УДК: 577.353.9 doi: http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.04.063

# АКТИВНІСТЬ $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази САРКОПЛАЗМАТИЧНОГО РЕТИКУЛУМА ТА СИЛА СКОРОЧЕННЯ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ЖАБИ ЗА ДІЇ ФОСФОРООРГАНІЧНИХ ІНСЕКТИЦИДІВ

*Д. М. НОЗДРЕНКО, Л. В. КОРЧИНСЬКА, В. М. СОРОКА*

*ННЦ «Інститут біології», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна;*
*e-mail: ddd@univ.kiev.ua*

*У роботі викладено результати експериментального вивчення впливу фосфороорганічних інсектицидів, зокрема піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу на динаміку скорочення пучків волокон скелетного м'яза tibialis anterior жаби Rana temporaria, а також на $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$-АТРазну активність саркоплазматичного ретикулума. Встановлено концентраційнозалежне зниження розвитку силової відповіді ізольованих пучків волокон скелетного м'яза внаслідок нехолінергічних ефектів дії фосфороорганічних інсектицидів. Показано зниження $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазної активності саркоплазматичного ретикулума за дії досліджуваних інсектицидів. Найістотніше пригнічення активності цього ензиму спостерігалося за впливу хлорпірифосу.*

*К л ю ч о в і  с л о в а: піриміфосметил, діазинон, хлорпірифос, сила м'язового скорочення, $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазна активність.*

Фосфороорганічні сполуки завдяки своїй високій ефективності в боротьбі з різними видами комах та порівняно низькій стійкості, складають вагому частину пестицидів, які застосовуються в сучасному сільському господарстві. Широке поширення та доступність цих речовин є причиною значної кількості випадків інтоксикації. Встановлено, що за дії фосфороорганічних інсектицидів (ФОІ) відбувається порушення функціонального стану скелетних м'язів (СМ). У разі отруєння органічними фосфатами спостерігається слабкість, тремтіння, фасцикуляція та, навіть, параліч СМ [1]. Здебільшого, такі порушення скоротливої активності розглядаються як вторинні наслідки інактивації ацетилхолінестерази (АХЕ) [2].

Важливу роль у регуляції скорочення СМ відіграють іони кальцію. Внаслідок скорочення м'язів концентрація іонів в цитозолі значно зростає за рахунок їх викиду з депо. Під час м'язового скорочення викачування близько 90% іонів $Ca^{2+}$ забезпечується $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазою саркоплазматичного ретикулума (СР). Порушення кальцієвого гомеостазу м'язових клітин призводить до зміни скоротливої активності СМ. Основним механізмом токсичної дії фосфороорганічних сполук вважається пригнічення активності АХЕ шляхом фосфорилування гідроксильної групи серину активного сайту ензиму. Внаслідок цієї реакції відбувається утворення проміжного комплексу, який частково піддається гідролізу з подальшою втратою групи замісника в структурі органічних фосфатів, що призводить до утворення фосфорильованого інактивованого ензиму [3, 4].

Встановлено, що порушення нервово-м'язової передачі, зумовлені дією органічних фосфатів, призводять до змін у роботі СМ [1]. Так, у дослідженнях, проведених на експериментально виділених препаратах діафрагмального нерва та діафрагми миші, показано, що пригнічення активності АХЕ за дії ФОІ супроводжується зниженням сили м'язового скорочення. Причому за реактивації цього ензиму до 30–40% від норми відбувається відновлення початкової силової продуктивності м'яза [5]. АХЕ є сериновою гідролазою, яка здійснює гідроліз ацетилхоліну до ацетату та холіну. Пригнічення активності цього ензиму зумовлює накопичення ацетилхоліну в нервово-м'язових з'єднаннях і нервових синапсах, що призводить до гіперстимуляції нікотинових та мускаринових рецепторів автономних органів та СМ [6].

