ЕПР сигналів печінки. За впливу Івіну на 1 добу в дозі 13 мг/кг виявлено зниження  $Mo^{7+}$ -вміщуючих протеїнів і на 7 добу – зниження вмісту вільних радикалів (ВР). У дозі 650 мг/кг на 1 добу досліджень підвищувався вміст залізо-сірчаних протеїнів (ЗСП), на 7 добу відбувалось зниження вмісту цитохрому Р-450 (ЦитР-450), нітрозильних комплексів, ЗСП, ВР. Потейтін в окремі строки досліджень у дозі 23 мг/кг знижував вміст ЦитР-450, ВР, ЗСП,  $Mo^{7+}$ -вміщуючих протеїнів, підвищував вміст  $Cu^{2+}$ -вміщуючих протеїнів. У дозі 1150 мг/кг спостерігалось зниження вмісту ЦитР-450, ВР, ЗСП (на 1 і 3 добу) та їх збільшення на 7 добу.

**Висновки.** Івін і Потейтін за гострого перорального впливу проявляють слабкий гепатотропний ефект, що характеризується гіперглікемією, незначним зниженням активності лужної фосфатази, підвищенням рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові. Гіперглікемія може бути пов'язана зі стресогенною реакцією на хімічний чинник, що за умов тривалого впливу досліджених речовин може призвести до порушення вуглеводного обміну та виникнення різних патологічних станів. Інтенсифікація розпаду білків і накопичення в сироватці крові сечовини і креатиніну може призвести до порушення фільтраційної та видільної функції нирок, що потребує подальших досліджень і уточнень. За гострого перорального впливу Івін і Потейтін знижують ЕПР- спектри печінки щурів – ЦитР-450, вільних радикалів, залізо-сірчаних протеїнів, нітрозильних комплексів негемового заліза, що свідчить про зниження активності монооксигеназної системи, інгібування процесів окиснення, порушення утворення залізо-сірчаних комплексів і зменшення формування лабільного нітрозильного комплексу. Зниження вмісту  $Mo^{7+}$ -вміщуючих протеїнів і підвищення вмісту  $Cu^{2+}$ -вміщуючих протеїнів може бути пов'язано з активністю антирадикальних процесів у печінці щурів.

**Ключові слова:** регулятори росту рослин, Івін, Потейтін, гепатотоксична дія, ЕПР-спектри печінки.

**О. Vasetska**

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

### THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER DURING A SINGLE ORAL INFLUENCE ON THE ORGANISM OF SOME OF N-OXIDE PYRIDINE METHYL DERIVATIVES

**RESUME.** Pesticides occupy one of the priority places among environmental pollutants. The hepatobiliary system disorder is a characteristic of most pesticides. The hepatotoxic effect of synthetic plant growth regulators (PGRs) based on pyridine N-oxide isn't explored enough. The hepatotoxic effect PGR nature finding is an important aspect of preventive toxicology.

**Aim.** To study the effect of some pyridine-N-oxide methyl derivatives on the liver functional state under a single oral dosage into the body.

**Materials and Methods.** For the research were used PGRs – 2.6-dimethylpyridine-N-oxide (Ivin), 99.9 % and complex 2.6-dimethylpyridine-N-oxide with succinic acid (Poteitin), 99.9 %. During the experiment which was carried out on male Wistar Han rats, it was a single oral administration of aqueous solution form of test substances: Ivin in doses of 650 and 13 mg/kg and Poteitin in doses 1150 and 23 mg/kg. The activity of the alanineaminotransferase (ALT), aspartateaminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), the content of total proteins, glucose, triglycerides, cholesterol, urea and creatinine in the blood serum were determined on the 1st, 3rd, and 7th day using “Filisit- Diagnostics” reagent kit. EPR signals (g-2.25; g-2.14; g-2.05; g-2.03; g-2.00; g-1.97; g-1.94) were determined in liver tissue on the radio spectrophotometer “Varian E-109” (USA) at a temperature of 77 K.

**The results.** Ivin at a dose of 13 mg/kg in particular study periods significantly increased the content of urea and glucose. At a dose of 650 mg/kg, the activity of AST, the content of urea, creatinine, and glucose significantly increased, and the activity of ALP decreased. Poteitin in a dose of 23 mg/kg in particular study times significantly increased the content of urea and creatinine, and the activity of ALP in the blood serum. At a dose of 1150 mg/kg, a significant decrease in the activity of ALP, and an increase in the content of urea, creatinine and glucose in the blood serum were revealed.

The majority of liver EPR signals were reduced due to the influence of Ivin and Poteitin in both studied doses in different terms. Ivin at a dose of 13 mg/kg decreased the content of Mo<sup>7+</sup>-containing proteins and free radicals (FR) on 1st and 7th days respectively. At a dose of 650 mg/kg increased the content of iron-sulfur proteins (ISP) in 1st day of experiment and there was a decrease in the content of cytochrome P-450 (CytP-450), nitrosyl complexes, ISP and free radicals (FR) in 7 days. Poteitin at a dose of 23 mg/kg decreased the content of cyt-P-450, FR, ISP, and Mo<sup>7+</sup> – containing proteins, and increased the content of Cu<sup>2+</sup>-containing proteins. At a dose of 1150 mg/kg, there was a decrease in the content of cyt-P-450, BP, and ISP (for 1<sup>st</sup> and 3<sup>th</sup> days) and their increase for 7 days.

**Conclusions.** With acute oral exposure, Ivin and Poteitin show a weak hepatotropic effect, characterized by a hyperglycemia, a slight decrease in the activity of alkaline phosphatase and an increase in urea and creatinine levels in the blood serum. Hyperglycemia can be associated with a stressogenic reaction to a chemical factor. This may indicate a carbohydrate metabolism disorders and various pathological conditions with long-term exposure to the studied substances. Intensification of the protein degradation and the accumulation of urea and creatinine in the blood serum can lead to a disorder of the filtering and excretory functions of the kidneys, which requires further research and clarification. Ivin and Poteitin reduce the EPR spectra of rat liver – cyt-P-450, free radicals, iron-sulfur proteins, nitrosyl complexes of non-heme iron, which indicates a decrease in the activity of the monooxygenase system, inhibition of oxidation processes, the formation disruption of iron-sulfur complexes and a decrease in the labile nitrosyl complex formation. A decrease in the content of Mo<sup>7+</sup>-containing proteins and an increase in the content of Cu<sup>2+</sup>-containing proteins may be associated with the activation of antiradical processes in the liver of rats.

**Key Words:** plant growth regulators, Ivin, Poteitin, hepatotoxic effect, liver EPR spectra.

**Вступ.** Забруднення довкілля ксенобіотиками різної природи – глобальне явище. Одне з чільних місць серед них посідають пестициди. Потрапляючи до організму, пестициди та їхні метаболіти легко розподіляються в усіх внутрішніх органах, але основною мішенню токсичної дії є печінка [1, 2]. Порушення гепатобіліарної системи характерне для більшості хімічних речовин, оскільки після всмоктування ксенобіотиків у шлунково-кишковому тракті, печінка – перший орган, куди вони потрапляють із кров'ю, накопичуються і піддаються біотрансформації та детоксикації. У процесі метаболізму в печінці для деяких хімічних речовин, наприклад тіо- і дитіофосфатів, характерним є утворення більш токсичних метаболітів, які обумовлюють антихолінергічну дію та основні патологічні ефекти в організмі [3, 4]. Крім того, за впливу більшості ксенобіотиків у печінці генеруються супероксидні радикали, що призводить до окисного стресу та формування патології гепатобіліарної, сечовидільної, нервової, серцево-судинної, імунної, дихальної, ендокринної, репродуктивної систем. Окисний

**Introduction.** Pollution of the environment by xenobiotics of various nature is a global phenomenon. One of the leading places among them is occupied by pesticides. Once in the body, pesticides and their metabolites are easily distributed in all internal organs, but the main target of toxic action is the liver [1, 2]. Violation of the hepatobiliary system is a certain characteristic of most chemical substances, since after absorption of xenobiotics in the gastrointestinal tract, the liver is the first organ where they enter the blood, accumulate and undergo biotransformation and detoxification. In the process of metabolism in the liver for some chemicals, for example, thio- and dithiophosphates, the formation of more toxic metabolites is a characteristic, which determine the anticholinesterase effect and the main pathological effects in the body [3, 4]. In addition, under the influence of most xenobiotics, superoxide radicals are generated in the liver, which leads to oxidative stress and the pathology formation of the hepatobiliary, urinary, nervous, cardiovascular, immune, respiratory, endocrine, and reproductive systems. Oxidative stress is

стрес притаманий багатьом пестицидам, зокрема фосфорорганічним, хлорорганічним, карбаматам, піретроїдам, похідним дипіридилію, неонікотинаїдам та іншим [1, 2, 5-8].

