

## ВПЛИВ ЕТИЛТІОСУЛЬФАНІЛАТУ ТА ХРОМУ(VI) НА СТАН ПРО/АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В КРОВІ ЩУРІВ

Б. Котик, Р. Іскра, О. Сушко, О. Слівінська, Г. Климець, О. Бучко, А. Пилипець, В. Приймич  
banderol@i.ua

Інститут біології тварин НААН,  
вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна

Метою досліджень було з'ясувати вплив етилтіосульфанілату як синтетичного аналога природних естерів тіосульфокислот на стан про/антиоксидантної системи в крові лабораторних щурів, які зазнавали дії Cr(VI). Тварин розділили на 7 груп. Тваринам I групи внутрішньоочеревинно вводили 150 мкл фізіологічного розчину щоденно протягом 7 діб. Тваринам III та IV груп внутрішньоочеревинно вводили  $K_2Cr_2O_7$  в дозі 2,5 мг Cr(VI)/кг маси тіла щоденно протягом 7 (III група) та 14 діб (IV група). Щурам II групи внутрішньошлунково вводили 1000 мкл олії щоденно протягом 14 діб, після цього — внутрішньоочеревинно 150 мкл фізіологічного розчину щоденно протягом 7 діб. Щурам V групи внутрішньошлунково вводили олійний розчин етилтіосульфанілату з розрахунку 100 мг/кг маси тіла щоденно протягом 14 діб, після цього — внутрішньоочеревинно 150 мкл фізіологічного розчину щоденно протягом 7 діб. Тваринам VI та VII груп вводили внутрішньошлунково олійний розчин етилтіосульфанілату з розрахунку 100 мг/кг маси тіла щоденно протягом 14 діб, після цього — внутрішньоочеревинно  $K_2Cr_2O_7$  в дозі 2,5 мг Cr(VI)/кг маси тіла щоденно протягом 7 (VI група) та 14 діб (VII група). Після декапітації тварин, яку здійснювали за тіопенталової анестезії, проводили забір крові. Встановлено, що за введення біхромату калію в крові щурів III і IV груп спостерігалось зростання вмісту продуктів окислативного стресу, зокрема гідропероксидів ліпідів, ТБК-активних продуктів та карбонільних груп протеїнів. Попереднє внутрішньошлункове введення етилтіосульфанілату частково знижувало рівень зростання гідропероксидів ліпідів та ТБК-активних продуктів, спричинений дією Cr(VI), у VI та VII групах і не впливало на підвищений вміст карбонільних груп протеїнів. Функціонування глутатіонової ланки антиоксидантного захисту за впливу Cr(VI) частково активувалося у III групі, однак пригнічувалося у IV групі. Етилтіосульфанілат окремо (V група) та в комплексі з Cr(VI) (VI і VII групи) викликав активацію глутатіонредуктази і зростання концентрації GSH в еритроцитах щурів порівняно з II групою. Супероксиддисмутазна та каталазна активності в еритроцитах щурів підвищувалися за дії Cr(VI) у тварин III та IV груп порівняно з тваринами I групи. Проте за впливу етилтіосульфанілату у комплексі з Cr(VI) підвищувалась супероксиддисмутазна активність у щурів VII групи і знижувалась каталазна активність у щурів VI та VII груп порівняно з II групою.

**Ключові слова:** ЩУРИ, АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА, ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС, ЕТИЛТІОСУЛЬФАНІЛАТ, БІХРОМАТ КАЛІЮ, ВІЛЬНІ РАДИКАЛИ

## EFFECT OF ETHYLTHIOSULFANYLATE AND CHROME(VI) ON THE PRO/ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS BLOOD

B. Kotyk, R. Iskra, O. Sushko, O. Slivinska, G. Klymets, O. Buchko, A. Pylypets, V. Pryimych  
banderol@i.ua

Institute of Animal Biology NAAS,  
38 V. S Stus str., Lviv 79034, Ukraine

The purpose of the research was to investigate the effect of ethylthiosulfanylate as a synthetic analogue of natural esters of thiosulfonic acids on the state of the antioxidant system in the blood of laboratory rats exposed to Cr(VI). Animals were divided into 7 groups. Animals of group I were intraperitoneally injected 150  $\mu$ l of saline solution daily for 7 days. Animals of groups III and IV were intraperitoneally administered  $K_2Cr_2O_7$  in a dose of 2.5 mg Cr(VI)/kg body weight daily for 7 (group III) and 14 days (group IV). Rats of group II received intragastric injection of 1000  $\mu$ l of oil daily for 14 days, and then animals were intraperitoneally injected 150  $\mu$ l of physiological solution daily for 7 days. Rats of group V were intragastrically injected with ethylthiosulfanylate oily solution at a rate of 100 mg/kg of body weight daily for 14 days, and then animals were intraperitoneally injected 150  $\mu$ l of