У разі підвищення концентрації ацетилхоліну в синапсі внаслідок інгібування АХЕ відбувається стійка деполяризація рухової кінцевої пластинки. Таким чином, ФОІ спочатку стимулюють, а потім пригнічують нервово-м'язову передачу як за рахунок пригнічення активності АХЕ, так і шляхом прямої дії на ацетилхолінові рецептори. Причому рівень і тривалість таких ефектів залежать від типу інсектициду та його концентрації.

ФОІ зумовлюють неконкурентне інгібування $Ca^{2+}$-АТРази плазматичної мембрани нервових клітин, що спричинює підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію і як наслідок – надмірне вивільнення нейромедіатору з подальшою абнормальною стимуляцією. Зниження активності $Ca^{2+}$-АТРази відбувається ймовірніше внаслідок порушення структурно-функціональної цілісності мембрани, а не прямої дії на ензим [7, 8].

Таким чином, досі не існує єдиного погляду на патофізіологічні зміни, що зумовлюють порушення функціонування м'язів за дії ФОІ. Їх вплив на процес скорочення потребує детального дослідження, що сприятиме удосконаленню терапевтичних підходів та попередження деструктивної дії цих речовин на м'язові клітини. Метою роботи було встановити та порівняти вплив піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу на динаміку м'язового скорочення, спричиненого стимуляцією електричними імпульсами.

## Матеріали і методи

Досліди проводили на пучках волокон м'яза *tibialis anterior*, виділених із задньої кінцівки жаби *Rana temporaria*. Дослідження відповідали основним вимогам щодо утримання та роботи з лабораторними тваринами згідно з правилами Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях. В експерименті використовували дорослих особин обох статей. Тварин забивали методом декапітації. У забитої тварини ампутували задні кінцівки, які поміщали в розчин Рінгера такого складу: 115,5 мМ NaCl, 2 мМ KCl, 1,8 М $CaCl_2$ та 2 мМ $Na_2HPO_4$ + $NaH_2PO_4$ (pH 7,0). М'яз *tibialis anterior* та пучки волокон із фрагментами сполучної тканини на кінцях виділяли механічним шляхом за допомогою наборів офтальмологічних інструментів. На виділені препарати накладали лігатури, після чого об'єкт розміщували в дослідницькій камері. Препарат протягом 60 хв адаптували в постійно циркулюючому фізіологічному розчині.

В експериментах використовували розчини піриміфосметилу в діапазоні концентрацій $1\cdot10^{-7}$–$5\cdot10^{-6}$ М, діазинону та хлорпірифосу в діапазоні концентрацій $1\cdot10^{-6}$–$1\cdot10^{-5}$ М. ФОІ розчиняли у фізіологічному розчині Рінгера.

Експерименти проводили в ізотонічному режимі за постійного контролю динамічних параметрів скорочення. Під час проведення експерименту фіксували силу скорочення, зміну довжини, температуру омиваючого розчину та параметри стимулюючого сигналу. Досліди проводили у постійно циркулюючому розчині Рінгера з періодом релаксації 3 хв. Підтримання температури здійснювали за допомогою термостатичного пристрою.

Встановлення активності $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази СР базувалося на визначенні неорганічного фосфату, який звільняється під час гідролізу АТР за дії ензиму. Концентрацію протеїну вимірювали методом Бредфорд [9].

Інкубаційну суміш (1,9 мл) готували таким чином, щоб концентрація реагентів в ній була: імідазолу – 50 мМ, KCl – 100 мМ, $MgCl_2$ – 3,5 мМ, азиду Na – 5 мМ, ЕДТА – 3 мМ, оксалату натрію – 2 мМ, АТР – 3 мМ. Для цього брали 0,1 мл імідазолу (1 М), 0,2 мл KCl (1 М), 0,1 мл $MgCl_2$ (30 мМ), 0,1 мл азиду натрію (1000 мМ), 0,2 мл ЕДТА (30 мМ), 0,2 мл оксалату натрію (20 мМ), 0,2 мл АТР (30 мМ) і доводили водою до 1,9 мл у дослідній пробі і до 2 мл у контрольній пробі. Пробірки поміщали на баню і після досягнення температури 37 °С запускали реакцію додаванням в усі пробірки 0,1 мл протеїну з вихідною концентрацією 1 мг/мл та інкубували протягом 20 хв, для зупинення реакції додавали 1,5 мл 10%-ї холодної ТХО в тій самій послідовності, в якій додавався протеїн.

