

## **Протекторні властивості тіотриазоліну при хронічному надходженні похідних дитіокарбаматів**

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Необхідність фармакологічного захисту людей при дії несприятливих екологічних чинників навколишнього середовища потребує пошуку і використання лікарських засобів з урахуванням особливостей механізму ушкоджуючої дії токсикантів [4, 11]. Беручи до уваги, що саме активація вільнорадикального перекисного окиснення (ВРПО) ліпідів є провідним механізмом дії багатьох несприятливих чинників та хімічних агентів [1, 6], використання препаратів, які здатні протистояти активації процесу пероксидації ліпідів, є необхідним засобом профілактики і лікування можливих небажаних ефектів [1, 4].

До хімічних сполук з прооксидантною дією належить  $N_1N$ -діетилдитіокарбамат натрію (ДЕДТК). Подібні до ДЕДТК за хімічною структурою сполуки використовуються при виробництві пестицидів, у промисловій хімії, утворюються в організмі з тетураму [8].

Мета даної роботи – вивчення впливу вітчизняного препарату з антиоксидантними властивостями – тіотриазоліну на біохімічні показники ВРПО ліпідів у щурів при хронічному надходженні ДЕДТК.

**Матеріали та методи.** Експеримент виконано на трьох групах щурів-самців лінії Вістар масою 160-170 г. 10 щурів (I серія), яким вводили протягом 50 діб ізотонічний розчин хлориду натрію внутрішньоочеревинно 1 мл 1 раз на дві доби, склали інтактну групу. Тваринам II і III серії (відповідно 17 та 15 щурів) протягом 50 діб вводили внутрішньоочеревинно ДЕДТК у дозі 20 мг/кг маси тіла 1 раз на дві доби. Щури III серії на тлі хронічного надходження ДЕДТК отримували тіотриазолін у дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно 1 раз на дві доби. Евтаназію тварин здійснювали під

гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси). У щурів розтинали грудну клітку і через силіконову голку з порожнини лівого шлуночка забирали кров. Печінку виймали і вміщували в рідкий азот. Досліджували біохімічні показники, що відображають стан ВРПО ліпідів, рівень антиоксидантної забезпеченості та активність антиоксидантних ферментів (АФ). Про стан ВРПО ліпідів судили за рівнем продуктів автоокислення (ацилгідроперекиси та ТБК-реактанти) [5]. Рівень спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ) дозволяв судити про забезпеченість еритроцитарних мембран гідрофобними антиоксидантами (АО) [12]. Активність каталази у крові визначали за манганометричним методом. У крові і печінці визначали активність супероксиддисмутази (СОД) [3], у сироватці – церулоплазміну [10]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Ст'юдента.

**Результати та обговорення.** Протягом досліду загинуло 4 тварини II серії, що склало 23,5%, які були виключені з експерименту. Хронічне введення прооксиданту щурам обумовило розвиток виражених метаболічних змін, а саме: спостерігалось вірогідне збільшення рівня продуктів ВРПО ліпідів (ацилгідроперекиси та ТБК-реактанти). Знизилась забезпеченість еритроцитарних мембран гідрофобними АО. Спостерігалось також різке пригнічення активності досліджуваних АФ. Активність каталази в крові була майже у 2,5 раза нижчою за такий показник тварин інтактної групи. Вірогідно знизилась активність СОД (кров і печінка) і церулоплазміну (таблиця).

Тварини III групи на тлі хронічної дії ДЕДТК додатково отримували тіотриазолін. Протягом експерименту загинула 1 тварина (6,6%). Введення препарату знизило інтенсивність ВРПО ліпідів, а саме, відзначалось зниження рівня ацилгідроперекисів та ТБК-реактивів. Тіотриазолін уповільнював падіння забезпеченості еритроцитарних мембран за показником СГЕ, а також нормалізував активність досліджуваних АФ – СОД, каталази, церулоплазміну (див. таблицю).

Таким чином, у експериментальних тварин при хронічному введенні ДЕДТК відзначалось наростання інтенсивності ВРПО ліпідів, що може бути

обумовленим здатністю ДЕДТК зв'язувати важкі метали, які входять в активні центри ферментів [7]. Це призводить до інгібування оксидаз і, внаслідок цього, зменшення елімінації  $O_2$  і  $OH$ .

Виявлена недостатність ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту (САЗ) посилює процеси автоокислення, що призводить до підвищеного навантаження на антирадикальний ланцюг АО [8]. Ці зміни підтверджуються зворотними кореляційними зв'язками. Коефіцієнт кореляції між рівнем ТБК-реактивів і активністю СОД становив:  $r=-0,91$  ( $P<0,001$ ).