physiological solution daily for 7 days. Rats of groups VI and VII were intragastrically administered with ethylthiosulfanylate oily solution at a rate of 100 mg/kg of body weight daily for 14 days, than animals were intraperitoneally injected  $K_2Cr_2O_7$  in a dose of 2,5 mg Cr(VI)/kg body weight daily for 7 (group VI) and 14 days (group VII). After the decapitation of the animals during thiopental anaesthesia, a blood samples were taken. It has been found that the introduction of bichromate of potassium in the blood of rats in groups III and IV shows an increase in the content of oxidative stress. Preliminary intragastric administration of ethylthiosulfanylate partially reduced the level of growth of hydroperoxides of lipids and thiobarbituric acid TBA-active products caused by the action of Cr(VI) in groups VI and VII and did not affect the level of carbonyl groups of proteins products, in particular lipid hydroperoxides, thiobarbituric acid (TBA-active products and carbonyl groups of proteins. The work of the glutathione link of antioxidant protection under the influence of Cr(VI) was partially activated in group III, but suppressed in group IV. Ethylthiosulfanylate separately (group V) and in combination with Cr(VI) (groups VI and VII) caused activation of glutathione reductase and increased GSN concentration in erythrocytes of rats compared with group II. Superoxide dismutase and catalase activity of rat erythrocytes were increased by the action of Cr(VI) in groups III and IV in comparison with group I. However, with the effect of ethylthiosulfanylate in Cr(VI) complex, superoxide dismutase activity was increased in VII and catalase activity in VI and VII groups decreased, compared to group II.

**Keywords:** RATS, ANTIOXIDANT SYSTEM, OXIDATIVE STRESS, ETHYLTHIO-SULFANYLATE, BICHROMATE OF POTASSIUM, FREE RADICALS

Хром шестивалентний, Cr(VI), у 100–1000 разів токсичніший, ніж більшість його тривалентних сполук [17]. Як правило, це пов'язано з тим, що сполуки Cr(VI) є сильними окиснювачами, здатними генерувати у живих організмах активні форми Оксигену (АФО). Потрапляючи в організм, Cr(VI) у результаті відновлення до Cr(III) зумовлює утворення АФО та вільних радикалів, які, у свою чергу, пошкоджують протеїни, ліпіди, нуклеїнові кислоти та інші структурні елементи клітин [21]. За токсичного впливу Cr(VI) порушується активність ензимів протеїнового обміну, зокрема аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази [21]. Cr(VI) індукує гостру і хронічну токсичність, нейротоксичність, дерматотоксичність, генотоксичність, канцерогенність та імунотоксичність [34]. Розчинні і нерозчинні солі Cr(VI) здатні викликати морфологічні, неопластичні зміни та індукувати мутагенність у клітинах людини і мишей [17]. Вплив Cr(VI) спричиняє порушення репродуктивної системи у людей та лабораторних тварин [11]. Зокрема, у чоловіків, які працювали на виробництвах з підвищеною концентрацією Cr(VI), спостерігалось зменшення кількості сперматозоїдів та послаблення їх рухливості, а також зростання концентрації фолікулоstimульовального гормону в плазмі крові [17].

Деякі речовини мають протективний ефект стосовно токсичного впливу Cr(VI) на живі клітини. Зокрема встановлено, що вітамін Е у комплексі з Селеном проявляє захисний ефект проти оксидативного стресу, нефро-

токсичності та гепатотоксичності, спричинених дією Cr(VI) [10]. Також дослідниками виявлено, що вітамін Е коригує функціонування проксимальних каналців нефрону та відновлює секреторні функції у ниркових каналцях, порушені токсичною дією Cr(VI) [3].

Етилтіосульфанілат належить до естерів сульфокислот, які є структурними аналогами речовин-фітонцидів, що входять до складу часнику та цибулі і характеризуються високими антимікробними, антиоксидантними, антигіперліпідимічними властивостями [14, 15, 22, 25]. Тіосульфонати не лише гальмують пероксидні процеси у клітинах, а й індукують експресію генів, які кодують ензими системи антиоксидантного захисту. Відомо, що важливими внутрішньоклітинними мішенями для цих сполук є редокс-чутливі транскрипційні фактори, зокрема антиоксидант-респонсивні елементи (ARE). Власне цитопротекторні ефекти естерів тіосульфокислот можуть реалізовуватися саме через модуляцію ARE-регульованої експресії цих генів [30].

Відомо, що алліцин у фізіологічних дозах індукує експресію ензимів II фази детоксикації через активацію редокс-чутливого фактора транскрипції системи Nrf2/Keap1 [4]. Встановлено, що алліцин здатний нормалізувати біохімічні параметри плазми крові, зокрема знижувати рівень маркерів оксидативного стресу, нормалізувати активність ензимів антиоксидантного захисту — таких, як супероксиддисмутаза та каталаза, послаблювати негативний

ефект пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), спричиненого впливом дельтамерину у тканинах риб [1]. Є відомості, що екстракти часнику здатні запобігати індукованій токсичності  $K_2Cr_2O_7$  у нирках [24]. З літературних джерел відомо також про те, що алліцин може пришвидшувати та оптимізувати дисмутацію  $O_2^-$  до менш активного  $H_2O_2$ . Таким чином, алліцин виконує роль донора атому Гідрогену, необхідного для Fe-залежної дисмутації  $O_2^-$  [28].