Кількість неорганічного фосфату визначали за методом Фіске-Суббароу.

Метод базується на колориметричному визначенні кількості неорганічного фосфату, який утворюється за ензиматичної реакції гідролізу АТР [10]. Фосфорна кислота здатна утворювати з молібденовою кислотою комплексну сполуку, яка легко відновлюється різними відновниками з утворенням забарвленої в синій колір молібденової сині. Утворений розчин синього кольору порівнюють зі стандартним розчином солі фосфорної кислоти, який

також піддають фарбуванню. Концентрацію неорганічного фосфату в досліджуваному розчині визначають за калібрувальним графіком, який одержували з використанням стандартного розчину $KH_2PO_4$.

У дослідах використовували реактиви: 10%-ну аскорбінову кислоту, яку готують безпосередньо перед дослідом (реактив 1); 0,42%-й молібдат амонію в 1 н $H_2SO_4$ (реактив 2); 1 мл реактиву 1 і 6 мл реактиву 2 (реактив 3); розчин $KH_2PO_4$, який містить 40 мкг/мл.

Для вимірювання кількості неорганічного фосфату за визначення активності ензимів у пробірку вносили 0,9 мл надосадової рідини (джерело $P_н$) та 2,1 мл реактиву 3. Інкубували 30 хв при температурі 37 °С і визначали абсорбцію при 820 нм.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Origin 7.0 з використанням критерію Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності між дослідом і контролем за $P \leq 0,05$.

## Результати та обговорення

За дії досліджуваних ФОІ на зміну максимальної сили скорочення СМ спостерігається відмінність між дією піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу (рис. 1). Так, під впливом досліджуваних концентрацій піриміфосметилу спостерігається майже лінійне пригнічення сили скорочення, тоді як діазинон та хлорпірифос зумовлюють інтенсивніше зниження сили тільки у разі збільшення концентрації до $2,5 \cdot 10^{-6}$ М.

Діазинон та хлорпірифос спричинюють пригнічення скоротливої активності СМ в межах однакових концентраційних діапазонів, а саме $10^{-6}$–$10^{-5}$ М, водночас концентраційний діапазон впливу піриміфосметилу на динамічні параметри скорочення дещо відрізнявся і становив $10^{-7}$–$5 \cdot 10^{-6}$ М. Ці дані узгоджуються з даними інших дослідників, які в своїх експериментах [5, 11] використовували концентрації ФОІ в межах встановлених нами концентраційних діапазонів.

Незважаючи на те, що за значенням $ЛД_{50}$ піриміфосметил характеризується найменшою серед досліджуваних ФОІ токсичністю, його пригнічуюча дія на динамічні параметри скорочення порівняно з діазиноном та хлорпірифосом переважає.

Слід відмітити, що зміни скоротливої активності, одержані внаслідок дії всіх досліджуваних нами інсектицидів не відновлювалися після відмивання м'язових препаратів розчином Рінгера, тобто припинення їх дії не приводить до відновлення початкового функціонального стану СМ.

Таким чином, одержані нами дані свідчать про відмінності рівнів пригнічення сили скорочення за дії піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу залежно від їх концентрацій. Концентрація діазинону і хлорпірифосу, яка зумовлює повне пригнічення скоротливої активності СМ, у 5 разів вище, ніж відповідна концентрація піриміфосметилу.

