

Bogdan Koczanowski\*

## Zmiany aktywności aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej w wątrobie i nerce oraz zawartości glukozy w krwi wywołane jednorazowymi i chronicznymi dawkami insektocydu karbaminianowego Pirimoru 50 DP

### Streszczenie

Badania przeprowadzono na dorosłych 4-miesięcznych samcach i samicach myszy białej, którym domięśniowo w dawkach jednorazowych i chronicznych podawano Pirimor 50 DP. W surowicy krwi oznaczano poziom glukozy, a w homogenatach wątroby i nerek aktywność aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej. Analiza statystyczna uzyskanych wyników wykazała, że jednorazowa i chroniczna podaż Pirimoru 50 DP wywołała zarówno u samców, jak i samic istotny wzrost poziomu glukozy w surowicy krwi oraz aktywności aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej w wątrobie i nerkach. Zmiany badanych parametrów po długotrwałej ekspozycji - jak wskazują wyniki - mają głębszy charakter.

### WSTĘP

Chemizacja współczesnego życia, a w szczególności skutki związane z ubocznym działaniem substancji chemicznych takich jak pestycydy, stwarza niebezpieczeństwo zatrucia dla człowieka i zwierząt. Zrozumienie metabolizmu toksycznych związków chemicznych w organizmach powinno prowadzić do właściwego ich stosowania, eliminowania ich szkodliwego działania w ustroju, może też umożliwić wyjaśnienie ich metabolizmu w organizmie żywym. Obok piretroidów, insektocydy karbaminianowe zaliczane są do nowszej generacji pestycydów i dzięki mniejszej toksyczności jaką wywołują u ssaków zaj-

\* Zakład Fizjologii Zwierząt Instytutu Biologii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Krakowie, ul. Podbrzezie 3

mują miejsce persystentnych insektycydów chloroorganicznych, związków arsenu i rtęci oraz silnie toksycznych insektycydów fosforoorganicznych. Insektycyd karbaminianowy Pirimor 50 DP (5,6-dwumetylo-2-dwumetyloamino-4-pirymidynylo-dwumetylokarbaminian) jest ciągle powszechnie stosowanym, mimo dużej toksyczności (2 kl.), skutecznym preparatem insektobójczym. Przyjmuje się, że insektycydy karbaminianowe i fosforoorganiczne blokują aktywność acetylocholinesterazy w układzie nerwowym, co w konsekwencji prowadzi do akumulacji acetylocholino w szczelinie synaptycznej (Wing i inni, 1984; Rattner i inni, 1983; Glickman i inni, 1984; Karczmar, 1984; Finlayson i Rudnicki, 1985). Nagromadzenie acetylocholino prowadzi do nadmiernej stymulacji cholinergiczej, wzmożonych efektów muskarynowych i nikotynowych (Bak i inni, 1976; Karczmar, 1984), oraz konformacyjnych zmian różnych funkcjonalnie kanałów  $\text{Na}^+$  (Owczinnikow i inni, 1985; Kosk-Kościcka, 1980). Obserwowano również w wyniku działania insektycydów blokadę pompy sodowo-potasowej (Kakar i inni, 1985; Rattner i inni, 1983), w konsekwencji zaś rozkojarzenie osmoregulacyjnych funkcji komórki (Rattner i inni, 1983). Fakty te korelują z wcześniej stwierdzonymi w badaniach pilotażowych nad Pirimorem 50 DP zmianami stosunków jonowych (Koczanowski, 1985). Philips (1985) stwierdził natomiast spadek aktywności mitochondrialnej ATP-azy w komórkach mózgu, mięśnia sercowego i hepatocytach, a także osłabienie reakcji histoenzymatycznej na dehydrogenazę bursztynianową pod wpływem podawania chlorodekonu. Odzwierciedla to - zdaniem autora - zmiany w oksydacyjnym metabolizmie mitochondriów związanych z syntezą de novo cząsteczek ATP. Stwierdzono również, w efekcie podażu insektycydów, wzrost aktywności  $\beta$  glukuronidazy, fosfatazy kwaśnej i zasadowej (Giermaziak, 1976). Wykazane przez Biernata i Giermaziaka (1976) zwapnienie włókien mięśniowych jako wtórny wynik podażu intrationu jest, zdaniem autorów, konsekwencją odkładania jonów  $\text{Ca}^{2+}$  w mitochondriach. Za pierwotną jednak przyczynę uszkodzeń morfologicznych uwa-

zają autorzy hypoksję jako następstwo nadmiernej stymulacji cholinergicznej. Obecnie sądzi się, że neurotoksyczne działanie większości insektycydów ma szersze implikacje ogólnoustrojowe. Odkryte w 1954 roku przez Gysin i Metcalfa N-metylokarbaminiany w ostatnim dziesięcioleciu stały się grupą pestycydów szeroko stosowanych i posiadających wielkie znaczenie ekonomiczne. Ponieważ jednak wiadomości o procesach metabolicznych karbaminianów są ciągle fragmentaryczne, interesujące i uzasadnione staje się pytanie: czy i w jakim stopniu powszechnie stosowany insektycyd karbaminianowy Pirimor 50 DP podawany jednorazowo i chronicznie wywołuje zmiany w poziomie glukozy oraz aktywności aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej szlaku glikolitycznego. Praca niniejsza powinna również odpowiedzieć na pytanie: jaka jest wielkość i kierunek zmian aktywności wybranych enzymów w zależności od dawki i czasu podawania Pirimoru 50 DP.

#### MATERIAŁ I METODYKA BADAN

Materiał eksperymentalny stanowiło 260 dojrzałych płciowo samców i samic myszy białej. Osobniki użyte do badań osiągnęły wiek 4 miesięcy i średnio ważyły 26 g. Zwierzętom poddanym doświadczeniom wstrzykiwano preparat Pirimor 50 DP, produkowany przez Zakłady Chemiczne-Jaworzno na licencji f-my Division Plant Protection. Osobniki, nastrzykiwane jednorazowo Pirimorem 50 DP/5,6-dwumetylo-2-dwumetyloamino-4-pyrimidynylo-dwumetylokarbaminian/ w dawce 40,48 mg/kg wagi ciała, podzielono na jedną grupę kontrolną i 7 doświadczalnych, liczące po 10 osobników. Natomiast zwierzęta nastrzykiwane chronicznie podzielono na grupę kontrolną i 4 eksperymentalne otrzymujące chronicznie przez 3, 5, 7 i 14 dni Pirimor 50 DP w dawce 20 mg/kg wagi ciała. Zwierzęta otrzymujące domięśniowe iniekcje Pirimoru 50 DP rozpuszczonego w 0,3 ml aqua pro injectione w przypadku dawek jednorazowych zabijano po 1, 3,

