

В. Д. Лук'янчук<sup>1</sup>, Д. О. Гордійчук<sup>2</sup>

## Антирадикальна активність як тригерна ланка механізму дії ацетилцистеїну за моделювання вільнорадикальної патології

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», м. Київ<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

*Ключові слова:* антиоксидантна активність, антирадикальна дія, ацетилцистеїн, біохемілюмінесценція, вільнорадикальна патологія, ліпідперекиснення

Відомо, що основою формування чисельних захворювань і патологічних станів є інтенсифікація вільнорадикального окиснення (ВРО) на тлі пригнічення антиоксидантної системи (АОС) захисту організму. Отже, ключовим патогенетичним механізмом виникнення та розвитку патології вважається порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, на тлі якого маніфестує процес ліпідперекиснення.

Сучасна концепція фармакотерапії захворювань, патогенез яких базується на ініціації ліпідперекиснення, полягає, як відомо, у раціональному застосуванні вискоєфективних і безпечних лікарських засобів різних фармакологічних груп, які здатні коригувати порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі.

Раніше нами було доведено [1, 2], що одним з лікарських засобів такого типу дії є муколітик ацетилцистеїн, фармакологічні властивості якого пов'язані з наявністю в структурі його молекули сульфгідрильної групи. Це сприяє тому, що ацетилцистеїн відіграє центральну роль у реалізації антиоксидантної та антирадикальної активності, попереджаючи прогресуючий перебіг вільнорадикальної патології [3, 4].

*Мета дослідження* – провести комплексний поглиблений аналіз антирадикальної та антиоксидантної дії ацетилцистеїну за умов експериментального моделювання активації ліпідперекиснення.

**Матеріали та методи.** Експеримент виконано на 112 білих безпородних статевозрілих щурах обох статей середньою масою 170–230 г.

Евтаназію тварин здійснювали передозуванням ефіру для наркозу згідно з вимогами біоетики та методичними рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [5] та іншими інструктивно-методичними матеріалами, у тому числі тими, що стосуються GLP [6].

Ініціацію ліпідперекиснення відтворювали шляхом щоденного (у ранковій годині) перорального введення тваринам загальновідомого потужного прооксиданту Деллагілу (хлорохіну фосфат) (виробництво «ІСН Угорщина АТ») у дозі 30 мг/кг у вигляді 0,6 % водного розчину, механізм дії якого зумовлений здатністю сприяти утворенню та розгалуженню реакцій ВРО [7, 8].

Експеримент був проведений на 3 групах щурів: 1 – інтактна («здорові»), 2 – контрольна (Деллагіл), 3 – дослідна (Деллагіл + ацетилцистеїн). Ацетилцистеїн застосовували з лікувальною метою впродовж усього терміну дослідження перорально один раз на день у дозі 100 мг/кг у вигляді

2 % водного розчину [9]. Щури інтактною групи отримували перорально відповідний об'єм фізіологічного розчину натрію хлориду.

Досліди виконувалися в динаміці через 2, 4, 6 і 8 тижнів від початку моделювання вільнорадикальної патології.

Найчутливішим методом виміру кількості вільних радикалів у будь-якому біологічному субстраті наразі вважається біохемілюмінесценція (БХЛ) [10, 11], яка всебічно відображає прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в організмі. Раніше нами були визначені основні показники БХЛ на тлі модельованого ліпідперекиснення та доведений антирадикальний ефект ацетилцистеїну за цих умов [12, 13]. БХЛ-дослідження проводили за хемілюмінограмами сироватки крові, які реестрували впродовж 5 хв на хемілюмінометрі «Emillite – 1105» у такому режимі: спектральний діапазон – 350–390 нм, діапазон вимірів –  $10^3$ – $10^{10}$  фотон/с. Сироватку крові попередньо інкубували (15 хв при 37 °С). Кінетику БХЛ оцінювали за такими параметрами: амплітуда швидкого спалаху ( $I_1$ ), амплітуда повільного спалаху ( $I_2$ ), час індукції повільного спалаху ( $\tau$ ), а також загальна світлосума реакції (S) [13].