Метою наших досліджень було з'ясувати вплив етилтіосульфанілату як синтетичного аналога природних естерів тіосульфокислот на стан про/антиоксидантної системи в крові лабораторних щурів, які зазнавали впливу  $Cr(VI)$ .

### Матеріали і методи

Дослідження проведені у віварії Інституту біології тварин НААН на самцях-аналогах лабораторних щурів (130–140 г), розділених на 7 груп по 5 тварин у кожній. Тваринам усіх груп згодовували стандартний комбікорм для лабораторних щурів. Тваринам I групи (інтактний контроль) внутрішньоочеревинно вводили 150 мкл фізрозчину щоденно протягом 7 діб. Тваринам III та IV груп внутрішньоочеревинно вводили калій біхромат ( $K_2Cr_2O_7$ ), розчинений у 150 мкл фізіологічного розчину, у перерахунку 2,5 мг  $Cr(VI)$ /кг маси тіла щоденно протягом 7 діб (III група) та 14 діб (IV група). Тваринам II групи внутрішньошлунково вводили 1000 мкл олії (марки «Олейна», традиційна рафінована, дезодорована, виморожена; виробник ПрАТ з П «ДООЕЗ»; сертифіковано згідно зі стандартом ДСТУ 4492:2017 та відповідно до вимог ISO 14024) щоденно протягом 14 діб, після цього — внутрішньоочеревинно 150 мкл фізіологічного розчину щоденно протягом 7 діб. Тваринам V групи внутрішньошлунково вводили 1000 мкл олійного розчину етилтіосульфанілату (ЕТС, розчинений в олії марки «Олейна», аналогічний в II групі) з розрахунку 100 мг ЕТС/кг маси тіла щоденно протягом 14 діб, після цього — внутрішньоочеревинно 150 мкл фізіологічного розчину щоденно протягом 7 діб. Тваринам VI та VII груп внутрішньошлунково вводили 1000 мкл олійного розчину етилтіосульфанілату з розрахунку 100 мг

ЕТС/кг маси тіла щоденно протягом 14 діб, після цього — внутрішньоочеревинно калій біхромат ( $K_2Cr_2O_7$ ), розчинений у 150 мкл фізіологічного розчину, у перерахунку 2,5 мг  $Cr(VI)$ /кг маси тіла, щоденно протягом 7 діб (VI група) та 14 діб (VII група). У досліді вивчали дію на організм щурів новоствореної сполуки етил-4-амінобензентіосульфонату (ЕТС), синтезованої на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного Університету «Львівська політехніка» відповідно до протоколу, детально описаного в роботі [13]. Кров відбирали після декапітації тварин за тіопенталової анестезії. Матеріалом для досліджень слугували еритроцити і плазма крові щурів.

У плазмі крові визначали вміст карбонільних груп протеїнів (КГП) за допомогою 2,4-динітрофенілгідразину для визначення рівня окиснення протеїнів з утворенням додаткових карбонільних груп та перерахунку їх на 1 мг протеїну [16]. Вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) визначали за методом В. В. МIRONCHUKA [19]; ТБК-активних продуктів у плазмі крові — за допомогою кольорової реакції малонового діальдегіду (МДА) з тіобарбітуровою кислотою [8]; рівень відновленого глутатіону (GSH) в еритроцитах — за принципом Є. Батлер, О. Дюбон, Б. Келли [18]. Активність супероксиддисмутази (СОД, 1.1.15.1.) визначали за методом, принцип якого полягає у відновленні нітротетразоліну супероксидними радикалами, та виражали в умовних одиницях на 1 мг протеїну [5]. Активність каталази (КАТ, 1.1.6) визначали за допомогою здатності гідрогенпероксиду утворювати з солями молібдену стійкий кольоровий комплекс [9]. Активність глутатіонпероксидази (ГП, 1.11.1.9) встановлювали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону і виражали в мкмоль/хв на 1 мг протеїну [20]. Активність глутатіонредуктази (ГР) визначали спектрофотометрично за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH, виражену в мкМ NADPH/хв×мг протеїну [31].

Одержані цифрові дані обробляли статистично за допомогою програми *Microsoft Excel*. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Стьюдента.