6, 12, 24, 48 i 72 godzinach od momentu iniekcji, natomiast osobniki nastrzykiwane chronicznie - po 3, 5, 7 i 14 dniach podaży tego związku. Oznaczanie wybranych parametrów dokonywane było zawsze o godz. 9<sup>30</sup>. Pobraną krew po skrzepnięciu poddawano wirowaniu z prędkością 3 000 obr./min., natomiast wątrobę i nerki po zważeniu i perfuzji roztworem soli fizjologicznej homogenizowano w schłodzonym buforze fosforanowym (0,1 M) o pH 7,4 w homogenizatorze teflonowym. Homogenat wirowano z prędkością 15 000 obr./min. W surowicy krwi oznaczano poziom glukozy metodą enzymatyczną bez deproteinizacji, natomiast w supernatantach wątroby i nerek aktywność aldolazy oznaczono metodą Brunsa (1954) i dehydrogenazy mleczanowej oznaczanej fotometrycznie wg ilości powstałego formazonu. Z uzyskanych wyników obliczono średnie arytmetyczne i odchylenie standardowe. Do analizy wyników zastosowano test "t" Studenta.

## WYNIKI

Uzyskane dane liczbowe w wyniku przeprowadzonych badań zestawiono w tab. 1, 2 oraz zilustrowano graficznie (fig. 1, 2, 3, 4, 5). Analiza statystyczna wykazała, że jednorazowa podaż Pirimoru 50 DP w dawce 40, 48 mg/kg wywołała wzrost poziomu glukozy w surowicy krwi oraz aktywności aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej w homogenatach wątroby i nerek po 1, 3, 6, 12, 24, 48 godz. od momentu podaży w stosunku do wartości kontrolnych. Natomiast po 72 godz. od momentu podaży Pirimoru 50 DP istotnych statystycznie zmian badanych parametrów w stosunku do wartości kontrolnych nie stwierdzono.

Przeciwnie - po chronicznej 3, 5, 7 i 14-dniowej podaży Pirimoru 50 DP myszom stwierdzono wysoce istotny wzrost poziomu glukozy w surowicy ich krwi oraz aktywności aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej w badanych narządach. Dane te wskazują na wysoki potencjał glikolityczny badanych tkanek po jednora-

zowej i chronicznej iniekcji Pirimoru 50 DP, z zaznaczeniem, iż długotrwała jego podaż wywołuje wyraźnie większe zmiany biochemiczne.

## DYSKUSJA

Analiza statystyczna wykazała, że jednorazowa podaż Pirimoru 50 DP wywołała wzrost wszystkich trzech badanych parametrów po 1,3,6,12,24 i 48 godz. od momentu iniekcji oraz nieistotne zmiany w poziomie glukozy i aktywności badanych enzymów po 72 godz. od momentu podania. Fakty te przemawiają za odwracalnym charakterem zmian biochemicznych będących - jak się przypuszcza - efektem hypoksji. Natomiast po chronicznej 3,5,7 i 14-dniowej iniekcji tego insektycydu obserwowano istotny statystycznie wzrost poziomu glukozy w surowicy i aktywności aldolazy oraz dehydrogenazy mleczanowej w homogenatach wątroby i nerek zwierząt wskazuje wyraźnie na głębszy charakter biochemicznych zmian.

Jak podaje White-Stevens (1977) insektycydy fosforoorganiczne można przedstawić jako hipotetyczne czynniki fosforylujące, wykazujące zdolność fosforylowania estrowej części acetylocholinesterazy przez centralny atom fosforu. W następstwie fosforylacji dochodzi do nieodwracalnego zablokowania acetylocholinesterazy. Natomiast w przypadku insektycydów karbaminianowych odwracalna inhibicja enzymu związana jest z karbamyłacją ośrodka aktywnego acetylocholinesterazy, przy czym łączenie się karbaminianu z enzymem zachodzi wskutek wiązania atomu węgla grupy karbamyłowej z grupą hydroksylową seryny w centrum estrowym (Szucki i inni, 1978). Blokada acetylocholinesterazy powoduje nagromadzenie acetylocholiny w szczelinie synaptycznej, co z kolei prowadzi do hiperstymulacji cholinergicznej (Giermaziak, 1976) wzmożonych muskarynowych i nikotynowych efektów. Zmienia się w tych warunkach przepuszczalność błony postsynaptycznej dla jonów Na

Tabela 1

Zmiany poziomu glukozy (mmol/l) we krwi oraz aktywności aldolazy (j.m/mg tkanki) i LDH (j.m/mg tkanki) w wątrobie i nerkach pod wpływem jednorazowej podaży Pirimoru 50 DP w dawce 40,48 mg/kg