Із метою більш поглибленого та всебічного аналізу активності ацетилцистеїну на моделі перекисної патології використовували низку запропонованих одним із авторів оригінальних показників [10], які дозволяють максимально коректно дослідити в динаміці перебіг вільнорадикальних реакцій та активність АОС організму. Для такої всебічної оцінки стану антирадикального та антиоксидантного захисту організму, а також їхнього функціонального взаємозв'язку нами проведено

розрахунків низки наступних показників:

1. Потужність АОС (P) =  $I_1 / I_2$ ,
2. Радикальний пул (RP) =  $S / (I_1 + I_2)$ ,
3. Абсолютна радикальна активність (AR) =  $I_1 / S$ ,
4. Абсолютна антиоксидантна активність (AA) =  $I_2 / S$ ,
5. Показник прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (PB) =  $\frac{(I_1 + I_2)}{S} \cdot \tau$ ,
6. Напряга антиоксидантної системи (PA) =  $\tau / I_2$ .

Розрахунок досліджуваних параметрів і статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми з використанням непараметричного методу U-критерія Манна-Уїтні (StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com).

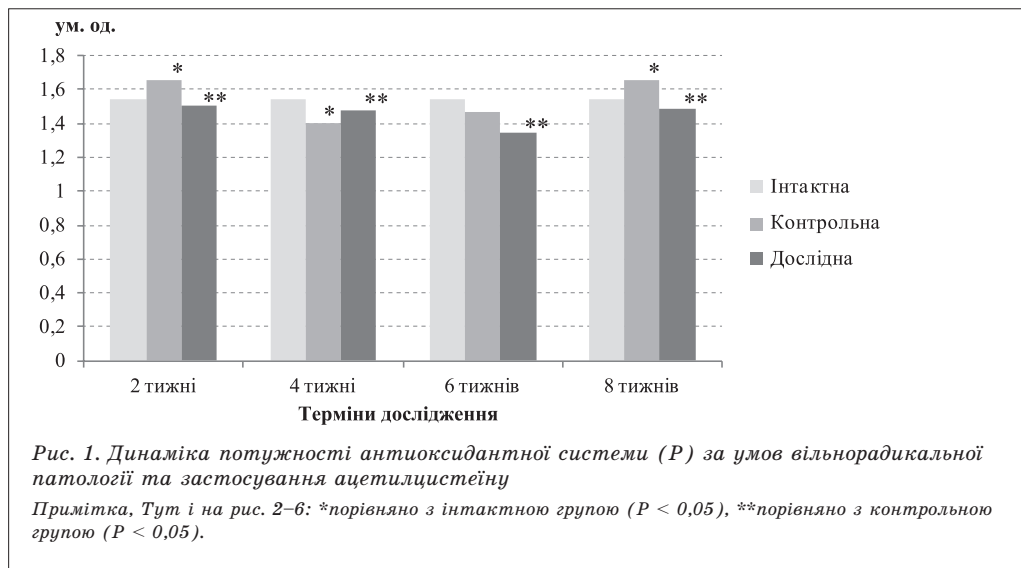
**Результати та їх обговорення.** У таблиці наведено основні експериментально визначені показники БХЛ у динаміці розвитку вільнорадикальної патології та застосування ацетилцистеїну, які були використані для поглибленого аналізу його антирадикального ефекту.

Результати, що наведені на рисунку 1, свідчать, що вже через 2 тижні від початку моделювання перекисної патології має місце достовірне ( $P < 0,05$ ) підвищення в дослідній групі щурів порівняно з контролем показника потужності АОС (P), який характеризує силу дії даної системи впродовж певного інтервалу часу. Виявлена відсутність достовірної різниці між величинами показників потужності АОС в інтактній і дослідній групах щурів у всі терміни експерименту. Такий результат, на нашу думку, може бути наслідком адаптаційного підсилення активності захисних механізмів організму антиоксидантного спрямування за довготривалого перебігу перекисної патології.

Основні показники біохемілюмінесценції в сироватці крові щурів за умов моделювання вільнорадикальної патології та застосування ацетилцистеїну