## Результати й обговорення

Результати проведених досліджень свідчать про те, що рівень гідропероксидів ліпідів у плазмі крові щурів III та IV груп вірогідно зростає за впливу Cr(VI) порівняно з I групою (контроль) на 18 і 48 % відповідно (табл. 1). Також за впливу Cr(VI) у плазмі крові щурів III і IV груп спостерігалось вірогідне зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 16 та 29 % порівняно з контрольною групою. Ще одним показником оксидативного стресу, спричиненого високою реакційною здатністю АФО, є вміст карбонільних груп протеїнів, який є маркером пошкодження пептидних зв'язків та бічних ланцюгів амінокислот [16]. Вважається, що карбонільні групи протеїнів утворюються внаслідок їх окиснювальної модифікації — наприклад, за дії гідроксильних радикалів. Нами встановлено вірогідне зростання кількості КГП на 22 % у плазмі крові щурів III групи порівняно з контролем.

Зростання кількості продуктів оксидативного стресу у плазмі крові щурів за впливу Cr(VI) зумовлене особливостями впливу важких металів на процеси гомеостазу у живих організмах. Зокрема, Cr(VI) у результаті відновлення до Cr(III) зумовлює утворення АФО, які здатні запускати процеси окиснення протеїнів та пероксидного окиснення ліпідів, порушуючи протеїновий та ліпідний обмін у живих організмах [29, 33].

Попереднє введення етилтіосульфанілату за впливу Cr(VI) також спричиняло вірогідне зростання концентрації ГПЛ у плазмі крові тварин VI і VII груп на 10 та 25 % стосовно II групи. Проте відсоток зростання концентрації ГПЛ у плазмі крові тварин VI та VII груп, порівняно з II групою, є нижчим, ніж відсоток зростання ГПЛ у крові тварин III та IV груп щодо I групи. Аналогічні зміни спостерігалися за зростання концентрації ТБК-активних продуктів. Зростання концентрації ТБК-активних продуктів у плазмі крові тварин VII групи, порівняно з II групою, становило 15 % і було вдвічі нижчим, ніж відсоток зростання ТБК-активних продуктів у плазмі крові тварин IV групи (29 %) щодо I групи. Це свідчить про те, що етилтіосульфанілат має антиоксидантні властивості

і частково послаблює процеси пероксидного окиснення ліпідів, спричинені негативним впливом Cr(VI). Таке припущення узгоджується з результатами досліджень інших авторів [7, 32] і пояснюється детоксикаційними властивостями сульфоетерної групи, яка входить до складу етилтіосульфанілату і бере участь у процесах відновлення ГПЛ [2].

За дії Cr(VI) протягом 14 діб на тлі введення етилтіосульфанілату спостерігалось вірогідне зростання вмісту КГП у плазмі крові тварин на 21 % щодо II групи (табл. 1). Таке зростання спричинене активацією синтезу АФО за дії Cr(VI) [26] та свідчить про те, що доза досліджуваного нами етилтіосульфанілату не є достатньою для пригнічення процесів активації утворення КГП. Наше припущення можуть підтвердити літературні дані, які свідчать про зростання вмісту КГП та зниження рівня сульфгідрильних груп, глутатіону, непротеїнових тіолів та вітаміну С за токсичного впливу Cr(VI) [26].

У ході досліджень нами встановлено, що в еритроцитах щурів III групи після 7-добового введення біхромату калію активність глутатіонпероксидази вірогідно зростала на 27 %, глутатіонредуктази — на 9 %, концентрації GSH — на 15 % щодо I групи (табл. 2). Це може свідчити про активацію глутатіонові ланки з метою зниження концентрації АФО та ГПЛ в еритроцитах щурів, посилене утворення яких провокує 7-добова дія Cr(VI) [6]. Проте після 14-добового введення біхромату калію в еритроцитах щурів IV групи спостерігалось вірогідне зниження глутатіонпероксидазної активності на 48 % та вмісту GSH на 44 % щодо I групи. Це може свідчити про виснаження системи антиоксидантного захисту в еритроцитах щурів за 14-добового введення біхромату калію, причиною якого є вірогідне зниження вмісту GSH [35]. Як відомо, GSH є важливим компонентом глутатіонові ланки АОЗ і використовується ензимом ГП для утилізації  $H_2O_2$  та відновлення ГПЛ [35]. Наші дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів і свідчать про те, що Cr(VI) спричиняє зниження вмісту GSH та може бути причиною порушень у функціонуванні глутатіонові ланки антиоксидантного захисту [27].

Таблиця 1

Показники оксидативного стресу у плазмі крові щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )The indicators of oxidative stress in blood plasma of rats ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Групи тварин / Groups of animals	ГПЛ, ум.од./мл LHP, SU/ml	ТБК-активні продукти, нмоль/мл TBARS, nmol/ml	КГП, нмоль/мг прот. CP, nmol/mg prot.
I — Контроль / Control	0,354±0,006	4,514±0,248	0,372±0,012
II — Олія / Oil	0,384±0,006	4,458±0,109	0,347±0,006
III — Cr, 7 дн. / Cr, 7 days	0,418±0,004***	5,243±0,175*	0,452±0,015**
IV — Cr, 14 дн. / Cr, 14 days	0,522±0,067*	5,832±0,384*	0,454±0,067
V — Етилтіосульфанілат Ethylthiosulfanylate	0,357±0,07	4,724±0,718	0,377±0,049
VI — Етилтіосульфанілат + Cr, 7 дн. Ethylthiosulfanylate + Cr, 7 days	0,423±0,01** #	4,323±0,126	0,421±0,079
VII — Етилтіосульфанілат + Cr, 14 дн. Ethylthiosulfanylate + Cr, 14 days	0,481±0,009*** ###	5,106±0,259#	0,420±0,009* ###