***Вплив тіотриазоліну на біохімічні показники у щурів при хронічному надходженні ДЕДТК***

<b>Біохімічні показники</b>	<b>Інтактні</b>	<b>Введення ДЕДТК</b>	<b>Введення ДЕДТК і тіотриазоліну</b>
Ацилгідроперекиси, од. екст/мл	0,77±0,14	2,0±0,17 $P_1<0,001$	0,79±0,09 $P_1<0,5$ $P_2<0,001$
ТБК-реактанти, од. екст/мл	0,09±0,01	0,3±0,27 $P_1<0,001$	0,20±0,01 $P_1<0,001$ $P_2<0,001$
СГЕ, % гемолізу	5,85±1,02	19,8±1,56 $P_1<0,001$	9,6±0,5 $P_1<0,01$ $P_2<0,001$
Каталаза, од./ $10^6$ еритроц.	2,48±0,13	0,99±0,07 $P_1<0,001$	4,8±0,57 $P_1<0,001$ $P_2<0,001$
Церулоплазмін, од./мл	58,0±2,43	32,47±1,81 $P_1<0,001$	475,5±3,9 $P_1<0,05$ $P_2<0,001$
СОД, печінка, од./г кров, од./мл	2,43±0,16	1,39±0,13 $P_1<0,001$	2,8±0,4 $P_1<0,5$ $P_2<0,001$
	3,05±0,38	1,24±0,12 $P_1<0,001$	2,1±0,3 $P_1<0,5$ $P_2<0,001$

Примітка:  $P_1$  – щодо інтактних тварин;  $P_2$  – щодо тварин, які отримували ДЕДТК.

## **Висновки**

1. Хронічне введення щурам  $N_1N$ -діетилдитіокарбамату натрію призводить до інтенсифікації процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у крові і печінці, зниження антиоксидантної забезпеченості, пригнічення активності антиоксидантних ферментів.

2. Тіотриазолін, за умов хронічного надходження  $N_1N$ -діетилдитіокарбамату натрію, проявляє нормалізуючий ефект на метаболічні зміни в організмі експериментальних тварин.

Введення тіотриазоліну знижувало смертність тварин порівняно з контролем, гальмувало розвиток синдрому пер-оксидації і відновлювало активність АФ. Препарат є інгібітором основних шляхів утворення активних форм кисню, зокрема, за умов надходження ДЕДТК, протекторні властивості тіотриазоліну обумовлені його здатністю відновлювати активність АФ – СОД, каталази, глутатіонпероксидази, тим самим, сприяючи більшій ефективності функціонування ферментативної ланки САЗ [1, 2, 9].

Отримані результати повною мірою узгоджуються з даними щодо антиоксидантних властивостей тіотриазоліну і дають можливість експериментально обґрунтувати доцільність використання препарату як засобу, що попереджає токсичний вплив на організм хімічних сполук, синтезованих на основі ДЕДТК.

1. Бекетов О.І., Сапегін І.Д., Семенець П.Д., Кубишкін А.В. / Ліки. - 2002. - №1-2. - С. 71-75.

2. Бєленічев І.Ф., Коваленко Сі, Дунаєв В.В. / Ліки. - 2002. - №1-2. - С. 43-47.

3. Брусов О.С, Герасимов А.Н., Панченко Л.В. // Бюлл. експерим. биол. и мед. - 1976. - Т. 81, №1. - С. 33-35.

4. Вашкулат Н. Л. // Довкілля і здоров'я. - 1998. - №1. - С. 21-24.

5. Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы. - К.: Здоров'я, 1982. - 120 с.

6. Губський Ю./ // Пробл. екол. та мед. – 1997. - Т. 1, №1-2. - С. 6-9.
7. Матюшин АМ., Герасимов А.И., Горяшина Н.П. // Фармакол. и токсикол. - 1983. - Т. 46, №4. - С. 46-49.
8. Мельников Н.Н., Белан С.Р. // Агрoхимия. - 1997. - №1. - С. 70-72.
9. Пасічник С.І., Коваленко В.І, Шараєва М.Л. // Нац. з'їзд фармакологів України (Полтава, вересень 1995): Тези допов. - К., 1995. - С. 126.
10. Сиверина О.Б., Басевич В.В., Басова Р.В. и др. // Лаб. дело. – 1996. - №10. – С. 618-621.
11. Турянця Н.А., Пащенко А.Е., Фабри З.Й. // Экологическая токсикология. – Ужгород, 1997. – С. 168-170.
12. Pryor W.A. // ACS Symposium series №277. Xenobiotic Metabolism. Nutritional Effect. - 1985. – С. 77-96.

В.Н. Бобырев, Г.Ю. Островская, Н.Н. Рябушко

**Протекторные свойства тиотриазолина при хроническом поступлении производных дитиокарбаматов**

Представлены результаты исследования показателей свободнорадикального перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов у экспериментальных животных при хроническом поступлении диэтилдитиокарбамата. Показано, что выявленные биохимические изменения в исследуемых тканях обусловлены воздействием продуктов аутоокисления. Применение тиотриазолина в этих условиях оказывает защитное действие и определяет перспективность использования препарата в качестве средства предупреждения токсического влияния на организм продуктов, синтезированных на основе диэтилдитиокарбамата.

V.N.Bobyrev, G.Yu.Ostrovskaya, N.N.Riabushko

**Protective qualities of thiotriazoline while chronic receipt dithiocarbamic derivators**

The results of the evaluation of the protection action of thiotriazoline in the conditions of chronic receipt of diethyldithiocarbamate are presented. It is

established that an introduction of diethyldithiocarbamate causes an induction of the free radical peroxide oxidation of lipids. The achieved results determine the perspective of using thiothiazosine as the means of preventing the toxic influence of diethyldithiocarbamate and chemical products synthesized on its basis.