Група тварин	Статистичний показник	Термін дослідження (тиждень)			
		2	4	6	8
<i>Амплітуда швидкого спалаху (<math>I_1</math>) біохемілюмінесценції, імп/с</i>					
Інтактна	M ± m	713,57 35,60			
Контрольна	M	853,42	929,71	1031,0	896,0
	± m	31,84	44,22	31,23	53,79
	$P_1$	< 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,05
Дослідна	M	696,0	765,86	806,14	610,0
	± m	38,39	40,62	50,86	62,80
	$P_1$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	$P_2$	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05
<i>Амплітуда повільного спалаху (<math>I_2</math>) біохемілюмінесценції, імп/с</i>					
Інтактна	M ± m	463,00 13,64			
Контрольна	M	513,14	663,14	703,43	540,57
	± m	22,05	36,80	29,0	24,44
	$P_1$	> 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,05
Дослідна	M	461,86	516,57	598,57	408,86
	± m	26,28	34,20	30,61	23,32
	$P_1$	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05
	$P_2$	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
<i>Час індукції повільного спалаху (<math>\tau</math>), с</i>					
Інтактна	M ± m	17,42 0,94			
Контрольна	M	14,57	22,42	15,28	16,57
	± m	1,32	2,71	1,52	1,49
	$P_1$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Дослідна	M	15,71	17,71	19,28	18,57
	± m	1,08	0,96	1,35	1,52
	$P_1$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	$P_2$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<i>Загальна світлосума реакції (S), відн. од.</i>					
Інтактна	M ± m	54680,57 2695,76			
Контрольна	M	160763,30	160243,0	184351,0	177365,90
	± m	2008,13	1324,93	2360,03	2729,27
	$P_1$	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Дослідна	M	93381,57	98058,14	115714,0	82711,14
	± m	14285,99	2773,43	4125,09	12100,77
	$P_1$	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	$P_2$	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примітка.  $P_1$  – порівняно з інтактними тваринами,  $P_2$  – порівняно з контрольними тваринами.



Порівняльна оцінка наступного показника, що досліджувався – радикального пулу (RP), вельми переконливо свідчить, що впродовж 8 тижнів експерименту цей параметр достовірно ( $P < 0,05$ ) підвищується в контролі порівняно з «нормою» (рис. 2).

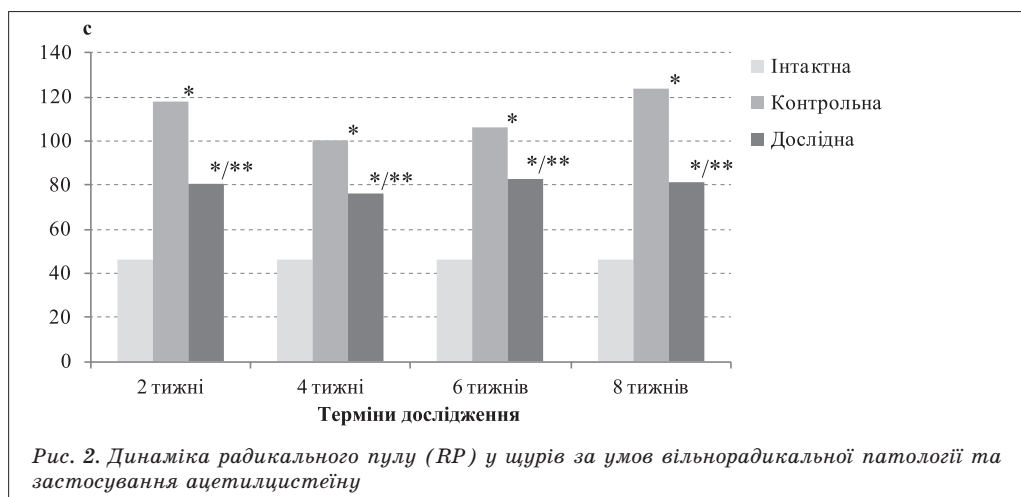
Такі зміни динаміки радикального пулу вказують на надмірне збільшення загальної індукованої кількості вільних радикалів у системі, тобто тих, що надлишково утворюються в організмі за умов моделювання інтенсифікації процесів ліпідперекиснення.

У разі застосування ацетилцистеїну на тлі зсуву прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в бік пероксидації показник RP є достовірно ниж-

чим у середньому в 1,29–1,52 разу щодо аналогічних значень у контрольній групі тварин упродовж усього експерименту.

Отже, раціональне застосування ацетилцистеїну як засобу фармакотерапії вільнорадикальної патології реалізується зменшенням кількості вільних радикалів, що можна розцінювати як прояв ініціації безпосередньо антирадикальної активності, так і попередження пригнічення функціонування компонентів системи антиоксидантного захисту.

Не менш важливим видається порівняльний аналіз показника абсолютної радикальної активності (AR), що характеризується кількістю віль-



них радикалів, які утворюються в біосубстраті після індукції їхньої генерації. Встановлено, що в контрольній і дослідній групах величина цього параметра зменшується порівняно з інтактною (рис. 3). Це, безумовно, пов'язано з активацією процесів ВРО під впливом Деллагілу, оскільки показник AR визначається за співвідношенням  $I_1$  – амплітуди швидкого спалаху до величини  $S$  – загальної світлосуми реакції.