Примітка: тут і далі \*—\*\*\* —  $P \leq 0,05$ – $P \leq 0,001$  — статистично вірогідна різниця показників III, IV, V, VI, VII груп щодо показників I групи (контролю); #—### —  $P \leq 0,05$ – $P \leq 0,001$  — статистично вірогідна різниця показників V, VI, VII груп стосовно II групи.

Note: here and further \*—\*\*\* —  $P \leq 0,05$ – $P \leq 0,001$  — the statistically significant difference in groups III, IV, V, VI, VII compared to group I (control); #—### —  $P \leq 0,05$ – $P \leq 0,001$  — the statistically significant difference in groups V, VI, VII compared to group II.

Таблиця 2

Показники глутатіонової ланки системи АОЗ у еритроцитах щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )Indicators of glutathione AOP system in erythrocytes of rats ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Групи тварин / Groups of animals	ГП, нмоль/хв × мг прот. GP, nmol/min. × mg prot.	ГР, мкмоль/хв × мг прот. GR, μmol/min. × mg prot.	GSH, ммоль/л GSH, mmol/L
I — Контроль / Control	18,53±1,28	3,49±0,10	0,91±0,043
II — Олія / Oil	18,03±1,83	2,3±0,17	0,75±0,014
III — Cr, 7 дн. / Cr, 7 days	23,5±1,21*	3,8±0,08*	1,05±0,035*
IV — Cr, 14 дн. / Cr, 14 days	9,73±0,5***	3,27±0,37	0,51±0,16*
V — Етилтіосульфанілат Ethylthiosulfanylate	19,18±1,31	2,8±0,09*** #	0,94±0,034###
VI — Етилтіосульфанілат + Cr, 7 дн. Ethylthiosulfanylate + Cr, 7 days	22,14±2,66	2,92±0,2* #	0,88±0,031##
VII — Етилтіосульфанілат + Cr, 14 дн. Ethylthiosulfanylate + Cr, 14 days	16,72±2,01	2,95±0,05*** ##	1,56±0,039*** ##

Таблиця 3

Активність антиоксидантних ензимів в еритроцитах щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )Activity of antioxidant enzymes in erythrocytes of rats ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Групи тварин / Groups of animals	СОД, ум.од./мг прот. SOD, SU/mg prot.	КАТ, ммоль/хв. × мг прот. CAT, mmol/min. × mg prot.
I — Контроль / Control	1,96±0,12	4,39±0,1
II — Олія / Oil	2,77±0,07	5,46±0,59
III — Cr, 7 дн. / Cr, 7 days	4,95±0,75**	7,7±0,38***
IV — Cr, 14 дн. / Cr, 14 days	2,44±0,12*	5,39±0,12***
V — Етилтіосульфанілат Ethylthiosulfanylate	2,16±0,52	5,98±0,49*
VI — Етилтіосульфанілат + Cr, 7 дн. Ethylthiosulfanylate + Cr, 7 days	2,71±0,92	3,48±0,15*** #
VII — Етилтіосульфанілат + Cr, 14 дн. Ethylthiosulfanylate + Cr, 14 days	3,01±0,07*** #	3,71±0,1** #



Внутрішньошлункове введення етилтіосульфатів окремо і разом з біхроматом калію протягом 7 і 14 діб в еритроцитах щурів спричиняє вірогідне зростання активності ГР та концентрації GSH — відповідно, на 21 і 25 % у V групі, на 27 і 17 % у VI групі, на 28 і 100 % у VII групі порівняно з II групою.

Підвищення вмісту GSH та активності ГР за дії етилтіосульфатів, згідно з даними літератури [24], можна пояснити позитивним впливом досліджуваної речовини на енергетичні процеси в організмі, у результаті яких утворюються нікотинамідні коензими (НАДН та НАДФН), що викликають активацію ГР та утворення відновленого глутатіону. Також під час біотрансформаційних процесів тіосульфатів перетворюються на інші сполуки сульфору, які можуть бути джерелом для синтезу молекул GSH [34].

У результаті досліджень було встановлено, що біхромат калію як за введення його внутрішньоочеревинно протягом 7 днів, так і протягом 14 днів спричиняв стан оксидативного стресу, що, у свою чергу, викликало компенсаторну активацію ензимів антиоксидантного захисту. В еритроцитах крові щурів III групи встановлено вірогідне зростання активності СОД та КАТ у 2,5 та 1,7 разу відповідно стосовно I групи (табл. 3).