Поряд з пестицидами для підвищення урожайності сільськогосподарських культур широко застосовуються регулятори росту рослин (PPP) синтетичного походження, зокрема N-оксид-2,6-диметилпіридин та його комплекси із протонодонорами (Івін, Потейтін, Капанін, Зеастимулін, Агростимулін, Бетаастимулін та ін.), які в малих дозах активно впливають на обмін речовин у рослинах, стимулюють ростові процеси та розвиток [9]. Наукові дані щодо токсичних властивостей та механізмів токсичної дії PPP на основі метильних похідних N-оксид піридину на організм лабораторних тварин узагальнені в наших попередніх дослідженнях [10]. Вплив на функціональний стан печінки похідних N-оксид піридину, зокрема Івіну і Потейтіну, висвітлений в основному за тривалого надходження до організму. Показано, що за хронічного перорального впливу Івін у високих дозах збільшував вміст сечовини й активність ферментів цитолізу (АЛТ і АСТ) у сироватці крові, порушував знешкоджуючу функцію печінки, збільшував перекисне окислювання ліпідів і антирадикальну активність цитозолу печінки. У гепатоцитах щурів спостерігався нерівномірний розподіл глікогену, збільшення концентрації РНК. За підгострої дії Івіну на організм щурів у дозі 50 мг/кг гістологічно виявлено потовщення мембран гепатоцитів, розростання сполучної тканини в зоні портальних полів, навколосудинний набряк, незначне звуження синусоїдів. Одночасно виявлялось збільшення кількості двоядерних гепатоцитів та істотне збільшення об'ємів частини гепатоцитів та їхніх ядер, що свідчить про компенсаторні процеси. Потейтін у цій же дозі викликав значні застійні явища в судинах печінки. Зміни мікроциркуляторного русла були меншими ніж за дії Івіну.

Гепатотропну активність синтетичних PPP за умов гострих інтоксикацій ще недостатньо вивчено. Тому одним із важливих напрямків профілактичної токсикології є з'ясування характеру гепатотоксичної дії синтетичних PPP, а також розробка профілактичних заходів гострих інтоксикацій.

inherent in many pesticides, in particular organophosphorus, organochlorine, carbamates, pyrethroids, dipyridyl derivatives, neonicotinoids and others [1, 2, 5-8].

Along with pesticides, plant growth regulators (PGRs) of synthetic origin are widely used to increase the yield of agricultural crops, in particular, 2,6-dimethylpyridine-N-oxide and its complexes with proton donors (Ivin, Poteitin, Kapanin, Zea-stimulin, Agrostimulin, Betastimulin, etc.), which in small doses actively affect the metabolism in plants, stimulate growth processes and development [9]. Scientific data on the toxic properties and mechanisms of the toxic effect of PGRs based on methyl derivatives of pyridine N-oxide on the organism of laboratory animals are summarized in the paper [10]. The effect on the liver functional state of pyridine N-oxide derivatives, in particular Ivin and Poteitin, is highlighted mainly in the long-term intake of the body. It was shown that under chronic oral exposure, Ivin in high doses increased the urea content and the activity of cytolysis enzymes (ALT and AST) in blood serum, impaired the liver detoxification function, increased lipid peroxidation and antiradical activity of the liver cytosol. An uneven distribution of glycogen, an increase in the concentration of RNA was observed in rat hepatocytes. During the subacute Ivin effect on the body of rats at a dose of 50 mg/kg, thickening of hepatocyte membranes, growth of connective tissue in the area of the portal fields, perivascular edema, and slight narrowing of the sinusoids were histologically revealed. At the same time, an increase in the number of binucleated hepatocytes and a significant expanse in the volumes of some hepatocytes and their nuclei were found, which indicates compensatory processes. Poteitin in the same dose caused significant congestion in the liver vessels. Changes in the microcirculatory channel were smaller than during Ivin activity.

The hepatotropic activity of synthetic PGRs under conditions of acute intoxication has not yet been sufficiently studied. Therefore, one of the important directions of preventive toxicology is to find out the nature of the hepatotoxic effect of synthetic PGRs, as well as to develop preventive measures for acute intoxications.

**Мета.** Дослідити вплив деяких метильних похідних N-оксид піридину на функціональний стан печінки щурів за умов одноразового перорального надходження до організму.

**Матеріали та методи досліджень.** У роботі використані PPP N-оксид-2,6-диметилпіридину (Івін), 99,9 % і комплекс N-оксид-2,6-диметилпіридину з бурштиною кислотою (Потейтін), 99,9 %, синтезовані в Інституті біоорганічної хімії НАН України імені В.П. Кухаря.

Оскільки статевої чутливості до впливу Івіну і Потейтіну не спостерігається, то дотримуючись принципів біоетики, дослідження проведені на самцях щурів Wistar Han зі статусом SPF (вільних від патогенної мікрофлори). В експерименті використано 108 щурів. Тварин отримали з розплідника ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» та після п'ятиденної акліматизації розділили на 6 груп. Контрольна група (1, 2) і піддослідні групи (3, 4, 5 і 6) склалися з 18 тварин (по 6 щурів на кожен термін досліджень). Щурам одноразово натщесерце вводили досліджувані речовини у вигляді водного розчину в шлунок за допомогою металевого зонду в дозах, відповідних 1/2 та 1/100 від ЛД<sub>50</sub>, які становлять для Івіну – 650 і 13 мг/кг маси тіла, для Потейтіну – 1150 і 23 мг/кг маси тіла. Тварин обстежували щодня. Враховували зміну поведінки, ознаки інтоксикації, загибель тварин. У динаміці (через 1, 3 і 7 діб) досліджували функціональний стан печінки за біохімічними показниками сироватки крові та за показниками ЕПР-спектроскопії тканин печінки.

Дослідження проведені відповідно до принципів біоетики та вимог гуманного ставлення до тварин (Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, 1986).

Після знеболення тварин вуглекислим газом кров забирали із стегнової вени в центрифужні пробірки. Для отримання сироватки кров центрифугували на центрифугі Elmi CM-6M протягом 10 хвилин при 3000 об/хв. У сироватці крові спектрометрично визначали: активність ферментів цитолізу аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспаратаміно-

**Aim.** To study the effect of some pyridine-N-oxide methyl derivatives on the liver functional state under a single oral dosage into the body.

**Materials and Methods.** For the research were used PGRs of 2,6-dimethylpyridine-N-oxide (Ivin), 99.9 % and complex of 2,6-dimethylpyridine-N-oxide with succinic acid (Poteitin), 99.9 %, synthesized at V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Since there is no sexual sensitivity to the influence of Ivin and Poteitin, in accordance with the principles of bioethics, the research was conducted on male Wistar Han rats with SPF status (free from pathogenic microflora). 108 rats were used in the experiment. The animals were obtained from the kennel of the State Enterprise “L.I. Medved’s Research Center for Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, The Ministry of Health of Ukraine” and after five days of acclimatization were divided into 6 groups. The control group (1, 2) and experimental groups (3, 4, 5 and 6) consisted of 18 animals (6 rats for each period of research). The tested substances were injected into the rats’ empty stomachs in the form of an aqueous solution with the help of a metal probe in doses corresponding to 1/2 and 1/100 of the DL<sub>50</sub>, which are for Ivin – 650 and 13 mg/kg of body weight, for Poteitin – 1150 and 23 mg/kg of body weight. Animals were examined daily. Changes in behavior, signs of intoxication, and death of animals were taken into account. In dynamics (after 1, 3 and 7 days), the liver functional state was studied according to the biochemical parameters of the blood serum and according to the parameters of the EPR spectroscopy of the liver tissues.