Grupa badawcza	Płeć	Czas od iniekcji	Glukoza		Aldolaza		Dehydrogenaza mleczanowa	
			Krew	Wątroba	Wątroba	Nerki	Wątroba	Nerki
Kontrolna		-	6,04 ± 0,57	0,757 ± 0,05	1,004 ± 0,04	1,362 ± 0,05	2,042 ± 0,09	
Doświadc. I		1	8,30 ± 0,87 <sup>x</sup>	0,888 ± 0,04 <sup>x</sup>	1,158 ± 0,06 <sup>x</sup>	1,727 ± 0,07 <sup>x</sup>	2,538 ± 0,1 <sup>x</sup>	
Doświadc. II		3	8,08 ± 0,78 <sup>x</sup>	0,917 ± 0,03 <sup>x</sup>	1,171 ± 0,06 <sup>x</sup>	1,694 ± 0,06 <sup>x</sup>	2,694 ± 0,1 <sup>x</sup>	
Doświadc. III		6	8,12 ± 0,92 <sup>x</sup>	0,862 ± 0,06 <sup>x</sup>	1,106 ± 0,05	1,812 ± 0,09 <sup>x</sup>	2,560 ± 0,13 <sup>x</sup>	
Doświadc. IV	♂	12	7,96 ± 0,53 <sup>x</sup>	0,870 ± 0,06 <sup>x</sup>	1,132 ± 0,07	1,784 ± 0,08 <sup>x</sup>	2,312 ± 0,1 <sup>x</sup>	
Doświadc. V		24	7,58 ± 0,71 <sup>x</sup>	0,858 ± 0,05 <sup>x</sup>	1,137 ± 0,02 <sup>x</sup>	1,554 ± 0,06 <sup>x</sup>	2,210 ± 0,08 <sup>x</sup>	
Doświadc. VI		48	7,21 ± 0,42 <sup>x</sup>	0,863 ± 0,03 <sup>x</sup>	1,024 ± 0,02	1,542 ± 0,04 <sup>x</sup>	2,130 ± 0,09	
Doświadc. VII		72	6,57 ± 0,51	0,764 ± 0,07	0,972 ± 0,05	1,410 ± 0,06	2,010 ± 0,11	
Kontrolna		-	6,32 ± 0,61	0,792 ± 0,03	0,993 ± 0,03	1,310 ± 0,04	2,060 ± 0,08	
Doświadc. I		1	8,94 ± 0,82 <sup>x</sup>	0,939 ± 0,04 <sup>x</sup>	1,238 ± 0,03 <sup>x</sup>	1,834 ± 0,05	2,842 ± 0,12 <sup>x</sup>	
Doświadc. II		3	8,75 ± 0,81 <sup>x</sup>	0,947 ± 0,06 <sup>x</sup>	1,234 ± 0,07 <sup>x</sup>	1,830 ± 0,08 <sup>x</sup>	2,800 ± 0,17 <sup>x</sup>	
Doświadc. III		6	8,67 ± 0,79 <sup>x</sup>	0,899 ± 0,07 <sup>x</sup>	1,090 ± 0,05	1,762 ± 0,06 <sup>x</sup>	2,642 ± 0,13 <sup>x</sup>	
Doświadc. IV		12	8,36 ± 0,66 <sup>x</sup>	0,898 ± 0,08 <sup>x</sup>	1,133 ± 0,06 <sup>x</sup>	1,780 ± 0,1 <sup>x</sup>	2,594 ± 0,09 <sup>x</sup>	
Doświadc. V	♀	24	8,00 ± 0,49 <sup>x</sup>	0,869 ± 0,06 <sup>x</sup>	1,086 ± 0,05	1,740 ± 0,06 <sup>x</sup>	2,650 ± 0,16 <sup>x</sup>	
Doświadc. VI		48	7,73 ± 0,52 <sup>x</sup>	0,848 ± 0,07	1,006 ± 0,06	1,592 ± 0,04 <sup>x</sup>	2,428 ± 0,12 <sup>x</sup>	
Doświadc. VII		72	6,73 ± 0,48	0,802 ± 0,04	0,971 ± 0,05	1,460 ± 0,08	2,164 ± 0,16	

Różnica statystycznie istotna przy p < 0,01

Tabela 2

Zmiany poziomu glukozy (mmol/l) we krwi oraz aktywności aldolazy (j.m./mg tkanki) i LDH (j.m./mg tkanki) w wątrobie i nerkach pod wpływem chronicznej 3,5,7 i 14-dniowej podaży Pirimoru 50 DP w dawce 20 mg/kg

Grupa badawcza	Płeć	Liczba iniekcji	Glukoza		Aldolaza		Dehydrogenaza mleczanowa	
			krew	wątroba	wątroba	nerki	wątroba	nerki
Kontrolna Doświadc. I Doświadc. II Doświadc. III Doświadc. IV	♂	3 5 7 14	5,65 ± 0,54	0,740 ± 0,09	0,974 ± 0,09	1,296 ± 0,11	2,101 ± 0,13	
			8,43 ± 0,63 <sup>x</sup>	1,048 ± 0,08 <sup>x</sup>	1,146 ± 0,1 <sup>x</sup>	2,131 ± 0,13 <sup>x</sup>	2,821 ± 0,16 <sup>x</sup>	
			9,64 ± 0,49 <sup>x</sup>	1,242 ± 0,11 <sup>x</sup>	1,641 ± 0,12 <sup>x</sup>	2,460 ± 0,17 <sup>x</sup>	2,784 ± 0,18 <sup>x</sup>	
			10,96 ± 0,87 <sup>x</sup>	1,290 ± 0,09 <sup>x</sup>	1,564 ± 0,11 <sup>x</sup>	2,490 ± 0,24 <sup>x</sup>	2,564 ± 0,18 <sup>x</sup>	
			11,00 ± 1,07 <sup>x</sup>	1,842 ± 0,13 <sup>x</sup>	1,451 ± 0,14 <sup>x</sup>	3,240 ± 0,27 <sup>x</sup>	2,530 ± 0,23 <sup>x</sup>	
Kontrolna Doświadc. I Doświadc. II Doświadc. III Doświadc. IV	♀	3 5 7 14	6,24 ± 0,67	0,770 ± 0,08	1,045 ± 0,09	1,334 ± 0,18	2,089 ± 0,14	
			9,08 ± 0,64 <sup>x</sup>	1,342 ± 0,1 <sup>x</sup>	1,231 ± 0,11 <sup>x</sup>	2,412 ± 0,16 <sup>x</sup>	3,021 ± 0,22 <sup>x</sup>	
			10,04 ± 0,94 <sup>x</sup>	1,396 ± 0,11 <sup>x</sup>	1,574 ± 0,12 <sup>x</sup>	2,551 ± 0,14 <sup>x</sup>	2,983 ± 0,18 <sup>x</sup>	
			10,54 ± 0,92 <sup>x</sup>	1,495 ± 0,09 <sup>x</sup>	1,864 ± 0,1 <sup>x</sup>	2,842 ± 0,2 <sup>x</sup>	2,633 ± 0,19 <sup>x</sup>	
			11,04 ± 0,98 <sup>x</sup>	2,042 ± 0,12 <sup>x</sup>	1,641 ± 0,13 <sup>x</sup>	3,341 ± 0,26 <sup>x</sup>	2,610 ± 0,16 <sup>x</sup>	

Różnica statystycznie istotna przy p 0,01

Fig. 1. Zmiany poziomu glukozy we krwi po jednorazowym (A) i chronicznym (B) podawaniu Pirimoru 50 DP\*

