



УДК [577.127:543.393]:615.356

В. М. Бобирьов, Я. А. Цветкова, Г. Ю. Островська

## ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ ПЕСТИЦИДІВ ПРООКСИДАНТНОЇ ДІЇ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Забруднення навколишнього середовища речовинами антропогенного походження створює реальну загрозу здоров'ю населення та довкіллю. Це викликає необхідність пошуку нових засобів фармакологічного захисту людини від дії несприятливих екологічних чинників. Не останнє місце серед екологічних забруднювачів посідають засоби хімічного захисту сільськогосподарських культур: щорічна кількість пестицидів, використовуваних в Україні, становить близько 270 найменувань [10; 12]. Пестициди — єдині небезпечні речовини, які свідомо вносяться людиною до навколишнього середовища; їх нагромадження у продовольчих продуктах пов'язане з техногенним забрудненням довкілля, зниженою агротехнічною культурою та порушенням агрохімічних технологій [5].

Серед пестицидів, які найчастіше спричиняють гострі та хронічні отруєння, особливе місце належить прооксидантам — це похідні феноксикислот і

дитіокарбаматів. Більшість пестицидів цих груп — малотоксичні засоби із середньовираженими кумулятивними властивостями [9; 13], але при тривалому контакті з ними, особливо при порушенні техніки безпеки та недотриманні заходів індивідуального захисту, можуть виникати морфофункціональні зміни різних органів і систем [4; 11]. Це, на думку деяких авторів, зумовлено активністю вільнорадикального перекисного окиснення (ВРПО) ліпідів. Отже, для профілактики та лікування можливих небажаних ефектів найоптимальнішим є застосування препаратів, здатних гальмувати процес пероксидації ліпідів — препаратів з антиоксидантною дією.

**Мета** даної роботи — вивчення впливу вітчизняного препарату — антиоксиданта (АО) тіотриазоліну на показники ВРПО ліпідів та активність антиоксидантних ферментів (АФ) у щурів при хронічному надходженні пестицидів — аміної солі 2,4-дихлорфеноксі-

оцтової кислоти (2,4-ДА) та N,N-діетилдитіокарбамату натрію (ДЕДТК).

### Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 5 групах щурів-самців лінії Вістар масою 170–200 г. Усі дослідження на щурах проводилися під наглядом комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Полтава (протокол № 74 від 15.09.09 р.). Інтактну групу утворили 20 щурів, які протягом експерименту утримувалися в умовах віварію по 5 тварин у клітках (1-ша група). Групи 2 і 4 включали по 10 щурів-самців, яким протягом 30 діб вводили внутрішньошлунково 2,4-ДА дозою 120 мг/кг. Група 4 додатково отримувала тіотриазолін дозою 100 мг/кг внутрішньошлунково. Щурам-самцям груп 3 і 5 (по 10 тварин) вводили внутрішньошлунково ДЕДТК дозою 20 мг/кг один раз на дві доби протягом 50 днів; тваринам



5-ї групи додатково вводили тіотриазолін у вищезазначеній дозі.

Евтаназію щурів здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси тіла) шляхом взяття крові з серця до його зупинки. Проводили оцінку загальносоматичних показників: маси, стану шерсті, рухливості та дослідження біохімічних показників. У крові визначали рівень спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ), для чого досліджували фізико-хімічні властивості еритроцитів при інкубації в фосфатному буфері (рН 7,4) протягом 4 год при температурі 37 °С. Зареєстроване рожеве забарвлення, зумовлене гемоглобіном еритроцитів, внаслідок перекисного окиснення фосфоліпідів мембран, що дозволяє судити про забезпеченість мембран еритроцитів гідрофобними антиоксидантами [14]. Рівень ВРПО ліпідів оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів [8], принцип методу базується на їхній властивості поглинати світлове випромінювання в ультрафіолетовій ділянці спектра. У тканинах печінки досліджували рівень продуктів, які реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) [3]. Принцип ґрунтується на здатності малонового діальдегіду реагувати із ТБК з утворенням триметинового комплексу, що має рожеве забарвлення, інтенсивність якого пропорціональна концентрації ТБК-реактантів. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за здатністю адреналіну самоокиснюватися в лужному середовищі з генерацією супероксиданіонрадикала; у присутності СОД швидкість реакції знижується [1]. У сироватці визначали активність церулоплазміну за реакцією окиснення п-фенілендіаміну, яка відбувається за його присутності [6]. Активність каталази печінки досліджували за здатністю перекису водню утворювати с солями молібдену стійкий забарвлений комплекс [7]. Статистичну обробку