The study was conducted in accordance with the principles of bioethics and the humane treatment requirements for animals (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes, 1986).

After anesthetizing the animals with carbon dioxide, blood was taken from the femoral vein into centrifuge tubes. To obtain serum, the blood was centrifuged on an Elmi CM-6M centrifuge for 10 minutes at 3000 rpm. In the blood serum, the activity of the cytolysis enzymes alanine aminotransferase

трансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст загального протеїну, глюкози, тригліцеридів, холестерину, сечовини та креатиніну за допомогою наборів реактивів для клінічної біохімії ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна.

ЕПР-спектроскопію тканин печінки проводили на радіоспектрофотометрі фірми «Varian E-109» (USA) [11]. Для цього в декапітованих тварин виймали печінку, тканини печінки заморожували за допомогою пресформи в рідкому азоті. Отримані зразки досліджували на ЕПР-радіоспектрометрі при наступних умовах: напруга магнітного поля – 2500–3500 Gs, потужність НВЧ – 5 мВт (для реєстрації сигналу вільних радикалів – 0,2 мВт), температура рідкого азоту – 77 К. Кількісна оцінка надана по амплітуді ЕПР-сигналу з певним g-фактором тканини печінки: g-2,25 – цитохром P-450 (ЦитP-450) з гемовим залізом у низькоспинової окисленій формі; g-2,14 – Mn<sup>2+</sup>-вміщуючі протеїни ендоплазматичного ретикулула; g-2,05 – Cu<sup>2+</sup>-вміщуючі протеїни: супероксиддисмутаза, цитохромоксидаза; g-2,03 – Fe-No (нітрозильні комплекси негемового заліза з SH-групами протеїнів); g-2,00 – вільні радикали (ВР) – мітохондріальні убіхінони та флавопротеїни у вільнорадикальній формі; g-1,97 – мітохондріальний фермент сульфітоксидаза у відновленому стані з атомом Мо<sup>7+</sup> в активному центрі, ксантинооксидаза; g-1,94 – залізо-сірчані протеїни мітохондріальних дихальних ланцюгів з негемовим залізом (ЗСП) у відновленому стані. В якості внутрішнього стандарту використовували рубін, який розміщували у середині резонатора, що генерує ЕПР-спектр певної інтенсивності в залежності від умов запису і резонансних властивостей досліджуваного зразка. Результати виражали у відносних одиницях.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили стандартними методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, відмінності вважалися достовірними при P ≤ 0,05.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що при одноразовому пероральному впливові Івіну на організм самців щурів Wistar Han у дозах 13 і 650 мг/кг клінічних симптомів інтоксикації, загибелі тварин не спостерігалось у всі терміни дослідження.

(ALT) and aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), the content of total protein, glucose, triglycerides, cholesterol, urea, and creatinine were determined spectrometrically, using reagent sets for clinical biochemistry of LLC RPE “Filicite – Diagnostics”, Ukraine.

EPR spectroscopy of liver tissues was performed on a Varian E-109 radio spectrophotometer (USA) [11]. For this, the liver was removed from the decapitated animals, and the liver tissue was frozen using a mold in liquid nitrogen. The obtained samples were studied on an EPR radio spectrometer under the following conditions: magnetic field voltage – 2500–3500 Gs, microwave power – 5 mW (for free radical signal registration – 0.2 mW), liquid nitrogen temperature – 77 K. Quantitative assessment is given by amplitude EPR signal with a certain g-factor of liver tissue: g-2.25 – cytochrome P-450 (cyt-P-450) with heme iron in a low-spin oxidized form; g-2.14 – Mn<sup>2+</sup>-containing proteins of the endoplasmic reticulum; g-2.05 – Cu<sup>2+</sup>-containing proteins: superoxide dismutase, cytochrome oxidase; g-2.03 – Fe-No (nitrosyl complexes of non-heme iron with SH-groups of proteins); g-2.00 – free radicals (FR) – mitochondrial ubiquinones and flavoproteins in free radical form; g-1.97 – mitochondrial enzyme sulfite oxidase in the reduced state with a Mo<sup>7+</sup> atom in the active center, xanthine oxidase; g-1.94 – iron-sulfur proteins of mitochondrial respiratory chains with non-heme iron (ISP) in the reduced state. As an internal standard, a ruby was used, which was placed in the middle of the resonator, which generates an EPR spectrum of a certain intensity depending on the recording conditions and resonance properties of the sample under study. The results were expressed in relative units.

Statistical processing of research results was carried out by standard methods of variational statistics using Student's t-test, differences were considered significant at P ≤ 0.05.

**Research results and their discussion.** It was established that with a single oral Ivin exposure into the body of male Wistar Han rats in doses of 13 and 650 mg/kg clinical symptoms of intoxication, the death of animals was not observed during all periods of the study.

Як видно із табл. 1, за впливу Івіну в дозі 13 мг/кг мало місце вірогідне підвищення вмісту сечовини в сироватці крові на 10,2 %, 20,1 % і 15,3 % через 1, 3 і 7 добу досліджень, підвищення вмісту глюкози на 19,8 % на 1 добу, а також спостерігалася тенденція до підвищення вмісту креатиніну в усі строки досліджень.

As can be seen from Table 1, under the Ivin influence at a dose of 13 mg/kg, there was a probable increase in the content of urea in the blood serum by 10.2 %, 20.1 % and 15.3 % after 1st, 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> days of research, an increase in the content glucose by 19.8 % for 1 day, and there was also a tendency to increase the creatinine content in all research periods.

Таблиця 1

**Біохімічні показники функціонального стану печінки щурів-самців при одноразовому пероральному введенні Івіну в дозах 13 і 650 мг/кг (M ± m)**

Table 1

**Biochemical indicators of the liver functional state of male rats after a single oral administration of Ivin in doses of 13 and 650 mg/kg (M ± m)**

Показники/ <i>Indicators</i>	Строки досліджень (доба) / Terms of research (day)	Доза, мг/кг / Dose, mg/kg		
		Контроль / Control	13	650
ЛФ, нмоль/с·л ALP, nmol/c·l	1	2139,34 ± 68,09	2107,17 ± 102,13	1672,87 ± 85,11*
	3	2134,29 ± 76,68	1933,37 ± 94,10	1739,05 ± 94,10*
	7	2189,13 ± 87,83	1919,38 ± 91,49	1711,88 ± 109,79*
АЛТ, мкмоль/год·мл ALT, μmol/hour·ml	1	0,47 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,45 ± 0,02
	3	0,43 ± 0,02	0,48 ± 0,03	0,40 ± 0,04
	7	0,46 ± 0,03	0,52 ± 0,03	0,42 ± 0,03
АСТ, мкмоль/год·мл / AST, μmol /hour·ml	1	0,66 ± 0,03	0,70 ± 0,04	0,81 ± 0,03*
	3	0,72 ± 0,03	0,76 ± 0,04	0,79 ± 0,04
	7	0,74 ± 0,03	0,77 ± 0,02	0,74 ± 0,04
Сечовина, ммоль/л /Urea, mmol /l	1	8,96 ± 0,19	9,87 ± 0,19*	10,29 ± 0,23*
	3	8,82 ± 0,14	10,59 ± 0,20*	8,69 ± 0,16
	7	8,91 ± 0,19	10,27 ± 0,25*	9,38 ± 0,19
Креатинін, мкмоль/л / Creatinine, μmol /l	1	110,62 ± 3,35	127,48 ± 8,92	159,09 ± 11,15*
	3	112,23 ± 5,65	133,61 ± 7,92	136,81 ± 7,92*
	7	118,07 ± 4,52	134,68 ± 7,92	150,71 ± 7,92*
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	1	2,40 ± 0,12	2,38 ± 0,09	2,74 ± 0,23
	3	1,84 ± 0,39	2,19 ± 0,31	1,83 ± 0,25
	7	2,32 ± 0,16	2,18 ± 0,15	2,04 ± 0,10
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/l /	1	0,63 ± 0,08	0,69 ± 0,07	0,68 ± 0,08
	3	0,68 ± 0,02	0,73 ± 0,06	0,72 ± 0,04
	7	0,75 ± 0,06	0,76 ± 0,06	0,74 ± 0,07
Загальні протеїни, г/л Total proteins, g/l /	1	65,91 ± 1,09	69,18 ± 2,46	67,85 ± 2,78
	3	62,12 ± 2,05	62,30 ± 2,18	65,43 ± 1,73
	7	66,81 ± 2,70	64,30 ± 1,98	64,69 ± 1,48
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	1	6,58 ± 0,14	7,88 ± 0,32*	9,22 ± 0,51*
	3	4,10 ± 0,86	4,18 ± 0,49	5,02 ± 0,72
	7	6,33 ± 0,24	6,71 ± 0,3	6,82 ± 0,29