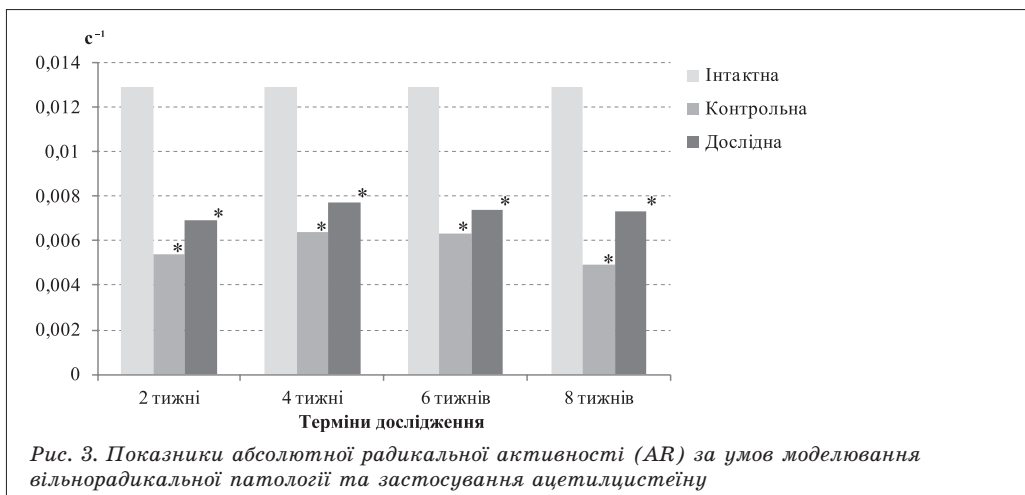
Таким чином, з аналізу отриманих даних стає зрозумілим, що встановлена динаміка показника AR свідчить про зростання світлосуми надслабкого світіння, а отже й підвищення здатності фосфоліпідів піддаватися ВРО за конкретних умов експерименту. За умов застосування ацетилцистеїну значення  $S$  є помірними, що віддзеркалюється на величині показника AR, де він вищий, аніж у контрольній групі щурів. Іншими словами, застосування ацетилцистеїну на тлі моделюваної активації ліпідперекиснення підвищує функціональну здатність АОС, сприяючи, таким чином, попередженню процесів розгалуження ланцюгів вільнорадикальних реакцій.

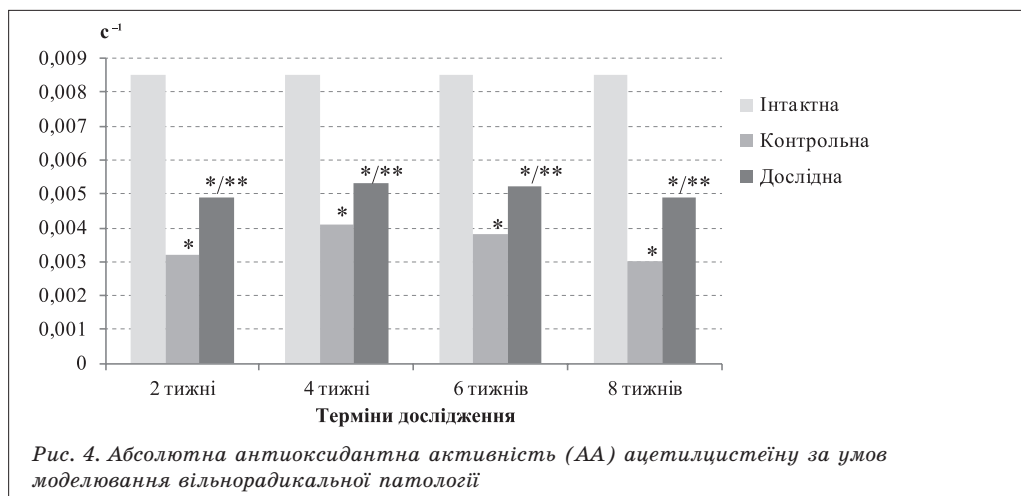
Такий інтегральний показник, як величина абсолютної АА, характери-

зує тривалість дії АОС за умов індукції ВРО в організмі. Іншими словами, даний параметр вказує на час, упродовж якого АОС здатна протистояти ВРО за конкретних умов. Із наведених на рисунку 4 даних помітним є той факт, що величина АА в контрольній групі тварин достовірно ( $P < 0,05$ ) знижується на 62, 52, 55 і 65 % через 2, 4, 6 і 8 тижнів дослідження відповідно порівняно зі «здоровими» тваринами, що є ще одним підтвердженням коректності вибору Деллагілу для моделювання перекисної патології.