В еритроцитах тварин IV групи активність досліджуваних ензимів також вірогідно підвищувалась на 25 і 23 % відповідно щодо I групи. Отримані нами дані співпадають з літературними про активацію згаданих ензимів за дії важких металів.

Дослідниками було встановлено, що за впливу на організм Cr(VI) активуються процеси утворення великої кількості реакційно здатного супероксид аніону ( $O_2^{\cdot -}$ ), який перетворюється за допомогою СОД в менш активну форму з утворенням пероксиду гідрогену, що відновлюється КАТ до води та кисню [23].

За сумісної дії етилтіосульфатів та біхромату калію в еритроцитах щурів VI та VII груп встановлено зниження активності КАТ на 36 і 32 % щодо II групи. Це можна пояснити відсутністю потреби в активації досліджуваного ензиму у зв'язку з високою активністю глутатіонової ланки АОЗ у крові

тварин VI та VII груп. Також етилтіосульфат завдяки своїм структурним особливостям здатний частково знешкоджувати  $H_2O_2$ , внаслідок чого навантаження на КАТ в еритроцитах щурів може знижуватись [7].

За впливу етилтіосульфатів на тлі 14-добового введення Cr(VI) виявлено зростання активності СОД на 9 % в еритроцитах щурів VII групи щодо II групи. Проте відсоткове зростання активності СОД у крові тварин VII групи, порівняно з II групою, є значно нижчим, ніж відсоток зростання активності СОД в еритроцитах тварин IV групи (25 %) щодо I групи. Це свідчить про те, що етилтіосульфат як синтетичний аналог природного алліцину має антиоксидантні властивості і здатний частково послаблювати негативний вплив, зумовлений дією оксидативного стресу [1].

## Висновки

1. Внутрішньоочеревинне введення Cr(VI) у концентрації 2,5 мг/кг маси тіла впродовж 7 і 14 діб спричиняє зростання вмісту ГПЛ, ТБК-активних продуктів та КГП в еритроцитах крові щурів. Внутрішньошлункове введення етилтіосульфатів у дозі 100 мг/кг маси тіла протягом 14 діб частково компенсує негативний вплив Cr(VI) та послаблює інтенсивність зростання концентрації ГПЛ та ТБК-активних продуктів в еритроцитах тварин.

2. За 7-добового внутрішньоочеревинного впливу Cr(VI) у концентрації 2,5 мг/кг маси тіла в організмі тварин відбувається компенсаторна активація глутатіонової ланки антиоксидантного захисту, проте за 14-добової внутрішньоочеревинної дії цієї ж дози Cr(VI) активність глутатіонової ланки АОЗ в еритроцитах крові щурів значно пригнічується. Внутрішньошлункова дія етилтіосульфатів у дозі 100 мг/кг маси тіла як окремо, так і за впливу біхромату калію стимулює активність глутатіонредуктази і сприяє збільшенню вмісту GSH в еритроцитах крові тварин.

3. Внутрішньоочеревинна дія Cr(VI) у концентрації 2,5 мг/кг маси тіла як за 7-, так і за 14-добового введення зумовлює зростання активності СОД та КАТ в еритроцитах крові щурів. Проте попереднє внутрішньошлункове

введення етилтіосульфанілату у дозі 100 мг/кг маси тіла частково компенсує негативний вплив оксидативного стресу, спричинений дією Cr(VI) в еритроцитах крові тварин.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати дають підстави дослідити спільну дію етилтіосульфанілату та інших біологічно активних речовин антиоксидантної природи з метою краще зрозуміти формування механізмів про/антиоксидантної системи в еритроцитах крові щурів за умов оксидативного стресу, спричиненого токсичною дією біхромату калію.