Примітка: \* – P ≤ 0,05  
Note: \* – P ≤ 0,05

За гострого перорального впливу Івіну у дозі 650 мг/кг у піддослідних тварин порівняно з контрольними на 1, 3 і 7 добу досліджень спостерігалось вірогідне зниження активності ЛФ на 21,8 %, 18,5 %, 21,8 %, а також підвищення вмісту креатиніну на 43,8 %, 21,9 %, 27,6 % відповідно. На 1 добу досліджень у сироватці крові виявлено вірогідне підвищення активності АСТ на 22,7 %, вмісту сечовини на 14,8 % та глюкози на 40,0 %. На 3 і 7 добу зберігалась тенденція до підвищення рівнів глюкози на 22,4 %. Змін інших вивчених показників не встановлено.

У табл. 2 відображено дані ЕПР-спектроскопії за одноразового перорального впливу Івіну. Як видно, за впливу Івіну в дозі 13 мг/кг на 1 добу досліджень спостерігалось вірогідне зниження ЕПР-сигналу g-1,97 – Mo<sup>7+</sup>-вміщуючих протеїнів на 23,0 %, змін інших спектрів ЕПР не виявлено. На 3 добу дані ЕПР спектроскопії за впливу Івіну не відрізнялись від контролю, але спостерігалось незначне збільшення (на 14,0 %) ЕПР-сигналу g-2,03 нітрозильних комплексів і зниження ЕПР-сигналу g-1,97 – Mo<sup>7+</sup>-вміщуючих протеїнів на 25,0 %. На 7 добу виявлено вірогідне зниження ЕПР-сигналу g-2,00 ВР на 22,0 % і незначне зниження (на 10,0 %) ЕПР-сигналу g-2,25 – ЦитР-450.

За впливу Івіну в дозі 650 мг/кг на 1 добу досліджень спостерігалось вірогідне збільшення вмісту ЗСП на 16 %, вірогідних змін інших спектрів ЕПР не виявлено, але мало місце незначне зниження ( $p \geq 0,05$ ) нітрозильних комплексів на 23,0 % і ЕПР-сигналу Cu<sup>2+</sup>-вміщуючих протеїнів на 18,0 %. На 3 добу дані ЕПР спектроскопії за впливу Івіну не відрізнялись від контролю. На 7 добу виявлено вірогідне зниження вмісту ЦитР-450 на 23,0 %, нітрозильних комплексів на 27,0 %, ВР на 23 % і ЗСП на 16 %.

При одноразовому пероральному впливові Потейтіну на організм самців щурів у дозах 23 і 1150 мг/кг загибель тварин не відбувалась у всі терміни дослідження. Після введення Потейтіну в дозі 1150 мг/кг у тварин з'явилися клінічні симптоми інтоксикації у вигляді пригнічення активності та скуйовдженої шерсті упродовж 24 годин.

За впливу Потейтіну на організм щурів у дозі 23 мг/кг спостерігалось вірогідне підвищення вмісту сечовини в сироватці крові на 11 % і 8,0 % на 1 і 3 добу досліджень, підви-

During the acute oral Ivin exposure at a dose of 650 mg/kg, compared to control animals, on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 7<sup>th</sup> days of the study, a significant decrease in the activity of ALP by 21.8 %, 18.5 %, 21.8 %, as well as an increase in the content of creatinine by 43.8 %, 21.9 %, 27.6 %, respectively. On the 1st day of research, a significant increase in AST activity by 22.7 %, urea content by 14.8 %, and glucose by 40.0 % was found in blood serum. On the 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> day, there was a tendency to increase glucose levels by 22.4 %. No changes in other studied indicators were found.

Table 2 shows the data of EPR spectroscopy after a single oral Ivin exposure. As can be seen, under the Ivin influence at a dose of 13 mg/kg for the 1st day of research, a significant decrease in the EPR signal of g-1.97 – Mo<sup>7+</sup>-containing proteins by 23.0 % was observed, no changes in other EPR spectra were detected. On the 3rd day, EPR spectroscopy data under the Ivin influence did not differ from the control, but a slight increase (by 14.0 %) in the EPR signal g-2.03 of nitrosyl complexes and a decrease in the EPR signal g-1.97 of Mo<sup>7+</sup>-containing proteins was observed by 25.0 %. On the 7<sup>th</sup> day, a significant decrease in the EPR signal of g-2.00 FR by 22.0 % and a slight decrease (by 10.0 %) in the EPR signal of g-2.25 – cyt-P-450 was revealed.

Under the Ivin influence in a dose of 650 mg/kg for the 1st day of research, a significant increase in the content of ISP by 16 % was observed, significant changes in other EPR spectra were not detected, but there was a slight decrease ( $p \geq 0.05$ ) of nitrosyl complexes by 23.0 % and of the EPR signal of Cu<sup>2+</sup>-containing proteins by 18.0 %. On the 3rd day, EPR spectroscopy data under the Ivin influence did not differ from the control. On the 7th day, a probable decrease in the content of cyt-P-450 by 23.0 %, nitrosyl complexes by 27.0 %, FR by 23 % and ISP by 16 % was found.

With a single oral exposure of Poteitin into the body of male rats in doses of 23 and 1150 mg/kg, the animals did not die during all periods of the study. After administration of Poteitin at a dose of 1150 mg/kg, the animals showed clinical symptoms of intoxication in the form of activity inhibition and disheveled fur within 24 hours.

Under the influence of Poteitin on the body of rats at a dose of 23 mg/kg, a signifi-

Таблиця 2

Показники ЕПР-спектрів печінки щурів за гострої дії Івіну в дозах 13 і 650 мг/кг (M ± m)

Table 2

Indicators of the liver EPR spectra of rats under the acute action of Ivin in doses of 13 and 650 mg/kg (M ± m)

Групи тварин / Animal groups	Показники ЕПР, ум.од. / Indicators of EPR, conventional units							
	Цитохром P-450, g-2,25 / Cytochrome P- 450, g-2,25	Mn <sup>2+</sup> - вміщуючі протеїни, g-2,14 / Mn <sup>2+</sup> - containing proteins, g-2,14	Cu <sup>2+</sup> - вміщуючі протеїни, g-2,05 / Cu <sup>2+</sup> - containing proteins, g-2,05	Fe-No (нітрозиль- ні комплекси), g-2,03 / Fe-No (nitrosyl complexes), g-2,03	Вільні радикали, g-2,00 / Free radicals, g-2,00	Mo <sup>7+</sup> - вміщуючі протеїни, g-1,97 / Mo <sup>7+</sup> - containing proteins, g-1,97	Залізо-сірчані протеїни, g-1,94 / Iron-sulfur proteins, g-1,94	
	1 доба / day							
Контроль / Control	1,00 ± 0,07	1,00 ± 0,04	1,00 ± 0,16	1,00 ± 0,05	1,00 ± 0,05	1,00 ± 0,08	1,00 ± 0,02	
13 мг/кг / 13 mg/kg	0,98 ± 0,05	1,07 ± 0,07	1,00 ± 0,07	1,05 ± 0,10	0,88 ± 0,04	0,77 ± 0,06*	1,02 ± 0,04	
650 мг/кг / 650 mg/kg	1,05 ± 0,06	1,03 ± 0,04	0,82 ± 0,05	0,77 ± 0,14	1,03 ± 0,02	0,97 ± 0,08	1,16 ± 0,04*	
	3 доба / day							
Контроль / Control	1,00 ± 0,07	1,00 ± 0,04	1,00 ± 0,04	1,00 ± 0,10	1,00 ± 0,04	1,00 ± 0,16	1,00 ± 0,04	
13 мг/кг / 13 mg/kg	1,00 ± 0,05	1,03 ± 0,08	1,03 ± 0,11	1,14 ± 0,14	0,94 ± 0,03	0,75 ± 0,15	1,00 ± 0,03	
650 мг/кг / 650 mg/kg	0,99 ± 0,05	0,98 ± 0,03	1,02 ± 0,07	0,95 ± 0,14	0,93 ± 0,03	0,91 ± 0,11	0,98 ± 0,06	
	7 доба / day							
Контроль / Control	1,00 ± 0,05	1,00 ± 0,08	1,00 ± 0,04	1,00 ± 0,10	1,00 ± 0,07	1,00 ± 0,12	1,00 ± 0,03	
13 мг/кг / 13 mg/kg	0,9 ± 0,04	0,97 ± 0,08	1,02 ± 0,05	0,91 ± 0,10	0,78 ± 0,06*	1,03 ± 0,22	0,92 ± 0,05	
650 мг/кг / 650 mg/kg	0,77 ± 0,05*	0,94 ± 0,07	0,98 ± 0,13	0,73 ± 0,05*	0,77 ± 0,02*	0,97 ± 0,13	0,84 ± 0,03*	