У разі застосування ацетилцистеїну показник АА вірогідно підвищується в 1,53; 1,27; 1,37 і 1,63 разу порівняно зі значеннями контрольної групи експерименту у відповідні терміни.

Таким чином, на підставі отриманих результатів дослідження можливо дійти висновку, що за динамікою змін показника АА ацетилцистеїн проявляє свої вельми виразні антиоксидантні властивості, що зумовлено, як вже відзначалось, насамперед, наявністю в структурі його молекули сульфгідрильної групи. Варто зазначити, що такого роду висновок знайшов своє експериментальне підтвердження в раніше проведених нами дослідженнях [15].



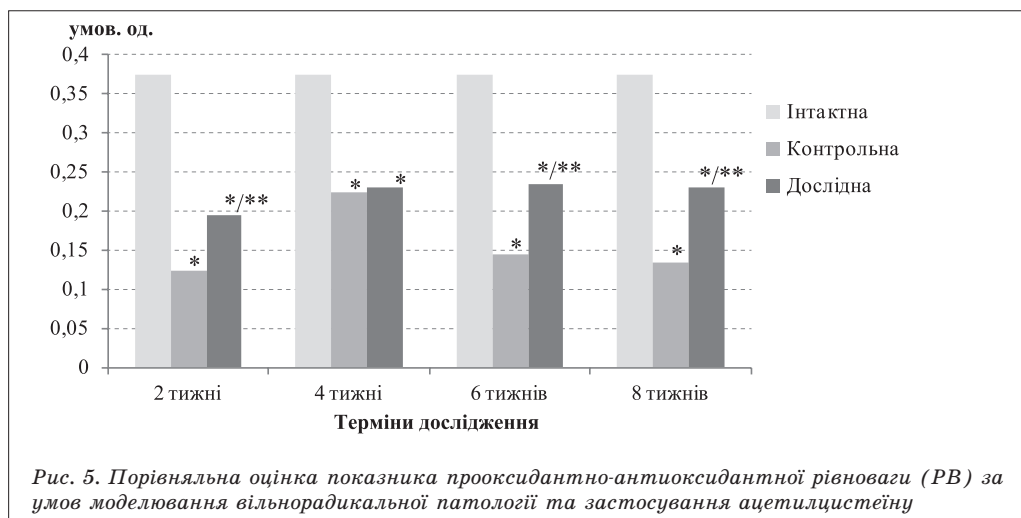


Надалі, при аналізі показника РВ, що комплексно характеризує стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та його порушення шляхом зміщення рівноваги про- та антиоксидантних агентів в організмі, звертає на себе увагу той факт, що в контрольній групі тварин рівновага зміщується в бік прооксидантних процесів (рис. 5). Про це свідчить достовірне ( $P < 0,05$ ) зменшення величини РВ у контрольній групі в середньому в 2,53 разу впродовж усіх термінів дослідження щодо відповідних значень інтактних щурів.

Важливо, що застосування ацетилцистеїну реалізується підвищенням активності антиоксидантних процесів, на що вказує збільшення величи-

ни РВ порівняно з контролем упродовж усіх термінів дослідження, особливо через 6 і 8 тижнів (на 39 і 42 %). Варто наголосити, що за динамікою змін показника РВ використання ацетилцистеїну на фоні моделювання вільнорадикальної патології є ефективним.