1. Abdel-Daim M. M., Abdelkhalek N. K. M., Hassan A. M. Antagonistic activity of dietary allicin against deltamethrin-induced oxidative damage in freshwater Nile tilapia; *Oreochromis niloticus*. *Eco-toxicology and Environmental Safety*, 2015, vol. 111, pp. 146–152. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2014.10.019.
2. Ambrogi V., Carfagna C., Cerruti P., Marturano V. Additives in Polymers. In: *Modification of Polymer Properties*, ed. by C. F. Jasso-Gastinel and J. M. Kenny. Cambridge, Elsevier, 2017, pp. 87–108. DOI: 10.1016/B978-0-323-44353-1.00004-X.
3. Arreola-Mendoza L., Reyes J. L., Melendez E., Martín D., Namorado M. C., Sanchez E., Del Razo L. M. Alpha-tocopherol protects against the renal damage caused by potassium dichromate. *Toxicology*, 2006, vol. 218, issue 2–3, pp. 237–246. DOI: 10.1016/j.tox.2005.11.010.
4. Borlinghaus J., Albrecht F., Gruhlke M. C. H., Nwachukwu I. D., Slusarenko A. J. Allicin: Chemistry and Biological Properties. *Molecules*, 2014, vol. 19, issue 8, pp. 12591–12618. DOI: 10.3390/molecules190812591.
5. Dubinina E. E., Salnikova L. Ya., Efimova L. F. Activity and isoenzyme spectrum of erythrocytes superoxide dismutase. *Laboratory Work*, 1983, vol. 10, pp. 30–33. (in Ukrainian)
6. Geetha S., Ram M. S., Mongia S. S., Singh V., Ilavazhagan G., Sawhney R. C. Evaluation of antioxidant activity of leaf extract of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) on chromium(VI)-induced oxidative stress in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, vol. 87, issue 2–3, pp. 247–251. DOI: 10.1016/S0378-8741(03)00154-5.
7. Gregori F., Nobili I., Bigi F., Maggi R., Predieri G., Sartori G. Selective oxidation of sulfides to sulf-oxides and sulfones using 30 % aqueous hydrogen peroxide and silica-vanadia catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2008, vol. 286, issue 1–2, pp. 124–127. DOI: 10.1016/j.molcata.2008.02.004.
8. Korobeynikov E. Modification of the definition of LPO products in the reaction with thiobarbituric acid. *Laboratory Work*, 1989, vol. 7, pp. 8–10. (in Ukrainian)
9. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G., Tokarev V. E. Method for the determination of catalase activity. *Laboratory Work*, 1988, vol. 1, pp. 16–18. (in Ukrainian)
10. Kumari R. R., Kumar P., Mondal T. K. Effect of vitamin E and selenium on hematological parameters in sub-acute toxicity of hexavalent Chromium in broiler chick. *National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology*, 2013, vol. 3, issue 2, pp. 158–161. DOI: 10.5455/njppp.2013.3.150-153.
11. Li H., Chen Q., Li S., Yao W., Li L., Shi X., Wang L., Castranova V., Vallyathan V., Ernst E., Chen C. Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: human and animal studies. *The Annals of Occupational Hygiene*, 2001, vol. 45, issue 7, pp. 505–511. DOI: 10.1016/S0003-4878(01)00004-7.
12. Li Z.-H., Li P., Randak T. Evaluating the toxicity of environmental concentrations of waterborne chromium (VI) to a model teleost, *Oncorhynchus mykiss*: a comparative study of *in vivo* and *in vitro*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 2011, vol. 153, pp. 402–407. DOI: 10.1016/j.cbpc.2011.01.005.
13. Lubenets V. I. Thiosulfonates: synthesis and properties. *Ukrainian Chemistry Journal*, 2003, vol. 69, issue 3, pp. 109–117.
14. Lubenets V., Stadnytska N., Baranovych D., Vasylyuk S., Karpenko O., Havryliak V., Novikov V. Thiosulfonates: the prospective substances against fungal infections. In: *Fungal Infection*, ed. by É. S. de Loreto and J. S. M. Tondolo. IntechOpen, 2019, pp. 1–24. DOI: 10.5772/intechopen.84436.
15. Lubenets V., Vasylyuk S., Monka N., Bolibrukh Kh., Komarovska-Porokhnyavets O., Baranovych D., Musyanovych R., Zaczynska E., Czarny A., Nawrot U., Novikov V. Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylaminobenzenethiosulfoacid S-esters. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2017, vol. 25, issue 2, pp. 266–274. DOI: 10.1016/j.jsps.2016.06.007.
16. Lushchak V. I., Bahniukova T. V., Lushchak O. V. Indicators of oxidative stress. 1. Thiobarbituric acid-reactive products and carbonyl groups of proteins. *Ukrainian Biochemical Journal*, 2004, vol. 76, issue 3, pp. 136–141. (in Ukrainian)
17. Marouani N., Tebourbi O., Mahjoub S., Yacoubi M. T., Sakly M., Benkhalifa M., Rhouma K. B. Effects of hexavalent chromium on reproductive functions of male adult rats. *Reproductive biology*, 2012, vol. 12, issue 2, pp. 119–133. DOI: 10.1016/S1642-431X(12)60081-3.
18. *Methods for determining the level of restored glutathione (GSH) in red blood cells* (according to the principle of Butler, O. Dyubon, B. Kelly, 1963). Guidelines for the differential diagnosis of various forms of coronary heart disease using the definition of the components of the glutathione antiperoxi-