Примітка: \* – P ≤ 0,05 / Note: \* – P ≤ 0,05

шення вмісту креатиніну на 22,7 % і 16,5 % на 1 і 3 добу, відповідно, а також підвищення активності ЛФ на 1 добу досліджень на 19,9 % (табл. 3).

За гострої дії Потеїтіну в дозі 1150 мг/кг, у піддослідних тварин порівняно з контрольними спостерігалось вірогідне зниження активності ЛФ на 14,0 % і 20,0 % на 1 і 7 добу досліджень, а також підвищення вмісту сечовини на 28,0 % і 12,0 % на 1 і 3 добу, підвищення вмісту креатиніну на 27,6 % і

cant increase in the content of urea in the blood serum by 11 % and 8.0% was observed on the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days of the study, an increase in the creatinine content by 22.7 % and 16.5 % on the 1st and 3<sup>rd</sup> days, respectively, as well as an increase in ALP activity on the 1st day of research by 19.9 % (table 3).

Under the acute action of Poteitin at a dose of 1150 mg/kg, experimental animals compared to control animals showed a significant decrease in ALP activity by 14.0 % and 20.0 %

Таблиця 3

**Біохімічні показники функціонального стану печінки шурів-самців при одноразовому пероральному введенні Потеїтіну в дозах 23 і 1150 мг/кг**

Table 3

**Biochemical indicators of the liver functional state of male rats after a single oral administration of Poteitin in doses of 23 and 1150 mg/kg (M ± m)**

Показники/ <i>Indicators</i>	Строки досліджень (доба) / Terms of research (day)	Доза, мг/кг / Dose, mg/kg		
		Контроль / Control	23	1150
ЛФ, нмоль/с·л / ALP, nmol/c·l	1	2152,21 ± 68,09	2580,08 ± 102,13*	1849,81 ± 112,34*
	3	2129,28 ± 92,65	279,88 ± 74,12	1842,11 ± 88,94
	7	2169,32 ± 99,81	2065,57 ± 106,46	1726,02 ± 66,54*
АЛТ, мкмоль/год·мл ALT, μmol/hour·ml	1	0,43 ± 0,02	0,50 ± 0,03	0,47 ± 0,02
	3	0,44 ± 0,03	0,48 ± 0,04	0,45 ± 0,03
	7	0,42 ± 0,02	0,47 ± 0,02	0,39 ± 0,03
АСТ, мкмоль/год·мл / AST, μmol /hour·ml	1	0,85 ± 0,03	0,94 ± 0,04	0,91 ± 0,04
	3	0,88 ± 0,03	0,95 ± 0,03	0,91 ± 0,04
	7	0,87 ± 0,02	0,89 ± 0,03	0,84 ± 0,04
Сечовина, ммоль/л / Urea, mmol /l	1	7,94 ± 0,19	8,84 ± 0,22*	10,17 ± 0,23*
	3	7,99 ± 0,19	8,66 ± 0,19*	8,93 ± 0,23*
	7	7,90 ± 0,17	7,66 ± 0,20	8,33 ± 0,22
Creatinine, μmol /l Креатинін, мкмоль/л	1	117,27 ± 3,32	143,83 ± 5,54*	149,59 ± 6,64*
	3	119,41 ± 3,44	139,15 ± 5,74*	152,38 ± 8,04*
	7	120,23 ± 7,48	141,44 ± 9,68	151,54 ± 12,83
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	1	2,33 ± 0,14	2,46 ± 0,29	2,56 ± 0,45
	3	1,81 ± 0,34	2,04 ± 0,17	2,54 ± 0,26
	7	1,94 ± 0,12	1,88 ± 0,34	2,30 ± 0,29
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1	0,60 ± 0,09	0,66 ± 0,07	0,62 ± 0,07
	3	0,67 ± 0,06	0,66 ± 0,05	0,76 ± 0,05
	7	0,76 ± 0,07	0,74 ± 0,07	0,59 ± 0,05
Загальні протеїни, г/л Total proteins, g/l	1	64,42 ± 1,60	63,30 ± 1,31	61,70 ± 4,10
	3	63,12 ± 1,24	62,04 ± 0,85	63,57 ± 2,68
	7	62,06 ± 1,77	61,91 ± 1,05	62,52 ± 1,73
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	1	4,14 ± 0,30	4,57 ± 0,33	11,10 ± 0,63*
	3	5,89 ± 0,42	6,37 ± 0,20	6,99 ± 0,37
	7	4,74 ± 0,24	5,08 ± 0,42	4,71 ± 0,59

Примітка: \* – P ≤ 0,05  
Note: \* – P ≤ 0,05

27,6 % на 1 і 3 добу досліджень, відповідно. На 1 добу досліджень у сироватці крові відбувалося вірогідне підвищення вмісту глюкози на 168,0 %. Змін інших вивчених показників не встановлено.

Як видно із табл. 4, за впливу Потейтіну в дозі 23 мг/кг на 1 добу досліджень спостерігалось вірогідне зниження ЕПР-сигналів ВР і  $Mn^{7+}$ -вміщуючих протеїнів на 12,0 % і 49,0 % відповідно, вірогідних змін інших спектрів ЕПР не виявлено, але відбувалось зниження ЕПР-сигналів нітрозильних комплексів на 29,0 %. На 3 добу вірогідно підвищувався вміст  $Cu^{2+}$ -вміщуючих протеїнів (на 23,0 %) та спостерігалася тенденція до зниження ЕПР-сигналів нітрозильних комплексів і  $Mo^{7+}$ -вміщуючих протеїнів. На 7 добу виявлено вірогідне зниження вмісту цит-Р-450, ВР на 14,0 % і ЗСП на 12,0 % та невірогідне, але значиме збільшення ЕПР-сигналу  $Mo^{7+}$ -вміщуючих протеїнів (на 41,0 %).

За впливу Потейтіну в дозі 1150 мг/кг на 1 добу виявлено вірогідне зниження ЕПР-сигналів ВР на 15,0 % та ЗСП на 16 %, вірогідних змін інших ЕПР-сигналів у тканинах печінки не встановлено, але спостерігалось зниження ( $p \geq 0,05$ ) ЕПР-сигналів нітрозильних комплексів і  $Mo^{7+}$ -вміщуючих протеїнів на 21,0 %, 24,0 % відповідно. На 3 добу вірогідно знижувався ЕПР-сигнал ЗСП на 10,0 %, інші показники не відрізнялись від контролю, але спостерігалось зниження ( $p \geq 0,05$ ) вмісту ЦитР-450 на 10,0 % і нітрозильних комплексів на 22,0 %. На 7 добу встановлено вірогідне зниження вмісту ЦитР-450 на 10,0 % і збільшення ЗСП на 6,0 %, спостерігалось невірогідне, але значиме збільшення ЕПР-сигналу  $Mo^{7+}$ -вміщуючих протеїнів (на 43,0 %).