На сьогодні відсутні дані щодо зміни активності $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази СР за дії ФОІ. Тому ми дослідили вплив піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу в концентраціях, які, згідно з результатами наших досліджень, спричинювали максимальне пригнічення динамічних параметрів скорочення на активність $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази СР.

Результати досліджень показали вірогідне зниження $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазної активності СР за дії всіх вищезазначених органічних фосфатів (рис. 1).

Встановлено, що за дії піриміфосметилу в концентрації $10^{-5}$ М $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазна активність СР м'язових клітин жаби була приблизно на 16% нижчою від контролю. Зниження активності цього ензиму під впливом діазинону в концентрації $10^{-5}$ М становило майже 18%. Виявлено, що у разі інкубації СМ із хлорпірифосом відбувалося пригнічення $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазної активності СР на 24% порівняно з контролем (рис. 2).

Одержані експериментальні дані показали пригнічення активності $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази СР за дії всіх досліджуваних ФОІ. Зниження активності цього ензиму було найбільшим за дії хлорпірифосу порівняно з діазиноном та піриміфосметилом, що, можливо, обумовлене наявністю атомів хлору в складі молекули цього інсектициду.

Встановлене нами пригнічення активності $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази СР підтверджує виявлене іншими дослідниками порушення сталості внутрішньоклітинної концентрації $Ca^{2+}$ за дії ФОІ [12].

Зниження активності $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази відбувається, ймовірно, внаслідок пору-

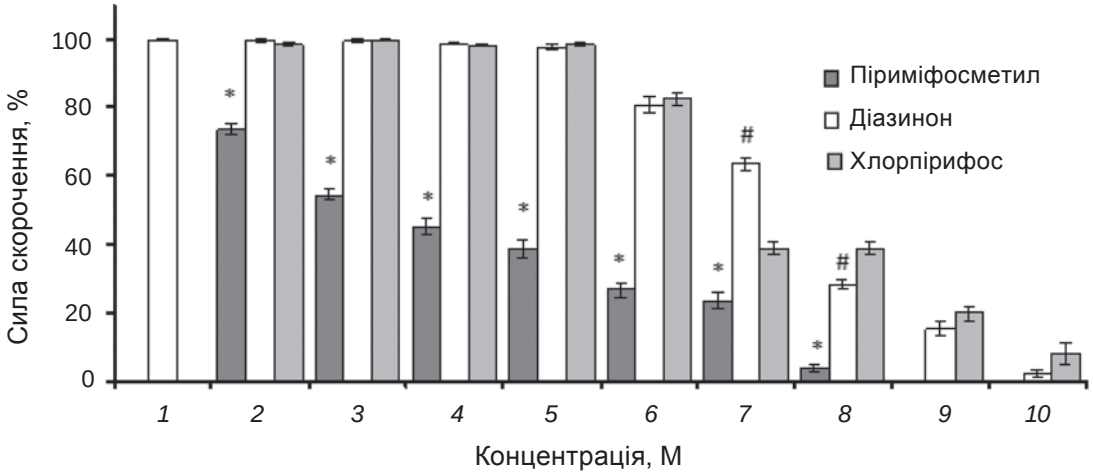


*Рис. 1. Вплив фосфороорганічних інсектицидів у концентрації $10^{-5}$ М на силу скорочення скелетних м'язів: 1 – контроль; 2–10 – концентрації інсектицидів $1\cdot10^{-7}$, $2{,}5\cdot10^{-7}$, $5\cdot10^{-7}$, $7{,}5\cdot10^{-7}$, $1\cdot10^{-6}$, $2{,}5\cdot10^{-6}$, $5\cdot10^{-6}$, $7{,}5\cdot10^{-6}$, $10^{-5}$ М (M ± m; n = 10). * Відмінність таких показників за дії піриміфосметилу від при дії діазинону та хлорпірифосу вірогідна, P < 0,05. # Відмінність таких показників за дії піриміфосметилу та діазинону за дії хлорпірифосу вірогідна, P < 0,05*