- dative catalytic system in red blood cells. Odesa, 1982, pp. 16–20. (in Ukrainian)
19. Mironchik V. V. Method for determination of lipid hydroperoxides in biological tissues. Patent USSR no. 1084681, MKI G No. 33/48, (CPRS) — no. 3468369/28-13, Stated 07.08.82, Publ. 04.07.84, Bull. no. 13, 2 p. (in Ukrainian)
  20. Moin V. M. A simple and specific method for determining the activity of glutathione peroxidase in erythrocytes. *Laboratory Work*, 1986, vol. 12, pp. 724–727. (in Ukrainian)
  21. Najafi M., Roustazadeh A., Moshtaghi A. A., Ani M. Liver aspartate transaminase isoenzymes as biomarkers of chronic exposure to chromium(VI). *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 2013, vol. 64, issue 4, pp. 547–552. DOI: 10.2478/10004-1254-64-2013-2358.
  22. Oriabinska L. B., Starovoitova S. O., Vasylyuk S. V., Novikov V. P., Lubenets V. I. Ethylthiosulfanilate effect on *Candida tropicalis*. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 2017, vol. 89, issue 5, pp. 70–76. DOI: 10.15407/ubj89.05.070.
  23. Patlolla A. K., Barnes C., Yedjou C., Velma V. R., Tchounwou P. B. Oxidative stress, DNA damage, and antioxidant enzyme activity induced by hexavalent chromium in sprague-dawley rats. *Environmental Toxicology*, 2009, vol. 24, issue 1, pp. 66–73. DOI: 10.1002/tox.20395.
  24. Pedraza-Chaverri J., Yam-Canul P., Chirino Y. I., Sánchez-González D. J., Martínez-Martínez C. M., Cruz C., Medina-Campos O. N. Protective effects of garlic powder against potassium dichromate-induced oxidative stress and nephrotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, vol. 46, issue 2, pp. 619–627. DOI: 10.1016/j.fct.2007.09.088.
  25. Pylypets A. Z., Iskra R. Ya., Havryliak V. V., Nakonechna A. V., Novikov V. P., Lubenets V. I. Effects of thiosulfonates on the lipid composition of rat tissues. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 2017, vol. 89, issue 6, pp. 56–62. DOI: 10.15407/ubj89.06.056.
  26. Ray R. R. Adverse hematological effects of hexavalent chromium: an overview. *Interdisciplinary Toxicology*, 2016, vol. 9, issue 2, pp. 55–65. DOI: 10.1515/intox-2016-0007.
  27. Samuel J. B., Stanley J. A., Roopha D. P., Venkatesh G., Anbalagan J., Banu S. K., Aruldas M. M. Lactational hexavalent chromium exposure-induced oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and impaired gonadotropin levels. *Human and Experimental Toxicology*, 2011, vol. 30, issue 2, pp. 91–101. DOI: 10.1177/0960327110364638.
  28. Tiwari M. K., Jena N. R., Mishra P. C. Mechanisms of scavenging superoxide, hydroxyl, nitrogen dioxide and methoxy radicals by allicin: catalytic role of superoxide dismutase in scavenging superoxide radical. *Journal of Chemical Sciences*, 2018, vol. 130, pp. 1–17. DOI: 10.1007/s12039-018-1509-1.
  29. Vasylyuk O. Yu., Kubrak O. I., Storey K. B., Lushchak V. I. Cytotoxicity of chromium ions may be connected with induction of oxidative stress. *Chemosphere*, 2010, vol. 80, issue 9, pp. 1044–1049. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.05.023.
  30. Vavilin V. A., Shintyapina A. B., Safronova O. G., Antontseva E. V., Mordvinov V. A., Nikishina M. V., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E., Lyakhovich V. V. Position of an active thiosulfonate group in new phenolic antioxidants is critical for ARE-mediated induction of GSTP1 and NQO1. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2014, vol. 6, issue 4, pp. 178–183. Available at: <https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol6issue04/jpsr06041403.pdf>
  31. Vlizlo V. V. (ed.), Fedoruk R. S., Ratych I. B. *Laboratory methods of research in biology, stockbreeding and veterinary medicine*. Lviv, Spolom, 2012, pp. 365–366. (in Ukrainian)
  32. Vuitsyk L. B., Hevus O. I., Lubenets V. I., Komarovska-Porokhniavets O. Z., Voronov S. A. Synthesis and properties of saccharide-containing thioester sulfonic acids. *Lviv Polytechnic*, 2008, vol. 622, pp. 38–43 (in Ukrainian)
  33. Wang B.-Jr, Sheu H.-M., Guo Y.-L., Lee Y.-H., Lai C.-S., Pan M.-H., Wang Y.-J. Hexavalent chromium induced ROS formation, Akt, NF- $\kappa$ B, and MAPK activation, and TNF- $\alpha$  and IL-1 $\alpha$  production in keratinocytes. *Toxicology Letters*, 2010, vol. 198, issue 2, pp. 216–224. DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.06.024.
  34. Yaremkevych H., Polischuk I., Mandzynets S., Bura M., Sanagurskyi D., Lubenets V., Novikov V. Analysis of variance of influence of thiosulphonic acid derivatives on the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity of loach embryos *in vitro*. *Messenger of the Lviv University, Biology Series*, 2011, vol. 57, pp. 38–46. (in Ukrainian)
  35. Zitka O., Skalickova S., Gumulec J., Masarik M., Adam V., Hubalek J., Trnkova L., Kruseova J., Eckschlager T., Kizek R. Redox status expressed as GSH:GSSG ratio as a marker for oxidative stress in paediatric tumour patients. *Oncology Letters*, 2012, vol. 4, issue 6, pp. 1247–1253. DOI: 10.3892/ol.2012.931.