Таким чином, виходячи з токсикодинаміки, вираженості та значущості виявлених змін досліджених показників, можна вважати, що основним ефектом за гострої дії досліджених РРР (Івіну і Потейтіну) є гіперглікемія. Оскільки підвищення рівня глюкози в крові має дозову залежність, не перевищує величину 11,1 ммоль/л і спостерігається тільки на 1 добу досліджень, то виявлений ефект може бути пов'язаним із стресогенною реакцією організму на хімічний чинник [12, 13]. Однак, не виключено, що за тривалого впливу стійке підвищення

on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> day of the study, as well as an increase in urea content by 28.0 % and 12.0 % on the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days, increase in creatinine content by 27.6 % and 27.6 % on the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days of research, respectively. On the 1<sup>st</sup> day of research, there was a significant increase in glucose content by 168.0 % in blood serum. No changes in other studied indicators were found.

As it can be seen from the table 4, under the influence of Poteitin in a dose of 23 mg/kg for a day of research, a significant decrease in the EPR signals of FR and  $Mn^{7+}$ -containing proteins was observed by 12.0 % and 49.0%, respectively, no significant changes in other EPR spectra were detected, but there was a decrease EPR signals of nitrosyl complexes by 29.0 %. On the 3<sup>rd</sup> day, the content of  $Cu^{2+}$ -containing proteins significant increased (by 23.0 %), and a tendency to decrease EPR signals of nitrosyl complexes and  $Mo^{7+}$ -containing proteins was observed. On the 7<sup>th</sup> day, a significant decrease in the content of cyt-P-450, FR by 14.0 % and ISP by 12.0 % and an improbable but significant increase in the EPR signal of  $Mo^{7+}$ -containing proteins (by 41.0 %) were found.

Under the influence of Poteitin in a dose of 1150 mg/kg for a day, a significant decrease of EPR signals of FR by 15.0 % and ISP by 16 % was found, significant changes of other EPR signals in liver tissues were not established, but a decrease was observed ( $p \geq 0,05$ ) EPR signals of nitrosyl complexes and  $Mo^{7+}$ -containing proteins by 21.0 %, 24.0 %, respectively. On the 3<sup>rd</sup> day, the EPR signal of the ISP probably decreased by 10.0 %, other parameters did not differ from the control, but there was a decrease ( $p \geq 0.05$ ) in the content of cyt-P-450 by 10.0 % and nitrosyl complexes by 22.0 %. On the 7<sup>th</sup> day, a probable decrease in the content of cyt-P-450 by 10.0 % and an increase in ISP by 6.0 % were established, an improbable but significant increase in the EPR signal of  $Mo^{7+}$ -containing proteins was observed (by 43.0 %).

Thus, based on the toxicodynamics, severity and significance of the detected changes in the investigated parameters, it can be assumed that the main effect of the acute action of the investigated PGRs (Ivin and Poteitin) is hyperglycemia. Since the increase in the level of glucose in the blood is dose-dependent, does not exceed the value of 11.1 mmol/l and is observed

Показники ЕПР-спектрів печінки щурів за гострої дії Потейтіну в дозах 23 і 1150 мг/кг (M ± m)

Indicators of rat liver EPR spectra under the acute effects of Poteitin in doses of 23 and 1150 mg/kg (M ± m)

Групи тварин / Animal groups	Показники ЕПР, ум.од / Indicators of EPR, conventional units							
	Цитохром P-450, g-2,25 / Cytochrome P- 450, g-2,25	Mn <sup>2+</sup> - вміщуючі протейни, g-2,14 / Mn <sup>2+</sup> - containing proteins, g-2,14	Cu <sup>2+</sup> - вміщуючі протейни, g-2,05 / Cu <sup>2+</sup> - containing proteins, g-2,05	Fe-No (нітрозиль- ні комплекси), g-2,03 / Fe-No (nitrosyl complexes), g-2,03	Вільні радикали, g-2,00 / Free radicals, g-2,00	Mo <sup>7+</sup> - вміщуючі протейни, g-1,97 / Mo <sup>7+</sup> - containing proteins, g-1,97	Залізо-сірчані протейни, g-1,94 / Iron-sulfur proteins, g-1,94	
1 доба / day								
Контроль / Control	1,00 ± 0,06	1,00 ± 0,03	1,00 ± 0,04	1,00 ± 0,11	1,00 ± 0,02	1,00 ± 0,13	1,00 ± 0,02	
23 мг/кг / 23 mg/kg	0,99 ± 0,03	1,05 ± 0,07	1,07 ± 0,04	1,29 ± 0,11	0,88 ± 0,03*	0,51 ± 0,05*	0,98 ± 0,04	
1150 мг/кг / 1150 mg/kg	1,09 ± 0,05	1,00 ± 0,05	1,02 ± 0,08	0,79 ± 0,08	0,85 ± 0,05*	0,76 ± 0,17	0,84 ± 0,05*	
3 доба / day								
Контроль / Control	1,00 ± 0,07	1,00 ± 0,03	1,00 ± 0,08	1,00 ± 0,14	1,00 ± 0,06	1,00 ± 0,14	1,00 ± 0,03	
23 мг/кг / 23 mg/kg	0,97 ± 0,02	1,01 ± 0,05	0,23 ± 0,06*	0,87 ± 0,14	0,99 ± 0,03	0,81 ± 0,08	1,05 ± 0,03	
1150 мг/кг / 1150 mg/kg	0,90 ± 0,07	0,97 ± 0,03	1,02 ± 0,08	0,78 ± 0,09	0,89 ± 0,04	0,94 ± 0,13	0,90 ± 0,02*	
7 доба / day								
Контроль / Control	1,00 ± 0,01	1,00 ± 0,09	1,00 ± 0,05	1,00 ± 0,08	1,00 ± 0,02	1,00 ± 0,11	1,00 ± 0,02	
23 мг/кг / 23 mg/kg	0,83 ± 0,01*	1,01 ± 0,04	0,95 ± 0,05	0,96 ± 0,08	0,86 ± 0,02*	1,41 ± 0,22	0,88 ± 0,02*	
1150 мг/кг / 1150 mg/kg	0,90 ± 0,02*	1,07 ± 0,03	1,05 ± 0,05	0,92 ± 0,08	0,95 ± 0,04	1,43 ± 0,22	1,06 ± 0,01*	

Примітка: \* – P ≤ 0,05 / Note: \* – P ≤ 0,05

рівня глюкози в сироватці крові може призвести до порушення вуглеводного обміну і виникнення різних патологічних станів. Підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові (кінцевих продуктів катаболізму білка) можна пов'язати з інтенсифікацією розкладу білка, що узгоджується з раніше отриманими даними при дослідженні субхронічної токсичності метильних похідних N-оксид піридину [10, 14]. Разом з тим, підвищення вмісту в сироватці крові сечовини і креатиніну може також свідчити про порушення фільтраційної і видільної функцій нирок, що потребує подальших досліджень в цьому напрямку.

Отримані дані ЕПР-спектроскопії тканин печінки свідчать, що за гострого впливу Івін у високій дозі (650 мг/кг) і Потейтін у дозах 23 мг/кг і 1150 мг/кг знижують вміст ЦитР-450, що може бути пов'язано з інгібуванням активності монооксигеназної системи (МОГС) печінки. Результати досліджень співвідносяться з раніше отриманими даними про те, що Івін є слабким інгібітором ферментів МОГС, оскільки знижує активність N-амінопіриндеметиلاзи і р-анілінгідроксилази в тканинах печінки щурів [15].

Обидві речовини знижують ВР у печінці практично в усі терміни досліджень, але більш виражений і вірогідний ефект спостерігається за впливу Івіну в обох дозах на 7 добу. За впливу Потейтіну зниження ВР відбувається також у всі строки досліджень, але вірогідний ефект спостерігається на 1 добу в обох дозах і на 7 добу в меншій дозі (23 мг/кг). Зниження ЕПР-сигналу вільних радикалів свідчить про пригнічення електротранспортних процесів у дихальному ланцюжку мітохондрій та інгібування процесів окиснення.