шення цілісності мембрани СР за рахунок активації процесів ПОЛ [13–15]. Відомо, що всі фосфороорганічні сполуки взаємодіють з мембранними фосфоліпідами, тому припускають, що фосфоліпідні компоненти мембран є однією з основних мішеней дії цих сполук. За отруєння ФОІ значно змінюється ліпідний склад мембран міофібрил [16]. Причому показано взаємодію деяких ФОІ з полярними голівками мембранних ліпідів, що впливає на їх взаємозв'язок із холестеролом. Така взаємодія призводить до обмеження рухливості вуглецевих ланцюгів залишків жирних кислот фосфоліпідів, що в свою чергу послаблює взаємодію жирнокислотних залишків між собою та знижує рівень адгезії ліпідів. Внаслідок таких змін зростає проникність мембрани до неелектролітів та іонофорних комплексів [17]. Вплив ФОІ на стан фосфоліпідів плазматичної мембрани м'язових клітин може призвести до порушення функціональної активності мембранозв'язаних структур. А оскільки 80% ліпідного складу мембрани СР становлять фосфоліпіди, то дія на них ФОІ може також обумовлювати одержане в наших експериментах пригнічення активності $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази СР.

Таким чином, зниження активності $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази відбувається, ймовірніше, внаслідок порушення структурно-функціональної цілісності мембрани СР, ніж прямої дії ФОІ на ензим [7].

Отже, на основі наших даних можна припустити, що одним із факторів комплексного механізму впливу ФОІ на роботу СМ є пригнічення активності $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази СР, що може частково обумовлювати зниження

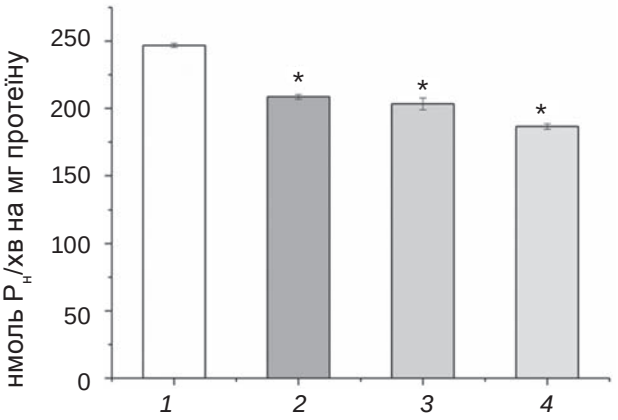


*Рис. 2. Вплив фосфороорганічних інсектицидів концентрацією $10^{-5}$ М на $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазну активність саркоплазматичного ретикулума скелетних м'язів: 1 – контроль, активність ензиму без інсектициду; 2, 3, 4 – зміна активності ензиму за дії піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу відповідно (M ± m; n = 10).* P < 0,05 відносно контролю*

скоротливої активності СМ, одержане в експериментах. Причому однією із істотних змін, що відбуваються у разі втоми м'язових волокон є підвищення концентрації $Ca^{2+}$ внаслідок порушення закачування іонів кальцію в СР [18].

Незважаючи на найнижчий рівень загальної токсичності піриміфосметилу, його пригнічуюча дія на скоротливу активність СМ була вираженішою порівняно з іншими інсектицидами. На відміну від рівномірного пригнічення динамічних параметрів скорочення за дії піриміфосметилу характер впливу діазинону та хлорпірифосу на розвиток силової відповіді на різних етапах скоротливого акту відрізняється залежно від концентрації речовини.