результатів проводили з використанням критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Хронічне надходження прооксидантів до експериментальних тварин зумовило зміни загальносоматичних і біохімічних показників крові та тканин. Тварини 2-ї та 3-ї груп повільно набирали масу (від 180,0 до 189,0 г,  $p < 0,1$ ), у них знизився апетит, спостерігались агресивність, кволість, шерсть була тьмяною, вологою. Аналіз біохімічних показників свідчить, що у тварин цих груп вірогідно зріс рівень проміжних продуктів ВРПО ліпідів: рівень дієнових кон'югатів становив ( $10,06 \pm 1,02$ ) ммоль/л у тварин 2-ї групи ( $p_{1-2} < 0,001$ ) та ( $19,8 \pm 2,8$ ) ммоль/л — у тварин 3-ї групи ( $p_{1-3} < 0,001$ ), в інтактній групі — ( $3,80 \pm 0,56$ ) ммоль/л; рівень ТБК-реактантів у тканинах печінки був ( $191,0 \pm 18,4$ ) нмоль/г ( $p_{1-2} < 0,001$ ) та ( $183,2 \pm 15,1$ ) нмоль/г ( $p_{1-3} < 0,001$ ) відповідно, тоді як у інтактних тварин він дорівнював ( $79,5 \pm 5,7$ ) нмоль/г. Знизилася забезпеченість еритроцитарних мембран гідрофобними АО: СГЕ у 2-й групі дорівнює ( $23,6 \pm 2,8$ ) % ( $p_{1-2} < 0,001$ ), у 3-й — ( $19,8 \pm 2,8$ ) % ( $p_{1-3} < 0,001$ ) порівняно з показниками інтактних тварин — ( $7,2 \pm 1,9$ ) %.

Вивчення активності АФ у крові та тканинах печінки пока-

зало, що при хронічному надходженні прооксидантів у тварин 2-ї і 3-ї груп вірогідно знизилась активність досліджуваних ферментів — СОД, каталази та церулоплазміну порівняно з інтактними тваринами, лише в печінці спостерігалася тенденція до зниження активності каталази (табл. 1).

Тварини 4-ї та 5-ї груп на тлі тривалого введення пестицидів (відповідно 2,4-ДА та ДЕДТК) додатково отримували тіотриазолін. Вони добре переносили введення препарату, за час експерименту зросла маса тварин (середня маса до експерименту — ( $174,3 \pm 3,3$ ) г; наприкінці — ( $189,2 \pm 3,1$ ) г ( $p < 0,002$ )). На тлі введення препарату рівень дієнових кон'югатів у тварин цих груп вірогідно знизився ( $p_{2-4} < 0,001$ ) та ( $p_{3-5} < 0,001$ ), у тканинах печінки також знизився рівень ТБК-реактантів ( $p_{2-4} < 0,002$ ) та ( $p_{3-5} < 0,002$ ) порівняно з даними тварин контрольних груп; зафіксовано гальмування падіння антиоксидантної забезпеченості еритроцитарних мембран — рівень СГЕ у щурів 4-ї та 5-ї груп наближався до показників інтактних тварин ( $p < 0,25$ ). Також спостерігалася нормалізація активності досліджуваних АФ — церулоплазміну в крові ( $p < 0,25$ ), СОД у тканинах печінки ( $p_5 < 0,25$ ) та каталази у печінці ( $p < 0,5$ ) порівняно з показниками інтактних тварин, а активність СОД у

Таблиця 1

### Вплив прооксидантів на біохімічні показники активності антиоксидантних ферментів у крові і тканинах щурів та їх корекція тіотриазоліном

Біохімічний показник		Інтактні (група 1)	Введення 2,4-ДА (група 2)	Введення ДЕДТК (група 3)
СОД, % гальмування	кров	78,9±3,2	57,3±3,7 $p_{1-2} < 0,001$	55,1±2,9 $p_{1-3} < 0,001$
	печінка	71,2±3,5	58,5±2,6 $p_{1-2} < 0,002$	53,5±2,0 $p_{1-3} < 0,002$
Церулоплазмін, од/мл		56,7±3,1	34,5±2,4 $p_{1-2} < 0,001$	32,5±1,8 $p_{1-3} < 0,001$
Каталаза, ммоль/(хв·г), печінка		2,01±0,32	1,37±0,10 $p_{1-2} < 0,05$	1,33±0,15 $p_{1-3} < 0,002$