Як Івін, так і Потейтін переважно знижували ЕПР-сигнал ЗСП у високих дозах. Зменшення вмісту ЗСП, що здатні акцептувати NO, може сприяти зменшенню формування лабільного нітрозильного комплексу. Одночасне зниження ЕПР-сигналів ВР і ЗСП свідчить про зниження транспорту електронів у мітохондріальному дихальному ланцюжку, що може бути причиною зниження утворення активних форм кисню та перекисного окислення ліпідів [16]. Вірогідних змін рівня нітрозильних комплексів негемового заліза за впливу

only for 1 day of research, the detected effect may be related to the body stressogenic reaction to a chemical factor [12, 13]. However, it is possible that with long-term exposure, a persistent increase in the level of glucose in the blood serum can lead to a violation of carbohydrate metabolism and the emergence of various pathological conditions. An increase in the level of urea and creatinine in blood serum (the end products of protein catabolism) can be associated with the intensification of protein breakdown, which is consistent with previously obtained data in the study of subchronic toxicity of methyl derivatives of pyridine N-oxide [10, 14]. At the same time, an increase in the content of urea and creatinine in the blood serum may also indicate a violation of the filtering and excretory functions of the kidneys, which requires further research in this direction.

The obtained data of EPR-spectroscopy of liver tissues indicate that under acute Ivin exposure in a high dose (650 mg/kg) and Poteitin in doses of 23 mg/kg and 1150 mg/kg reduce the content of cyt-P-450, which may be associated with inhibition activity of the monooxygenase system (MOGS) of the liver. The research results correlate with the previously obtained data that Ivin is a weak inhibitor of MOGS enzymes, as it reduces the activity of N-aminopyrine demethylase and p-aniline hydroxylase in rat liver tissues [15].

Both substances reduce FR in the liver at almost all times of research, but a more pronounced and probable effect is observed when exposed to Ivin in both doses for 7 days. Under the influence of Poteitin, FR reduction also occurs in all study periods, but the probable effect is observed for 1 day in both doses and for 7 days in a smaller dose (23 mg/kg). A decrease in the EPR signal of free radicals indicates inhibition of electron transport processes in the respiratory chain of mitochondria and inhibition of oxidation processes.

Both Ivin and Poteitin mainly reduced the EPR signal of ISP in high doses. Reducing the content of ISP, capable of accepting NO, can help reduce the formation of a labile nitrosyl complex. A simultaneous decrease in the EPR signals of FR and ISP indicates a decrease in electron transport in the mitochondrial respiratory chain, which may be the reason for a decrease in the formation of reactive oxygen species and lipid peroxidation [16]. Probable

Потейтіну не виявлено. Івін у дозі 650 мг/кг на 7 добу досліджень зменшував їх вміст у тканинах печінки, що свідчить про зниження пула вільного оксиду в організмі тварин.

Як відомо, ксантиноксидаза найактивніша в цитозолі печінки і відіграє важливу роль генератора активних форм кисню в біохімічних процесах [17, 18]. Тому зниження  $\text{Mo}^{7+}$ -вміщуючих протеїнів (каталітичні центри ксантиноксидази) за впливу Івіну в дозі 13 мг/кг і Потейтіну в дозі 23 мг/кг на 1 добу, та підвищення вмісту  $\text{Cu}^{2+}$ -вміщуючих протеїнів (каталітичні центри супероксиддисмутази) за впливу Потейтіну в дозі 23 мг/кг на 3 добу досліджень може свідчити про активацію антирадикальних процесів.

### Висновки

1. Івін і Потейтін за гострого перорально-го впливу проявляють слабкий гепатотропний ефект, що характеризується гіперглікемією, незначним зниженням активності лужної фосфатази, підвищенням рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові. Гіперглікемія може бути пов'язана зі стресогенною реакцією на хімічний чинник, що за умов тривалого впливу досліджених речовин може призвести до порушення вуглеводного обміну і виникнення різних патологічних станів. Інтенсифікація розпаду білків і накопичення в сироватці крові сечовини та креатиніну може призвести до порушення фільтраційної та видільної функцій нирок, що потребує подальших досліджень і уточнень.

2. За гострого перорального впливу Івін і Потейтін знижують ЕПР-спектри печінки щурів – ЦитР-450, вільних радикалів, залізо-сірчаних протеїнів, нітрозильних комплексів негемового заліза, що свідчить про зниження активності монооксигеназної системи, інгібування процесів окиснення, порушення утворення залізо-сірчаних комплексів і зменшення формування лабільного нітрозильного комплексу. Зниження вмісту  $\text{Mo}^{7+}$ -вміщуючих протеїнів і підвищення вмісту  $\text{Cu}^{2+}$ -вміщуючих протеїнів може бути пов'язане з активацією антирадикальних процесів у печінці щурів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

changes in the level of nitrosyl complexes of non-heme iron under the influence of Poteitin were not detected. Ivin at a dose of 650 mg/kg on the 7th day of the study reduced their content in the liver tissues, which indicates a decrease in the pool of free oxide in the animals' bodies.

As is known, xanthine oxidase is most active in the liver cytosol and plays an important role as a generator of reactive oxygen species in biochemical processes [17, 18]. Therefore, a decrease in  $\text{Mo}^{7+}$ -containing proteins (catalytic centers of xanthine oxidase) under the influence of Ivin in a dose of 13 mg/kg and Poteitin in a dose of 23 mg/kg for 1 day, and an increase in the content of  $\text{Cu}^{2+}$ -containing proteins (catalytic centers of superoxide dismutase) under the influence of Poteitin in a dose of 23 mg/kg on the 3rd day of research may indicate the activation of anti-radical processes.

### Conclusions

1. Ivin and Poteitin under acute oral exposure have a weak hepatotropic effect, characterized by hyperglycemia, a slight decrease in the activity of alkaline phosphatase, an increase in the level of urea and creatinine in blood serum. Hyperglycemia can be associated with a stressogenic reaction to a chemical factor, which under the conditions of long-term exposure to the studied substances can lead to a violation of carbohydrate metabolism and the emergence of various pathological conditions. Intensification of the breakdown of proteins and the accumulation of urea and creatinine in the blood serum can lead to a violation of the filtering and excretory functions of the kidneys, which requires further research and clarification.

2. Under acute oral exposure, Ivin and Poteitin reduce the EPR spectra of rat liver – cyt-450, free radicals, iron-sulfur proteins, nitrosyl complexes of non-heme iron, which indicates a decrease in the activity of the monooxygenase system, inhibition of oxidation processes, disruption of the formation of iron-sulfur complexes and a reduction in the formation labile nitrosyl complex. A decrease in the content of  $\text{Mo}^{7+}$ -containing proteins and an increase in the content of  $\text{Cu}^{2+}$ -containing proteins may be associated with the activation of antiradical processes in the liver of rats.