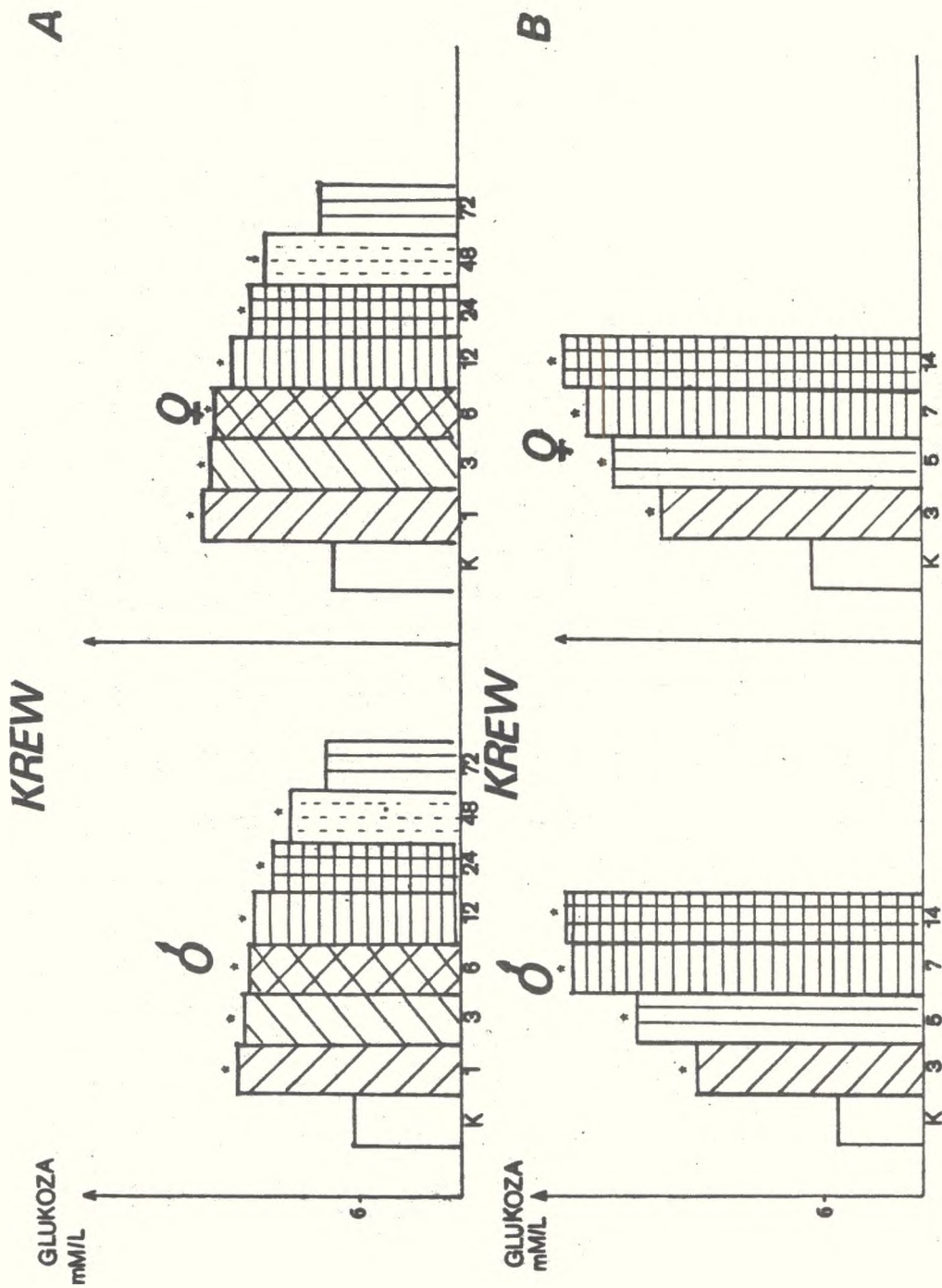


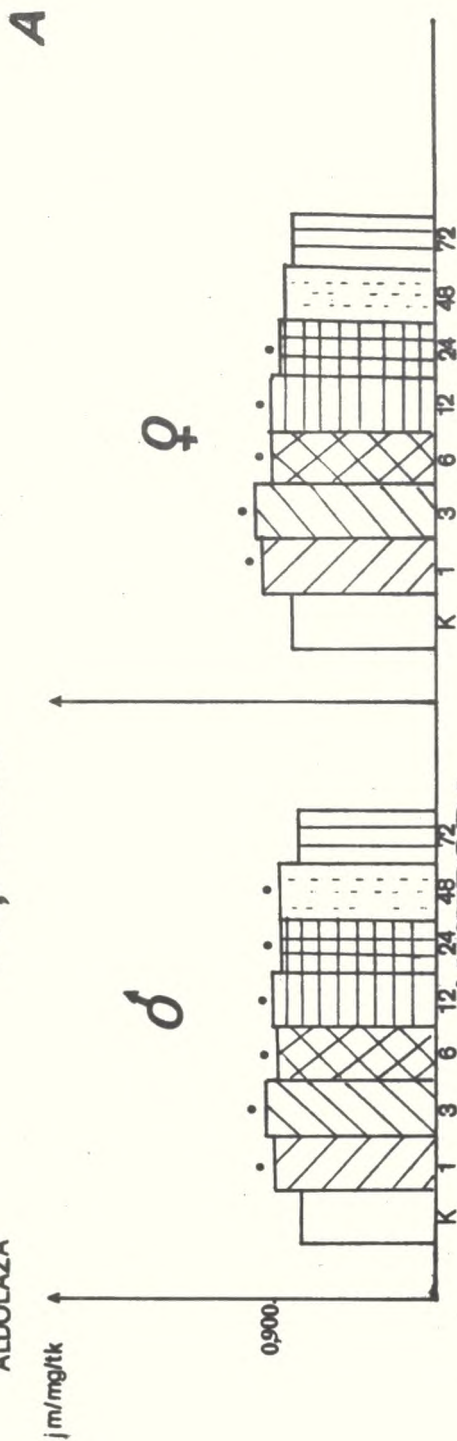


Fig. 2. Zmiany sktywności aldolazy w homogenatach wątroby po jednorazowym (A) i chronicznym (B) podawaniu Pirimoru 50 DP