Клітини СМ мають спеціальні системи, які в стані спокою підтримують концентрацію $Ca^{2+}$ на низькому рівні і забезпечують його швидке видалення після припинення діючого сигналу. Підтримання низької концентрації $Ca^{2+}$ в цитоплазмі більшості клітин, зокрема м'язових, забезпечується роботою спеціальних мембранних ензимів – $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРаз плазматичної мембрани та СР, які здатні переносити крізь мембрану 2 іона кальцію проти градієнта його концентрації за рахунок гідролізу 1 молекули АТР. $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРаза СР відіграє важливу роль у регуляції скорочення–розслаблення СМ, забезпечуючи акумуляцію іонів $Ca^{2+}$ у внутрішніх порожнинах ретикулума, внаслідок чого відбувається зниження концентрації кальцію в цитоплазмі та подальше блокування взаємодії актину з міозином. Тобто порушення кальцієвого гомеостазу беззаперечно призведе до змін функціонального стану м'яза [19, 20].

Таким чином, результати наших досліджень показали концентраційнозалежне пригнічення скоротливої активності СМ за дії піриміфосметилу, діазинону та хлорпірифосу. Причому зниження силової продуктивності та зміни довжини під час скорочення підсилювалось у разі збільшення тривалості дії інсектицидів у всіх дослідах.

На основі наших експериментальних даних можна припустити, що одним із факторів комплексного механізму впливу фосфороорганічних інсектицидів на роботу СМ є пригнічення $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРази СР, що може частково обумовлювати зниження динамічних параметрів скорочення, одержане в експериментах.

## АКТИВНОСТЬ $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазы САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА И СИЛА СОКРАЩЕНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЛЯГУШКИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ИНСЕКТИЦИДОВ

*Д. Н. Ноздренко, Л. В. Корчинская, В. М. Сорока*

ННЦ «Институт биологии», Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина;
e-mail: ddd@univ.kiev.ua

В работе изложены результаты экспериментального изучения влияния фосфорорганических инсектицидов, в частности пиримифосметила, диазинона и хлорпирифоса на динамику сокращения пучков волокон скелетной мышцы *tibialis anterior* лягушки *Rana temporaria*, а также на $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазную активность саркоплазматического ретикулума. Установлено концентрационнозависимое снижение развития силового ответа изолированных пучков волокон мышцы в результате нехолинэргических эффектов действия фосфорорганических инсектицидов. Показано снижение $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазной активности саркоплазматического ретикулума под действием исследуемых инсектицидов. Наиболее существенное угнетение активности данного энзима наблюдалось под влиянием хлорпирифоса.

Ключевые слова: пиримифосметил, диазинон, хлорпирифос, сила мышечного сокращения, $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-АТРазная активность.

## ACTIVITY OF $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-ATPase OF SARCOPLASMIC RETICULUM AND CONTRACTION STRENGTH OF THE FROG SKELETAL MUSCLES UNDER THE EFFECT OF ORGANOPHOSPHORUS INSECTICIDES

*D. M. Nozdrenko, L. V. Korchinska, V. M. Soroca*

Educational and Scientific Centre Institute of Biology, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; e-mail: ddd@univ.kiev.ua

The results of an experimental study of organophosphorus insecticides, including pirimiphosmethyl, diazinon and chlorpyrifos caused a decline of the contraction properties in *m. tibialis anterior* fiber bundles of *Rana temporaria*, as well as sarcoplasmic reticulum $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-ATPase enzymatic activity reduction are outlined in this paper. Concentration-dependent strengths response diminishing in isolated skeletal muscle fiber bundles as a result of non-cholinergic influence of organophosphorus insecticides were found. A decrease of $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-ATPase enzymatic activity in sarcoplasmic reticulum was observed after administration of each insecticide. The most significant inhibition of this enzyme was observed when using chlorpyrifos.

Key words: pirimiphosmethyl, diazinon and chlorpyrifos, strength of muscle contraction, $Ca^{2+}$,$Mg^{2+}$-ATPase activity.