**Вплив тіотриазоліну на біохімічні показники  
в крові і тканинах щурів на тлі введення пестицидів**

Біохімічний показник	Інтактні (група 1)	Введення 2,4-ДА (група 2)	Введення ДЕДТК (група 3)	Введення 2,4-ДА + тіотриазолін (група 4)	Введення ДЕДТК + тіотриазолін (група 5)	
СГЕ, %	7,2±1,9	23,6±2,8 p <sub>1-2</sub> <0,001	19,8±2,8 p <sub>1-3</sub> <0,001	10,80±0,89 p <sub>1-4</sub> <0,25 p <sub>2-4</sub> <0,001	9,3±1,8 p <sub>1-5</sub> <0,25 p <sub>3-5</sub> <0,001	
Дієнові кон'югати, ммоль/л	3,80±0,56	10,06±1,02 p <sub>1-2</sub> <0,001	11,2±1,1 p <sub>1-3</sub> <0,001	5,7±1,2 p <sub>1-4</sub> <0,1 p <sub>2-4</sub> <0,01	6,1±1,2 p <sub>1-5</sub> <0,1 p <sub>3-5</sub> <0,01	
ТБК-реактанти, нмоль/г, печінка	79,5±5,7	191,0±18,4 p <sub>1-2</sub> <0,001	183,2±15,1 p <sub>1-3</sub> <0,001	106,8±9,5 p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>2-4</sub> <0,002	106,8±9,5 p <sub>1-5</sub> <0,05 p <sub>3-5</sub> <0,002	
Церулоплазмін, од/мл	56,7±3,1	39,8±2,4	32,5±1,8 p <sub>1-3</sub> <0,001	51,80±2,02 p <sub>1-4</sub> <0,25 p <sub>2-4</sub> <0,01	50,40±1,92 p <sub>1-5</sub> <0,25 p <sub>3-5</sub> <0,02	
СОД, % гальмування	кров	78,9±3,2	57,3±3,7 p <sub>1-2</sub> <0,001	55,1±2,9 p <sub>1-3</sub> <0,001	67,05±1,90 p <sub>1-4</sub> <0,01 p <sub>2-4</sub> <0,05	64,05±1,20 p <sub>1-5</sub> <0,01 p <sub>3-5</sub> <0,05
	печінка	71,2±3,5	57,5±2,6 p <sub>1-2</sub> <0,01	53,5±2,0 p <sub>1-3</sub> <0,002	68,5±2,1 p <sub>1-4</sub> <0,25 p <sub>2-4</sub> <0,01	62,2±1,8 p <sub>1-5</sub> <0,25 p <sub>3-5</sub> <0,01
Каталаза, ммоль/(хв·г), печінка	2,01±0,32	1,37±0,10 p <sub>1-2</sub> <0,05	1,33±0,15 p <sub>1-3</sub> <0,05	1,80±0,04 p <sub>1-4</sub> <0,25 p <sub>2-4</sub> <0,001	1,71±0,03 p <sub>1-5</sub> <0,25 p <sub>3-5</sub> <0,001	

крові (p<0,05) вірогідно вища за показники тварин контрольної групи (табл. 2).

Таким чином, у експериментальних тварин при хронічному надходженні пестицидів 2,4-ДА і ДЕДТК спостерігається наростання інтенсивності ВРПО ліпідів, що може бути зумовлено розбігом процесів окисного фосфорилування з наступним порушенням енергетичного обміну та переведенням його на вільнорадикальний шлях під впливом прооксидантів, що призводить до посилення β-окиснення жирних кислот і підвищення ВРПО ліпідів [15; 16]. Зрештою, це сприяло зниженню антиоксидантної забезпеченості, на що вказує підвищення рівня СГЕ. Зв'язуючи важкі метали, які входять до активних центрів ферментів, прооксиданти пригнічують активність оксидаз і внаслідок цього знижують елімінацію O<sub>2</sub><sup>•</sup> і •ОН. Недостатність ферментативної ланки

системи антиоксидантного захисту (САЗ) посилює процеси автоокиснення, що спричинює підвищене навантаження на антирадикальний ланцюг антиоксидантів прямої та непрямої дії, зумовлюючи його виснаження. Вірогідне підвищення продуктів автоокиснення може бути зумовлене і метаболізмом токсиканта у печінці з генерацією вільних радикалів, що викликає інтенсифікацію ВРПО ліпідів у тканинах, зниження антиоксидантної забезпеченості організму та пригнічення активності антиоксидантних ферментів. Це призводить до продукції вільних радикалів, пригнічення САЗ та зниження дезінтоксикаційної функції печінки, що, у свою чергу, спричинює сукупність функціональних і біохімічних змін.

Захисні властивості тіотриазоліну за умов надходження прооксидантів зумовлені його здатністю відновлювати актив-

ність АФ — СОД, каталази та церулоплазміну, що сприяє більшій ефективності функціонування ферментативного ланцюга САЗ [2].

Отримані результати підтверджують дані щодо антиоксидантних властивостей тіотриазоліну і дають можливість рекомендувати застосування препарату для фармакологічної корекції показників ВРПО ліпідів та активності АФ при надходженні пестицидів різних хімічних груп.