## WĄTROBA

ALDOLAZA

jm/mg/tk



## WĄTROBA

ALDOLAZA

jm/mg/tk

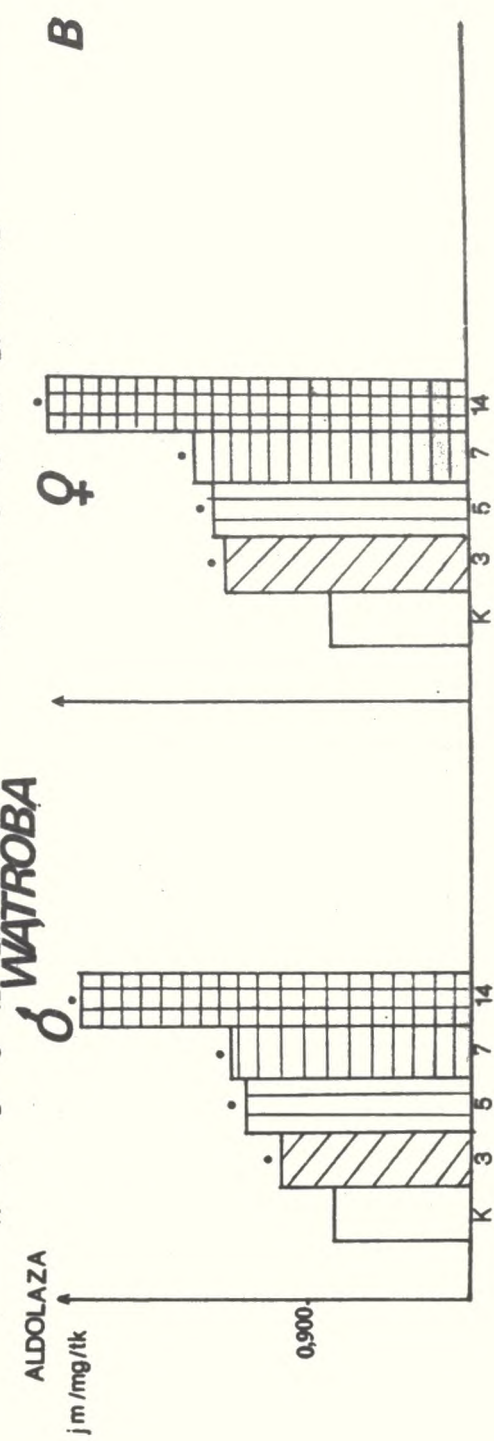


Fig. 3. Zmiany aktywności aldolazy w homogenatach nerek po jednorazowym (A) i chronicznym (B) podawaniu Pirimoru 50 DP

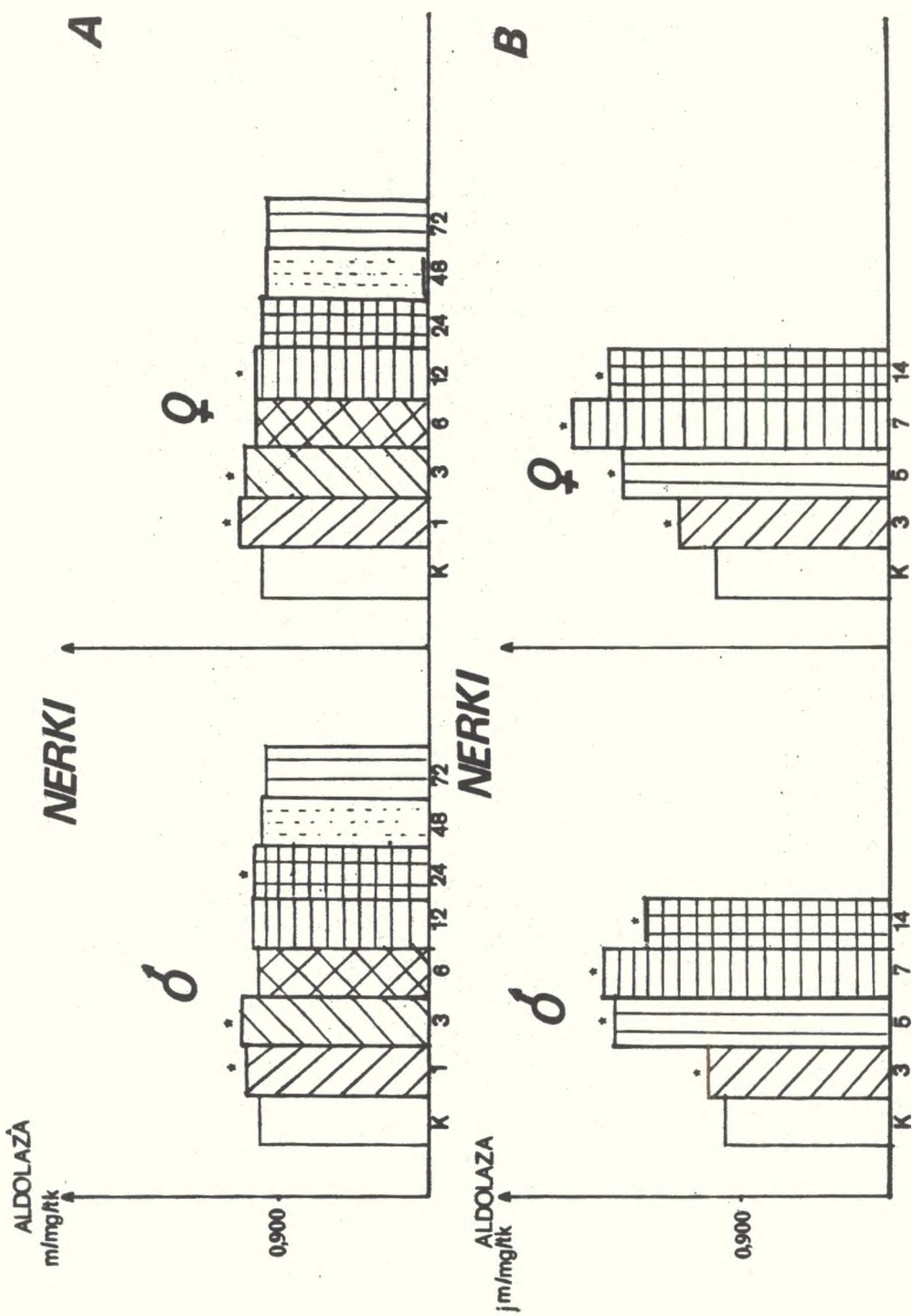


Fig. 4. Zmiany aktywności LDH w homogenatach wątroby po jednorazowym (A) i chronicznym (B) podawaniu Pirimoru 50 DF