### References

1. Gupta R. C. Toxicology of organophosphate and carbamate compounds. Academic Press, 2006. 763 p.
2. John M., Oommen A., Zachariah A. Muscle injury in organophosphorus poisoning and its role in the developmentof intermediate syndrome. *Neurotoxicol.* 2003;24(1):43-53.
3. Mileson B. E., Chambers J. E., Chen W. L., Dettbarn W., Ehrich M., Eldefrawi A. T., Gaylor D. W., Hamernik K., Hodgson E., Karczmar A. G., Padilla S., Pope C. N., Richardson R. J., Saunders D. R., Sheets L. P., Sultatos L. G., Wallace K. B. Common mechanism of toxicity: a case study of organophosphorus pesticides. *Toxicol Sci.* 1998;41(1):8-20.
4. Fukuto T. R. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. *Environ Health Perspect.* 1990;87:245-254.
5. Thiermann H., Eyer P., Worek F. Muscle force and acetylcholinesterase activity in mouse hemidiaphragms exposed to paraoxon and treated by oximes *in vitro*. *Toxicology.* 2010;272(1-3):46-51.
6. Reiner E., Radic Z., Simeon-Rudolf V. Mechanism of organophosphate toxicity and detoxication with emphasis on studies in Croatia. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2007;58(3):329-38.
7. Barber D., Hunt J., Ehrich H. Inibition of calcium-stimulated ATPase in the hen brain P2 synaptosomal fraction by organophosphorus esters: relevance to delayed neuropathy. *J. Toxicol Environ Health A.* 2001;63(2):101-113.
8. Nozdrenko D. N., Bogutska K. I. About molecular mechanisms of fiber muscle contraction at transition to new equilibrium state: Analysis of experimental data using three-componential electrical stimulating signal. *Biopolym. Cell.* 2005;21(3):285-286.
9. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1-2):248-254.
10. Fiske CH, Subbarow Y. Phosphorus compounds of muscle and liver. *Science.* 1929;70(1816):381–382.
11. Thiermann H., Eyer P., Worek F., Szinicz L. Effects of oximes on muscle force and acetylcholinesterase activity in isolated mouse hemidiaphragms exposed to paraoxon. *Toxicology.* 2005;214(3):190-197.
12. Yang D., Lu X., Zhang W., He F. Biochemical changes in primary culture of skeletal muscle cells following dimethoate exposure. *Toxicology.* 2002;174(2):79-85.
13. Dandapani M., Zachariah A., Kavitha M. R., Jeyaseelan L., Oommen A. Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorus poisoning. *Indian J. Med. Res.* 2003;117:253-259.
14. Abdou H. M., El Mazoudy R. H. Myotoxic and hyperlipidemic effects of diazinon in female rats. *J. Med. Res. Institute.* 2007;28(3):292-298.
15. Khoma O. M., Zavodovs'kyi D. A., Nozdrenko D. N., Dolhopolov O. V., Miroshnychenko M. S., Motuziuk O. P. Dynamics of ischemic skeletal soleus muscle contraction in rats. *Fiziol. Zhurn.* 2014;60(1):34-40.
16. Venkatesh S., Zachariah A., Oommen A. Myofibril membranes in relation to the neuromuscular

weakness of acute monocrotophos poisoning. *Toxicol. Mech. Methods.* 2006;16(8):419-426.
17. Antunes-Madeira M. C., Carvalho A. P., Madeira V. M. C. Effects of insecticides on thermotropic lipid phase transitions. *Pest. Biochem. Physio*l. 1980;14(2):161-169.
18. Allen D. G., Lamb G. D., Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol. Rev.* 2008;88(1):287-332.
19. Nozdrenko D. N., Shut, A. N., Prylutskyy, Yu. I. The possible molecular mechanism of the nonlinearity muscle contraction and its experimental substantiation. *Biopolym. Cell.* 2005;21(1):80-83.
20. Bohuts'ka K. I., Prylutskyy Yu. I., Nozdrenko D. M. The use of aluminum and its compounds for the biomedical purposes. *Fiziol Zhurn.* 2014;60(1):91-97.

Отримано 08.05.2015