### Висновки

1. Хронічне надходження пестицидів 2,4-ДА та ДЕДТК призвело до активації процесів ВРПО ліпідів у крові та тканинах, зниження антиоксидантної забезпеченості та пригнічення активності АФ.

2. Введення тіотриазоліну за умов хронічного надходження пестицидів різних хімічних груп чинить нормалізуючий вплив



на метаболічні зміни в організмі експериментальних тварин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Брусов О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33–35.
2. Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинации на ответ генома и показатели активности антиоксидантной системы в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2007. – № 4. – С. 13–17.
3. Гаврилов В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 188–122.
4. Грищук М. І. Вплив токсикантів кадмію та пестициду 2,4-Д на стан слизової оболонки тонкої кишки / М. І. Грищук // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. – Вип. 3. – С. 63–66.
5. Забруднення питної води залишками пестицидів, нормування, методи контролю, оцінка ризику / М. Г. Проданчук, О. П. Кравчук, І. В. Лепьошкін [та ін.] // Проблеми харчування. – 2007. – № 2. – С. 12–21.
6. Колб В. Г. Клиническая биохимия / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1976. – 311 с.
7. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
8. Методы диагностики метаболических нарушений при атеросклерозе и дифференцированное применение противоядеросклеротических средств : метод. рекомендации / О. М. Воскресенский, В. А. Дельва, М. А. Дудченко [и др.]. – Полтава : ПМСИ, 1982. – 26 с.
9. Муфазалова Н. А. Корректирующее влияние токоферола на изменение показателей защитной активности фагоцитов при воздействии гербицида 2,4-ДА / Н. А. Муфазалова, Ю. А. Медведев, Н. К. Басырова // Гигиена и санитария. – 2001. – № 6. – С. 61–63.
10. Онищенко Г. Г. Гигиенические аспекты обеспечения экологической безопасности при обращении с пестицидами и агрохимикатами / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2003. – № 3. – С. 3–6.
11. Острое групповое отравление гербицидом Диканит-600 на основе 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты и меры профилактики / Г. М. Балан, С. Г. Сергеев, Т. В. Мымренко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2003. – № 3. – С. 52–58.
12. Острые и хронические интоксикации пестицидами, оценка интенсивности реализованного профессионального риска и прогнозирования характера течения : II Национальный съезд токсикологов Украины (Київ, 12–14 жовтня 2004 р.) : тези доп. / МОЗ України, АМН України, Ін-т екології і токсикології ім. Л. І. Медведя, Тов-во Токсикологов України. – К., 2004. – С. 74.
13. Проданчук М. Г. Методологічні підходи до оперативної екологічної оцінки асортименту та обсягів застосування пестицидів у сільському господарстві / М. Г. Проданчук, В. І. Великий, Ю. А. Кучак // Довкілля та здоров'я. – 2004. – № 2. – С. 75–78.
14. Ракитский В. Н. К вопросу о патогенезе воздействия фенокси-единений на организм теплокровных / В. Н. Ракитский, Е. Г. Чхвиркия, Е. Б. Попова // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124, № 5. – С. 461–467.
15. Спиричев В. В. Витамин Е / В. В. Спиричев, И. И. Матиус, Л. М. Кронштейн // Экспериментальная витаминология. – Минск : Наука и техника, 1979. – С. 18–57.
16. Watt B. E. Chlorophenoxy herbicides — mechanisms of toxicity / B. E. Watt, S. M. Bradberry, J. A. Vale // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1999. – Vol. 37, N 3. – P. 357–358.

УДК 61:614.2:34(ББК51(4УКР).Д58

М. С. Пономаренко, Г. В. Загорій, А. А. Бабський, Т. М. Краснянська,  
В. В. Трохимчук, О. П. Шматенко, О. М. Горбань, І. В. Клименко,  
Є. С. Бочерікова, Ю. М. Григорук, М. В. Білоус, О. М. Безугла, М. В. Сятиня

## НООФАРМАЦЕВТИЧНЕ, НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЩОДО СТВОРЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРАЦІВНИКІВ НОВОВВЕДЕНИХ ПОСАД НА РИНКУ ПРАЦІ УКРАЇНИ З ЕМЕРДЖЕНТНИХ І НООЕТИЧНИХ ПОЗИЦІЙ. НООФАРМАЦІЯ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

#### Актуальність теми

У 2010 р. термін «ноофармація» вперше внесено до Фармацевтичної енциклопедії, і

відтоді його слід вважати визнаним галузевим термінологічним стандартом, введеним, таким чином, до професійного глосарія.

Зокрема, ноофармація, як зазначається в енциклопедії, містить у собі відбитки позитиву, традицій минулого, сучасного та перспективи майбутнього