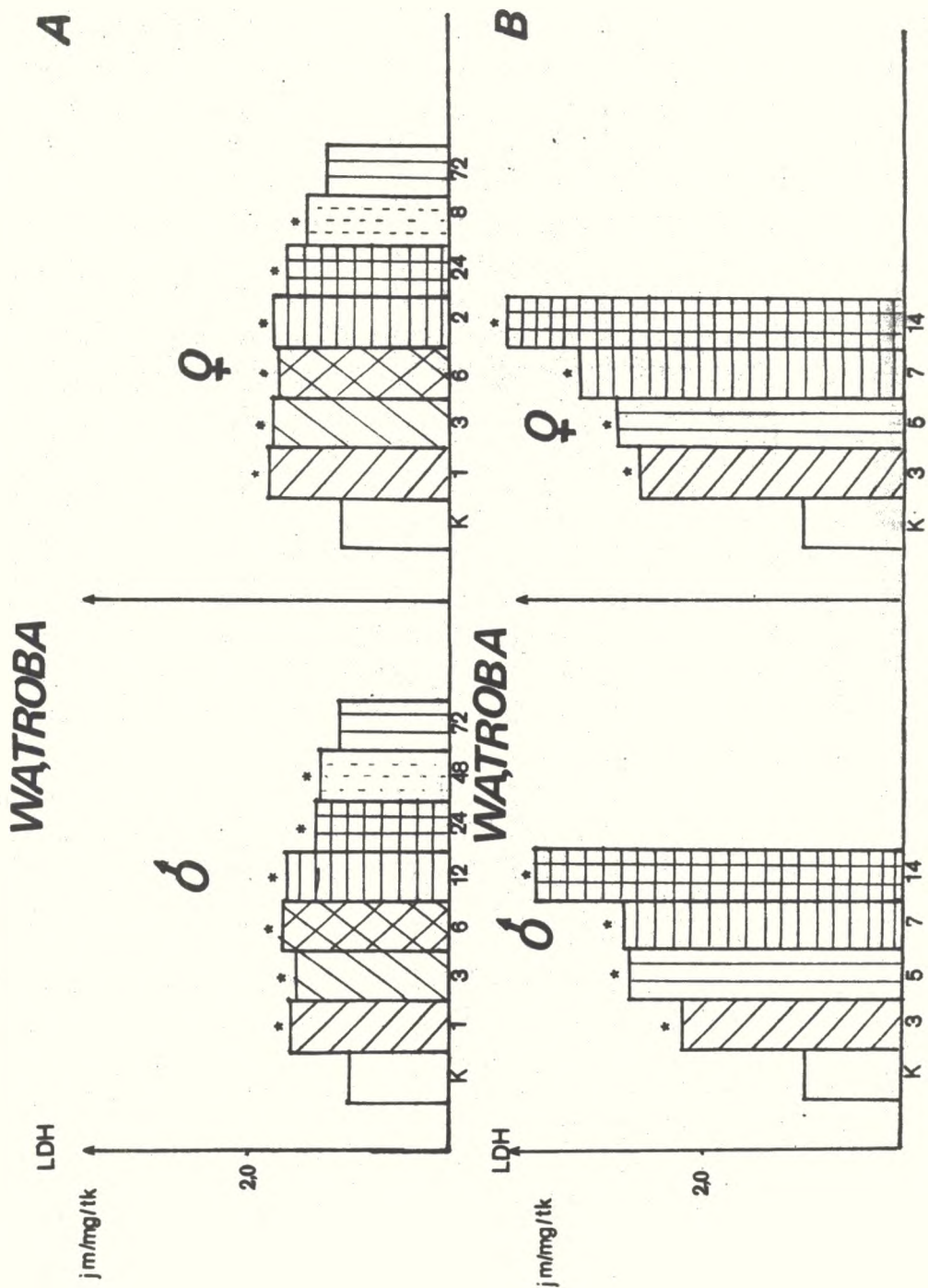
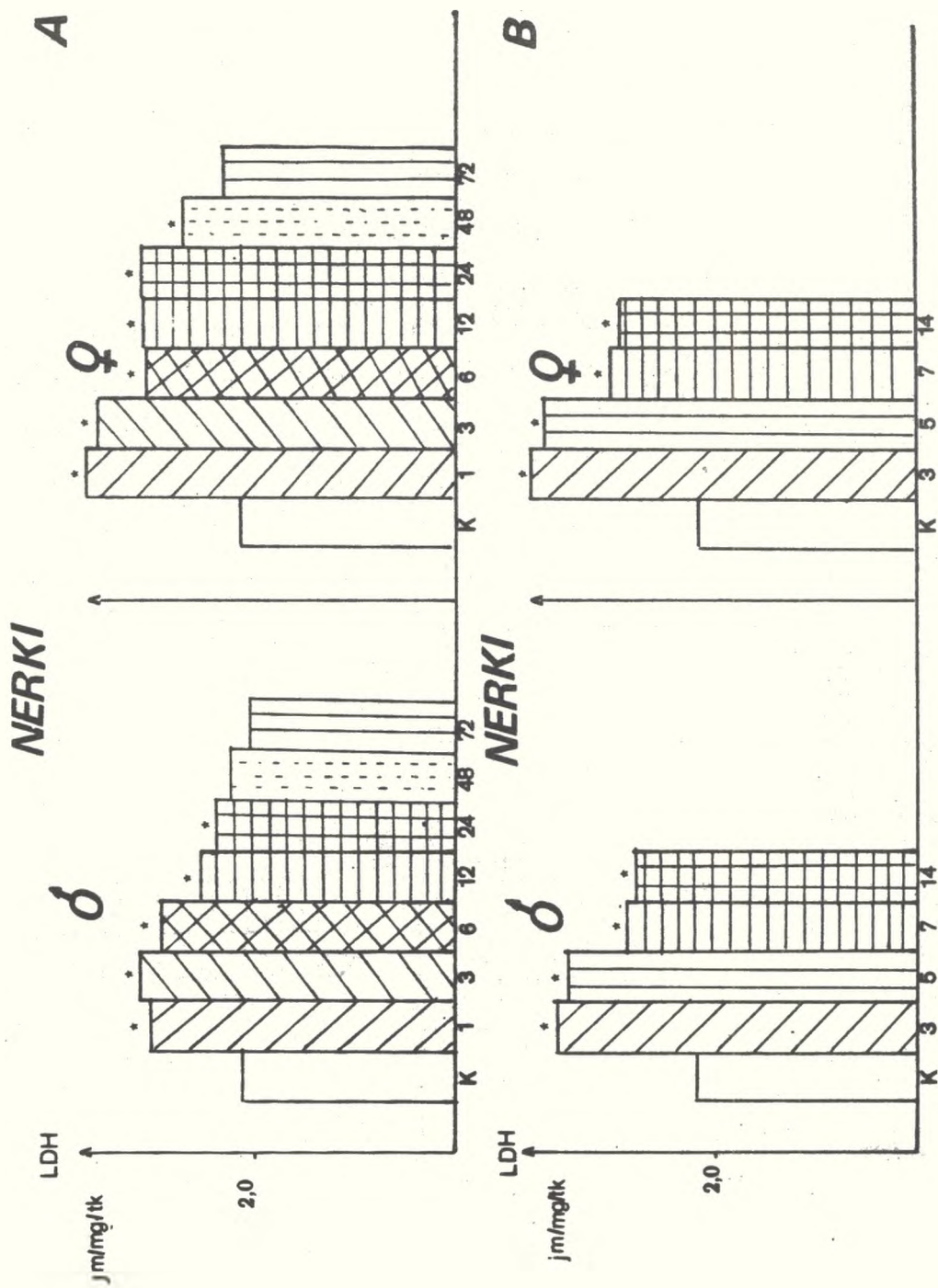


