



УКРАЇНА

(19) UA (11) 31258 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/53МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДАЦІЇ УНІТОЛОМ

1

2

(21) u200801102

(22) 30.01.2008

(24) 25.03.2008

(46) 30.12.1899, Бюл.№ , 1899 р.

(72) ЗАДОРІНА ОЛЬГА ВІКТОРІВНА, UA,  
ГУБСЬКИЙ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA, БРЮЗГІНА  
ТЕТЯНА СЕМЕНІВНА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(56)

(57) Спосіб корекції процесів пероксидації унітолом, що включає дослідження тканин печінки, який відрізняється тим, що визначають зміни НАДФН-залежного, аскорбатзалежного та неініційованого пероксидного окислення ліпідів у структурних елементах печінки (мітохондріях та мікросомах) отруєних щурів після застосування унітолу протягом 7 діб, отримані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність корекції.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до фармакотерапії і може бути використана для корекції процесів пероксидації унітолом.

Суттєвий внесок у забруднення навколишнього середовища і порушення екологічної рівноваги вносять важкі метали, до числа яких відноситься кадмій, який чинить токсичний вплив на організм людини та тварин [1-2]. Важкі метали характеризуються високою токсичністю і біохімічною активністю, що дозволяє відносити їх до екоцидних та біоцидних ксенобіотиків. В останні десятиріччя кадмій став одним із найбільш небезпечних і широко розповсюджених забруднювачів навколишнього середовища і виробничої сфери. Іони кадмію накопичуються у високих концентраціях і довго депонуються в печінці та нирках, що пояснюється високим вмістом в печінці та нирках транспортного білка - металотіонеїна, який містить велику кількість тіолових груп. Іони кадмію ефективно зв'язуються з функціональними групами білків, нуклеїнових кислот, низькомолекулярних метаболітів в організмі людини [1, 3].

На сьогоднішній день недостатньо з'ясовані адаптивні метаболічні зміни, які виникають у відповідь на дію важких металів. Таким чином, актуальним залишається пошук механізмів та засобів корекції порушень за дії токсикантів. Відомий спосіб прискореного виведення за умов отруєння гепато- та нефротоксичними речовинами (дихлоретан, сполуки важких металів, тощо) із організму (гемодіаліз, перикоксичний діаліз,

форсований діаліз, тощо) [4, 5]. Однак, в процесі гемодіалізу часто виникають ускладнення психомоторна збудливість, судоми, набряк легень, колапс.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб антидотної (фармакологічної) детоксикації, який дозволяє безпосередньо діяти на токсичну речовину або її рецептор і ліквідувати ряд токсичних ефектів.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає в корекції порушень ліпідного обміну в організмі за умов кадмієвої інтоксикації.

Технічний результат, який досягається при вирішенні задачі, підвищенні ефективності коректної терапії та її результативності.

Поставлену задачу досягають тим, що у відомому способі, який передбачає дослідження тканин печінки згідно корисної моделі визначають зміни НАДФН- залежного, аскорбатзалежного та неініційованого пероксидного окислення ліпідів у структурних елементах печінки (мітохондріях та мікросомах) отруєних щурів після застосування унітолу протягом 7 діб, отримані результати порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність корекції. Спосіб здійснюють наступним чином:

Досліди проводили на 60 щурах лінії Вістар масою 150-200г. Кадмієву інтоксикацію викликали введенням хлориду кадмію щурам з розрахунку 1200мкг/кг маси тіла щура внутрішньом'язово протягом 10 днів. Щурі були розподілені на три групи: 1 група - контроль, 2 група - тварини, яким вводили хлорид кадмію, 3 група - хлорид кадмію +

(13) U

(11) 31258

(19) UA

В мікросомальній фракції клітин печінки за умов хронічної інтоксикації хлоридом кадмію НАДФН- залежне ПОЛ активується в 1,6 рази, аскорбатзалежне ПОЛ - в 1,8 рази, неініційоване ПОЛ - в 1,7 рази порівняно з контролем (табл. 2).

Відомо, що завдяки фізико-хімічним властивостям кадмію як кислоти Льюїса (тобто акцептора електронів) він здатен до ковалентного зв'язування з SH-групами, що зумовлює його біохімічну токсикологію як тілової отрути з

[illegible]

кисню, що, в свою чергу, стимулює інтенсивність процесів пероксидації ліпідів. Відомо, що активація реакцій пероксидації ліпідів є одним з фундаментальних біологічних механізмів пошкодження біоструктур і розвитку клітинної патології [8, 11, 12]. У зв'язку з цим, пошук і використання методів лікування токсичних уражень печінки є одним із важливих завдань

дів в мікросомальній фракції клітин печінки щурів засвідчують, що введення унітіолу щурам

отруєним хлоридом кадмію сприяє нормалізації	
активності мітохондріальної МДА/мг білка	клеточного окислення МДА/мг білка
вільних радикального окислення	в мітохондріях та мікросомальній фракції клітин печінки
2,92 ± 0,14	1,07 ± 0,13
292,5 ± 1,8	102,0 ± 10,7
180,9 ± 6,3	13,9 ± 1,8
Азот в мітохондріях та мікросомах клітин печінки отруєних щурів (див. табл. 1, табл. 2).	