**Conflict of interest.** The Authors declare no conflict of interest

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ/REFERENCES

1. DSouza UJA. Pesticide toxicity and oxidative stress: a review. *Borneo Journal of Medical Sciences (BJMS)*. 2017;11(1):9–19. DOI: 10.51200/bjms.v0i0.466.
2. Tychieva D, Mirkhamidova P, Babakhanova D, Parpieva M, Alimova R. Influence of pesticides on the activity of some enzymes of rat liver and ways of their correction. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020;45(2):8–14.
3. Каган ЮС, Кокшарева НВ, Жминько ПГ. Блокаторы холинэстеразы, *Общая токсикология*, под ред. проф. Курляндского БА, проф. Филова ВА, М.: Медицина; 2002. 176–236.
4. Туманов ВВ. Діазинон. Основні аспекти біологічної дії, токсикологічні властивості та патоморфологія отруєнь. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького*. 2017;19(77):131–6. DOI: <https://doi.org/10.15421/nvlvet7729>.
5. Prodanchuk M, Balan G, Kravchuk O, Zhminko P, Maksymchuk I, Chermnykh N. To substantiation of the list of hazardous highly toxic chemicals that are subject to special control regarding handling, storage, use and disposal Part III (bipyridyl herbicides paraquat and diquat). *Ukrainian Journal Of Modern Problems Of Toxicology*. 2021;2:22–30. DOI: 10.33273/2663-4570-2021-91-2-22-30.
6. Яремчук ОЗ, Посохова КА. Зміни біохімічних показників печінки та нирок при експериментальному панкреатиті та за дії модуляторів синтезу оксиду азоту і рекомбінантної супероксиддисмутази. *Укр. біохім. журн*. 2011;83(4):57–66.
7. Fedchenko O, Zhminko P, Vasetska O, Yurchenko T, Zubko O, Tereshchenko N. Neonicotinoid pesticides and the perspectives of their use with respect to the toxicological properties (Literature review). *Ukrainian Journal Of Modern Problems Of Toxicology*. 2020;1:91–103. DOI: 10.33273/2663-4570-2020-88-1-91-103.
8. Бердиев УБ, Реутов ВП. Влияние пестицидов (диквата, гидрела, базаграна, прометрина, которана, атразина, тенорана, зенкора, девринола) на изменение содержания свободных радикалов, а также парамагнитных центров церулоплазмينا, трансферрина и Hb-NO комплексов в крови млекопитающих. *Евразийское Научное Объединение*. 2019;12(58):97–100. DOI: 10.5281/zenodo.3607475.
9. New plant growth regulators: basic research and technologies of application. Monograph. Editors: Ponomarenko SP, Iutynska HO. Kyiv: Nichlava; 2011. 210 p.
10. Васецька ОП, Жмінько ПГ. Біологічна активність і токсикологічні властивості регуляторів росту рослин – метильних похідних піридин-N-оксиду. Синтез і біоактивність функціоналізованих азотовмісних гетероциклів, за ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс; 2021. С.288–324.
11. DSouza UJA. Pesticide toxicity and oxidative stress: a review. *Borneo Journal of Medical Sciences (BJMS)*. 2017;11(1):9–19. DOI: 10.51200/bjms.v0i0.466.
12. Tychieva D, Mirkhamidova P, Babakhanova D, Parpieva M, Alimova R. Influence of pesticides on the activity of some enzymes of rat liver and ways of their correction. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020;45(2):8–14.
13. Kagan YuS, Kokshareva NV, Zhminko PG. Cholinesterase blockers. *General toxicology*, Ed. prof. KurlyandskyBA, prof. FilovaVA. М.: Medicine; 2002. P.176–236.
14. Tumanov V. Diazynon. Osnovni aspekty biolohichnoyi diyi, toksykolohichni vlastyivosti ta patomorfolohiya otruyen'. [Diazinon. The main aspects of the biological effect, toxicological properties and pathomorphology of poisoning. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. Series: Veterinary Sciences. 2017;19(77):131–6. <https://doi.org/10.15421/nvlvet7729>.
15. Prodanchuk M, Balan G, Kravchuk O, Zhminko P, Maksymchuk I, Chermnykh N. To substantiation of the list of hazardous highly toxic chemicals that are subject to special control regarding handling, storage, use and disposal Part III (bipyridyl herbicides paraquat and diquat). *Ukrainian Journal Of Modern Problems Of Toxicology*. 2021;2:22–30. DOI: 10.33273/2663-4570-2021-91-2-22-30.
16. Yaremchuk OZ, Posokhova KA. Zminy biokhimichnykh pokaznykiv pechinky ta nyrok pry eksperymental'nomu pankreatyti ta za diyi modulyatoriv syntezy oksydu azotu i rekombinantnoyi superoksyddysmutazy [The liver and kidneys biochemical indices at the experimental pancreatitis in case of the administration of nitric oxide synthesis modulators and recombinant superoxide dismutase]. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2011;83(4):57–66.
17. Fedchenko O, Zhminko P, Vasetska O, Yurchenko T, Zubko O, Tereshchenko N. Neonicotinoid pesticides and the perspectives of their use with respect to the toxicological properties (Literature review). *Ukrainian Journal Of Modern Problems Of Toxicology*. 2020;1:91–103. DOI: 10.33273/2663-4570-2020-88-1-91-103
18. Berdiev UB, Reutov VP. Vliyaniye pestsidov (dikvata, gidrela, bazagrana, prometrina, которана, атразина, тенорана, зенкора, девринола) na izmeneniye soderzhaniya svobodnykh radikalov, a takzhe paramagnitnykh tse ntrov tseruloplazmina, transferrina i Hb-NO kompleksov v krovi mlekopitayushchikh [Influence of pesticides (diquat, hydrel, bazagran, prometrin, которан, атразина, теноран, зенкор, девринол) on the change in the content of free radicals, as well as paramagnetic centers of ceruloplasmin, transferrin and Hb-NO complexes in the blood of mammals]. *Eurasian Scientific Association*. 2019;12(58):97–100. DOI: 10.5281/zenodo.3607475
19. New plant growth regulators: basic research and technologies of application. Monograph. Editors SP Ponomarenko, HO Iutynska. Kyiv: Nichlava; 2011. 210 p.
20. Vasetska OP, Zhminko PG. Biolohichna aktyvnist' i toksykolohichni vlastyivosti rehulyatoriv rostu roslyn – metyl'nykh pokhidnykh pirydyn-N-oksydu. [Biological activity and toxicological properties of plant growth regulators – methyl derivatives of pyridine-N-oxide.] *Synthesis and bioactivity of functionalized nitrogen-containing heterocycles*, edited by AI Wolf, Kyiv: Interservice; 2021. P. 288–324.
21. Hashimoto J, Jamano T, Mason HS. An electron spin reso-

11. Hashimoto J, Jamano T, Mason HS. An electron spin resonance study of microsomal electron transport. *Biolog. Chem.* 1962; 237(12):3843–4.
12. Жмінко ОП, Надточій ОП, Проданчук МГ. Вплив Івіну на білковий обмін шурів при субхронічному надходженню до організму. *Соврем. проблемы токсикол.* 2003;2:85–90.
13. Жмінко ПГ, Шуляк ВГ. Вплив деяких регуляторів росту рослин на монооксигеназу і імунну системи організму. *Матеріали наук.-практ. конференції «Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини»*, 1–3 жовтня 2005 року, Київ; 2005. 105–6.
14. Дмитренко НІ, Сноз СВ, Смердова ЛН, и др. Влияние акцепторов оксида азота на критериально значащие биохимические показатели у крыс с нитритной нагрузкой. *Соврем. проблемы токсикол.* 1998;1:24–8.
15. Hille R. Structure and Function of Xanthine Oxidoreductase. *European Journal of Inorganic Chemistry.* 2006; 2006 (10): 1913–26. DOI:10.1002/ ejic.200600087.
16. Сумбаев ВВ, Розанов АЯ. Ксантинооксидаза как компонент системы генерирования активных форм кислорода. *Соврем. проблемы токсикол.* 2001;1:16–22.
- nance study of microsomal electron transport. *Biolog. Chem.* 1962;237(12):3843–4.
12. Zhminko OP, Nadtochiy OP, Prodanchuk MG. [Effect of ivin on protein metabolism of rats at its subchronic administration into an organism]. *Modern problems of toxicology.* 2003;2:85–90.
13. Zhminko PG, Shulyak VG. Vplyv deyakykh rehulyatoriv rostu Roslyn na monooksyhenaznu i imunnu systemy orhanizmu [The influence of some plant growth regulators on the monooxygenase and immune systems of the body]. *Materials of the scientific-practical conference "Actual problems of toxicology. Safety of human life"*, October 1-3, 2005, Kyiv; 2005. 105–6.
14. Dmitrenko NP, Snoz SV, Smerdova LN, et al. Vliyaniye aktseptorov oksida azota na kriterial'no znachashchiye biokhimicheskiye pokazateli u kryс s nitritnoy nagruzkoj [Influence of nitric oxide acceptors on criterion-significant biochemical parameters in rats with nitrite load.]. *Modern problems of toxicol.* 1998;1:24–8.
15. Hille R. Structure and Function of Xanthine Oxidoreductase. *European Journal of Inorganic Chemistry.* 2006;10:1913–26. doi:10.1002/ejic.200600087.
16. Sumbaev VV, Rozanov AYа. Ksantinoksidaza kak komponent sistemy generirovaniya aktivnykh form kislороda [Xanthine oxidase as a component of the reactive oxygen species generation system]. *Modern toxicol problems.* 2001;1:16–22.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Olesya Vasetska** – Candidate of biological sciences, leading researcher of the Department of the Institute of Ecohygiene and Toxicology of Pesticides and Agrochemicals of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony str, 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-1919-8593

The article was received by the editors 08.21.2022

#### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРА

**Васецька Олеся Петрівна** – кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу «Інститут екогігієни і токсикології пестицидів та агрохімікатів» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-1919-8593

Стаття надійшла до редакції 21.08.2022