Fig. 5. Zmiany aktywności LDH w homogenatach nerek po jednorazowym (A) i chronicznym (B) podawaniu Pirimoru 50 DP



w wyniku konformacyjnego otwarcia odrębnych czynnościowo kanałów sodowych (Breer i Knipper, 1984). Jak podaje Michejda (1985) konformacyjne otwarcie kanałów  $\text{Na}^+$  dla muskarynowych i nikotynowych receptorów cholinergicznych jest regulowane fosforylacyjnie, choć według różnych mechanizmów. Autor podaje, że kanał sodowy receptora nikotynowego może być regulowany egzogenną fosforylacją przez ATP wydzielany w czasie neurotransmisji wraz z acetylocholiną, natomiast kanał sodowy receptora muskarynowego jest regulowany przez aktywację kanału  $\text{Ca}^{2+}$  i cykazy guanilowej (Ehlert, 1985). Taki bezpośredni wpływ na konformacyjne otwarcie kanałów  $\text{Na}^+$  stwierdzono w przypadku działania nowej generacji pestycydów z grupy piretroidów (Roche i inni, 1985). Wielu autorów (Rattner i inni, 1983; Szaflarska-Stojko, 1976) sugeruje bezpośredni wpływ insektycydów na aktywność  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azy.

Można zatem przyjąć, że stymulacja cholinergiczna sprzężona jest z różnymi mechanizmami kontrolującymi przepływ jonów. Obserwowane dysfunkcje biochemiczne i uszkodzenia morfologiczne mitochondriów jako efekt działania insektycydów związane są głównie z procesami fosforylacji oksydacyjnej. Rozkojarzeniu oddychania komórkowego towarzyszą często zaburzenia metabolizmu energetycznego, pociągające za sobą zakłócenia w przebiegu innych procesów metabolicznych uzależnionych od ATP (Sung i inni, 1985), w tym również procesów syntezy i degradacji acetylocholino oraz funkcjonowania układu ATP-az. Wielu autorów (Finlayson i Rudnicki, 1985; Glickman i inni, 1984; Tarkowski, 1969) za pierwotną przyczynę częstych uszkodzeń morfologicznych uważa hypoksję, przesunięcie przemian glukozy w kierunku glikolizy beztlenowej a w rezultacie wzrost poziomu mleczanu i zakwaszenie środowiska. Przeciwną hipotezę przedstawił Giermaziak (1976) sugerując, że zmianę kwasowości cytoplazmy pod wpływem działania insektycydów należy wiązać z labilizacją błon lizosomalnych i następowym uwolnieniem dużych ilości kwaśnych hydrolaz, co w konsekwencji zmienia pH cytoplazmy z obojętnego do kwaśnego.

Z faktów tych wynika, że obserwowany patomechanizm zmian biochemicznych i morfologicznych jako wynik ekspozycji na pestycydy może być różny. Stwierdzony w niniejszych badaniach istotny wzrost poziomu glukozy oraz aktywności aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej zarówno po jednorazowej, jak i po chronicznej podaży Pirimoru 50 świadczą o wysokim potencjale glikolitycznym w warunkach niedotlenienia, ściśle związanym z metabolizmem energetycznym komórki (Aw i Jones, 1985; Taegtmeier, 1985). Wiadome jest, że efektem hypoksji jest zaburzenie fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach, co powoduje zmniejszenie stężenia ATP na korzyść ADP i AMP. Zmienia się w tych warunkach komórkowy ładunek energetyczny nukleotydów adeninowych (adenylate energy charge) zablokowany z metabolizmem węglowodanów) Hochachka i Somero, 1973). Spadek poziomu ATP i wzrost stężenia ADP stymuluje beztlenowy rozpad glukozy (Taegtmeier, 1985) zabezpieczając w stanie hypoksji odpowiednie dla strukturalno-funkcjonalnej integralności komórki stężenie ATP. Wysoki poziom glukozy w surowicy, a także wzmożona aktywność aldolazy i dehydrogenazy mleczanowej w badanych tkankach, być może, są wynikiem kompensacyjnej strategii adaptacyjnej w warunkach czasowej hypoksji. Obecnie wiadomo, że duża część mleczanu jest transportowana drogą krwi do tkanek glukogenicznych (wątroba, nerki), gdzie w wyniku glukoneogenezy ulega zwrotnej przemianie w glukozę i glikogen. Proces glikogenolizy aktywowany cyklicznym AMP lub jonami  $Ca^{2+}$  spełniałby w tym układzie intertkankowe funkcje, wśród których główną jest ciągłe dostarczanie glukozy do niezwykle wrażliwej na stan niedotlenienia tkanki mózgowej (Smythe i inni, 1985). Niewykluczony jest również inny, niezależny od cAMP mechanizm stymulujący glikolizę. Wykazano taki stymulujący efekt na glikolizę epinefryny, wazopresyny i oksytocyny (Aw i Jones, 1985). Uzyskane w wyniku badań rezultaty byłyby zgodne w aspekcie powyższych rozważań.

W konkluzji można by stwierdzić, że obserwowane zmiany biochemiczne pod wpływem działania insektycydu karbamina-

nowego Pirimoru 50 DP są niewątpliwie związane z zaburzeniami subtelniejszej organizacji na poziomie molekularnym, jeżeli nie są w ogóle ich bezpośrednim następstwem.

#### LITERATURA

1. Aw T.Y., Jones D.P., 1985, ATP concentration gradients in cytosol of liver cells during hypoxia. Amer. Physiol. Soc. C 385 - C 392.
2. Bak W., Borkowska G., Faff J., Raszewski W., 1976, Aktywność fosfatazy alkalicznej oraz transaminazy pirogronianowej i szczawianowo-octowej w surowicy szczurów w przewlekłym zatruciu fosfoliną. Med. Pracy nr 3, s. 188-192.
3. Biernat S., Giermaziak H., 1976, Zmiany patomorfologiczne w sercu szczura po zastosowaniu Intrationu w dawkach toksycznych oraz po dużych dawkach PAM. Med. Pracy nr 3, s. 427-432.
4. Breer H., Knipper M., 1984, Characterization of Acetylcholine Release From Insect Synaptosomes. Insect Biochem. vol. 14 no 3, 337-344.
5. Ehlert F.J., 1985, The Relationship between Muscarinic receptor Occupancy and Adenylate Cyclase Inhibition in the Rabbit Myocardium. Molec. Pharmacol. vol. 28 410-421.
6. Finlayson B.J., Rudnicki R.A., 1985. Storage and Handling As Sources of Error in Measuring Fiech Acetylcholinesterase Activity. Bull. Environ. Contam. Toxicol. vol. 35, 790-795.
7. Giermaziak H., 1976, Ocena cytotoksycznego działania pestycydów fosfotioalifatycznych na modelu zatrucia Intrationem. Med. Pracy nr 4 s. 254-257.
8. Glickman A.H., Wing K.D., Casida J.E., 1984. Profenofos Insecticide Bioactivation in Relation to Antidote Action and the Stereospecificity of Acetylcholinesterase Inhibition Reactivation and Aging. Toxicol. Appl. Pharmacol. vol. 73, 16-27.