Введення отруєним щурам унітолу приводить до нормалізації рівня арахідонової ПНЖК в мітохондріальній та мікросомальній фракціях клітин печінки. Рівень мононенасиченої олеїнової

ферментів антиоксидантної дії є біохімічною

Група досліджуваних	НЗП, нмоль МДА/мг білка-30хв.	АЗП, нмоль МДА/мг білка-30хв. при інтоксикації кадмієм	НЗП, нмоль МДА/мг білка-30хв. при інтоксикації кадмієм до окисданного
1. Контроль	160,3±10,3	162,3±9,9	166,3±10,6
2.+ CdCl <sub>2</sub>	292,0±29,6*	285,4±14,0* У	285,4±14,0* У
3.+CdCl <sub>2</sub> + унітіол	190,2±12,8**	190,5±15,5	182,2±16,8*

\*\* - вірогідна різниця ( $P < 0,05$ ) порівняно з групою отруєних щурів  $\text{CdCl}_2$

Вплив унітіолу на процеси пероксидного окиснення ліпідів в мітохондріальній фракції клітин печінки досліджується за умов кадмієвої інтоксикації (модель  $n = 10$ ), що введено унітіолу шурам

отруєним хлоридом кадмію сприяє нормалізації

Група досліджуваних	НЗП, нмоль МДА/мг білка 30хв.	АЗП, нмоль МДА/мг білка 30хв. радикального	кількість реакції окислення 30хв. мітохондріях та мікросомах клітин
1. Контроль	198,7±4,3	159,9±8,8	107,3±4,2
2.+ CdCl <sub>2</sub>	314,0±8,4*	200,1±10,1	120,7±5,0
3.+CdCl <sub>2</sub> + унітіол	230,1±13,0**	180,9±6,3	113,9±8,0

\*\* - вірогідна різниця ( $P < 0,05$ ) порівняно з групою отруєних щурів  $\text{CdCl}_2$

ЖК достовірно знижується в мітохондріальній фракції печінки порівняно з отруєними щурами, але залишається на більш високому рівні порівняно з контролем.

Результати вивчення впливу унітіолу на процеси пероксидації ліпідів та жирнокислотний склад ліпідів мембран мітохондрій та мікросомальної фракції клітин печінки щурів за умов інтоксикації хлоридом кадмію свідчать про нормалізацію процесів пероксидації ліпідів та жирнокислотного складу ліпідів, що сприяє стабілізації структури фосфоліпідів і збереженню їхньої функціональної здатності.

Отже, застосування з метою корекції унітіолу має важливе значення для нормалізації ліпідного обміну за умов отруєння ксенобіотиками, в тому числі, солями важких металів, до яких відноситься хлорид кадмію. Порівняно з іншими антиоксидантами, унітіол крім непрямих антиоксидантних властивостей, безпосередньо зв'язує токсичні агенти у неактивні сульфокон'югати [13, 14]. Використання унітіолу з метою корекції за умов отруєння хлоридом кадмію обумовлено тим, що кадмій є інактиватором тіолових груп і має виражену мембранолітичну дію, а унітіол має антидотну властивість: він здатний зв'язувати кадмій і тим самим зменшує його токсичну дію, виступає в ролі донатора сульфгідрильних груп.

Нашими дослідженнями показано, що унітіол проявляє також антиоксидантні властивості, нормалізуючи процеси пероксидації ліпідів та жирнокислотний склад ліпідів мітохондрій та мікросомальної фракції клітин печінки за умов кадмієвої інтоксикації, що сприяє стабілізації структури фосфоліпідів і збереженню їхньої функціональної здатності.

Джерела інформації:

1. Губський Ю. І., В. Б. Долго-Сабуrow, В. В. Храпак Химические катастрофы и экология. - Київ «Здоров'я». - 1993. - 220 с.

2. Ерстенюк Г. М., Губський Ю. І., Брюзгіна Т. С., Задоріна О. В. Окиснювальна модифікація білків і жирнокислотний склад плазми крові щурів за умов інтоксикації кадмієм // Наукові записники ТДПУ. Серія Біологія. - 2004. - №3-4 (24). - С.84-87.

3. Нейко Є. М., Губський Ю. І., Ерстенюк Г. М. Інтоксикація кадмієм: токсикокінетика і механізм біоцидних ефектів (огляд літератури і власних досліджень) // Журн. АМН України. - 2003. - Т.9, №2. - С.250-261.

4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология. - Москва «Медицина». - 1994. - 254 с

5. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: Руководство для врачей.- М.: Медицина, - 1989. - 432с.

6. Максимов Ю. Н., Краснюк Е. П., Овруцкий В. М. и др. Антидотная эффективность ресинтезированного унитиола // Современные проблемы токсикологии. - 2000. - №1. - С.34-37.

7. Ещенко Н. Д. Выделение митохондриальной и цитоплазматической фракций тканей для анализа активности ферментов // Методы биохим. исследований / липидный и энергетический обмен/

Под ред М. И. Прохоровой. - М.:Изд-во ЛГУ, 1982. - 272с.

8. Карузина И. И., Арчаков А. И. Выделение микросомной фракции и характеристика ее окислительных систем // Современные методы в биохимии. - М.:Медицина,1977. - С.49-62.

9. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах: Монография. - М.: «Наука». 1972. - 243с.

10. Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Бєленічев І. Ф. та ін. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно-активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях in vitro // Метод. рекомендації Держфармцентру МОЗ України. - Київ. - 2002. - 26 с.