9. Hochachka P.W., Somero B.N., 1973, *Strategies of Biochemical Adaptation*. W.B. Saunders Company Philadelphia.
10. Kakar S.S., Huang W.H., Ascari A., 1985, Coexistence of two ATP sites on the Quabain-Complexed ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ )-ATP ase. *Biochem. Inter.* vol. 11, no 4, 611-616.
11. Karczmar A.G., 1984, Acute and Long Lasting Central Actions of Organophosphorus Agents. *Fund Appl. Toxicol.* vol. 4, 1-17.
12. Koczanowski B., 1985, Wpływ chronicznych dawek Pirimoru 50 DP (5,6-dwumetylo-2-dwumetyloamino-4-pyrimidynylo-dwumetylokarbaminianu) na zawartość  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  w surowicy krwi szczurów. *Kieleckie Stud. Biol.* nr 2, s. 99-104.
13. Kosk-Kosicka D., 1980. Receptor acetylocholinowy w mięśniu szkieletowym. *Post. Biochem.* nr 26, s. 225-241.
14. Michejda J., 1985, Szczególne procesy komórkowe, w: *Podstawy Cytofizjologii*. Praca zbiorowa pod redakcją: J. Kawiaka, J. Mireckiej, M. Olszewskiej, J. Warchoła. PWN. Warszawa, s. 420.
15. Owczinnikow Yu.A., Demin W.W., Griszin Ye.W., Snabor S.N., 1985, Strukturalne zmiany w przewodach natrykowych kanałów u acetylocholinowego receptora. *Biol. Membrany* no 10, 957-961.
16. Phillips D.E., Eroschenko V.P., 1985, Effects of the Insecticide chlorodecone on the ultrastructure of Mouse Skeletal Muscle. *Neurotoxicol.* vol. 6, 45-52.
17. Rattner B.A., Fleming W.J., Murray H.C., 1983, Osmoregulatory Function in Ducks Following Ingestion of the Organophosphorus Insecticide Fenthion. *Pest. Biochem. Physiol.* vol. 20, 246-255.
18. Roche M., Frelin Ch., Bruneau P., Meinard C., 1985, Interaction of Tralomethrin, Traloccythrin and Related Pyrethroids in  $\text{Na}^+$  channels of Insect and Mammalian Neuronal Cells. *Pest. Biochem. Physiol.* vol. 24, 306-316.
19. Smythe G.A., Bradshaw J.E., Nicholson M.V., Grunstein H.S., Storlien E., 1985, Rapid Bidirectional Effects of



- Insulin of Hypothalamic Noradrenergic and Serotonergic Neuronal Activity in the Rat. Role in Glucose Homeostasis. *Endocrinol.* vol. 117, no 4, 590-597.
20. Sung S.S.J., Yung J.D.E., Origlio A.M., Heiple J.M., Kaback H.R., Silverstein S.C., 1985, Extracellular ATP Perturbs Transmembrane Ion Fluxes, Elevates Cytosolic ( $\text{Ca}^{2+}$ ) and Inhibits Phagocytosis in Mouse Macrophages. *J. Biol. Chem.* vol. 260 no 25, 13442-13449.
  21. Szaflarska-Stojko E., 1976, Badania patomorfologiczne nad toksycznością i patomechanizmem działania Lindanu, Karbarylu i Gammakarbatokeu pestycydami produkcji krajowej. *Med. Pracy* nr 3, s. 235-238.
  22. Szucki B., Majczakowa W., Podolak M., Krzyżanowski J., 1978, Chemiczne środki ochrony roślin. PWRiL, Warszawa.
  23. Taegtmeyer H., 1985, Carbohydrate interconversions and energy production. *Circulation* vol. 72 (suppl. IV), 1-8.
  24. Tarkowski S., 1969, Wpływ związków neurotoksycznych na niektóre procesy biochemiczne tkanki nerwowej. *Med. Pracy* nr 4, s. 392-401.
  25. White-Stevens R., 1977, Pestycydy w środowisku PWRiL, Warszawa.
  26. Wing K.D., Glickman A.H., Casida J.E., 1984, Phosphothiolate Pesticides and Related Compounds: Oxidative Bioactivation and Aging of the Inhibited Acetylcholinesterase. *Pest. Biochem. Physiol.* vol. 21, 22-30.

Bogdan Koczanowski

CHANGES OF ACTIVITY OF ALDOLASE AND OF LACTATE DEHYDROGENASE  
IN LIVER AND KIDNEY AND THE CHANGES OF GLUCOSE CONTENT  
IN BLOOD CAUSED BY SINGLE AND CHRONIC DOSES OF PIRIMOR

50 DP

Summary

The study was carried out on 4 month old mature male and female white mice which received intramuscularly single and

chronic doses of Pirimor 50 DP. In the blood serum the level of glucose and in liver and kidneys' homogenates the activity of aldolase and lactate dehydrogenase were determined. The statistic analysis of the obtained results proved that both, single and chronic dose of Pirimor 50 DP caused in males as well as in females a significant increase of glucose content in the blood serum and the increase of activity of aldolase and lactate dehydrogenase in liver and kidneys. The results show that the changes of the studied parameters caused by the chronic exposure are of a deeper nature.

**Богдан Кочановский**

**ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ АЛЬДОЛАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ПЕЧЕНИ И ПОЧКЕ, А ТАКЖЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ, ВЫЗВАННЫЕ ОДНОКРАТНЫМИ И ПОВТОРЯЮЩИМИСЯ ДОЗАМИ ПИРИМОРА 50 ДП**

### Резюме

Исследования были проведены на 4-месячных самцах и самках белой мыши, которым внутримышечно инъектировали Пиримор 50 ДП в однократных и повторяющихся дозах. В сыворотке крови были определены: уровень глюкозы, а в гомогенатах печени и почке - активность альдолазы и лактатдегидрогеназы. Статистический анализ результатов доказал, что однократное и повторяющееся предложение Пиримора 50 ДП вызвало как у самцов, так и у самок значительный рост уровня глюкозы в сыворотке крови и рост активности альдолазы и лактатдегидрогеназы в печени и почках. Изменения исследуемых параметров после хронической экспозиции - как свидетельствуют результаты - более глубокого характера.