Схожа динаміка визначається й за порівняльного аналізу такого параметра, як напруга АОС (РА) у тварин різних груп. Величина показника РА характеризує ступінь напруги АОС за умов патології, що вивчається. Встановлено, що в контрольній групі величини показника РА знижуються в 1,12–1,73 разу порівняно з інтактними тваринами в усі терміни дослідження (рис. 6). Це свідчить



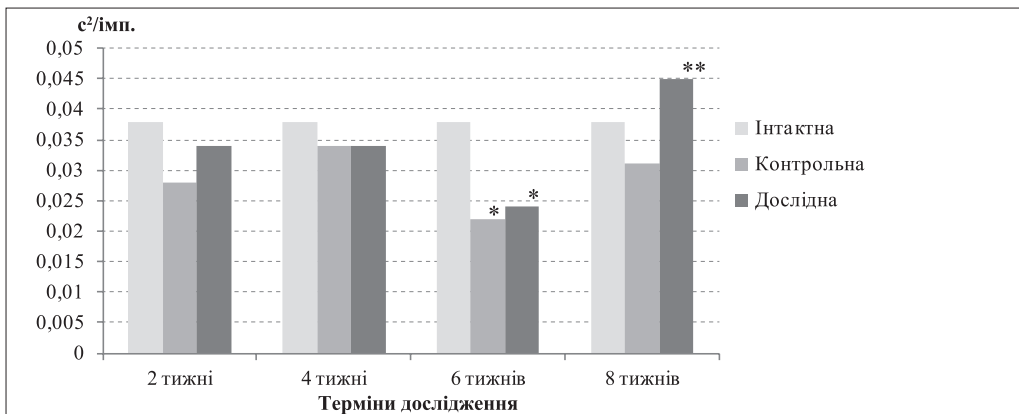


Рис. 6. Вплив ацетилцистеїну на інтенсивність напруги антиоксидантної системи (РА) на моделі вільнорадикальної патології

про наявність упродовж експерименту потужного оксидативного стресу в організмі за умов введення прооксиданту.

Застосування ацетилцистеїну сприяє значному посиленню потужності АОС у 1,45 разу через 8 тижнів дослідження порівняно з контролем. Більше того, під дією ацетилцистеїну цей показник перевищує відповідний параметр, що реєструється в інтактній групі тварин. Ці дані вельми переконливо свідчать про здатність ацетилцистеїну впливати на спроможність АОС зменшувати інтенсивність другого піку БХЛ і відтермінувати його як за рахунок збереження пулу ендогенних антиоксидантів, так і реалізації власної АА з антирадикальними властивостями.

## Висновки

Таким чином, застосування запропонованого нами комплексу показників дозволяє більш глибоко оцінити характер перебігу вільнорадикальних процесів в організмі за умов експериментального відтворення вільнорадикальної патології та застосування ацетилцистеїну, а також встановити зв'язок між інтенсивністю генерації вільних радикалів та активністю АОС захисту організму в конкретних умовах експерименту.

У підсумку отримані результати експериментального дослідження дозволяють стверджувати про вельми виразний антиперекисний ефект ацетилцистеїну та всебічно оцінити реальний стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в організмі за умов його застосування.

1. Лукьянчук В. Д., Гордийчук Д. А. Влияние ацетилцистеина на динамику состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза при хроническом генерализованном пародонтите. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2011. Т. 6, № 4. С. 129–136.
2. Gordiyuchuk D. Dynamic of free radical processes in experimental chronic periodontitis with applying of acetylcysteine. «Здобутки клінічної і експериментальної медицини»: підсумкова науково-практична конференція, 18 червня 2013 р., Тернопіль: тези доп. Тернопіль: ТДМУ, 2013. С. 152.
3. The antioxidant N-acetylcysteine inhibits inflammatory and apoptotic processes in human conjunctival epithelial cells in a high-glucose environment. J. H. Park, S. S. Kang, J. Y. Kim, H. Tchah. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015. V. 56. P. 5614–5621.
4. Antioxidant and anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine against malathion-induced liver damages and immunotoxicity in rats. M. M. Lasram, A. J. Lamine, I. B. Dhoub et al. *Life Sci*. 2014. V. 107. P. 50–58.
5. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекоменд.; под ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. Киев: ВД «Авіцена», 2002. 567 с.
6. Lowing R. K. Differences in the interpretation of the GLP requirements by OECD monitoring authorities: the point of view from the pharmaceutical. *Ann. Ist. Super. Sanita*. 2008. V. 44, № 4. P. 395–402.
7. Влияние хронического эмоционально-болевого стресса и прооксиданта делагила на состояние эпителия ротовой полости у крыс с недостаточностью полифенолов. О. Н. Воскресенский, Ю. В. Калабин, И. Н. Моисеев, Е. К. Ткаченко. *Вісник стоматології*. 2005. № 2. С. 7–10.

8. Shippey E. A., Wagler V. D., Collamer A. N. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin. J. Med.* 2018. V. 85. P. 459–467.
9. Shahripour R. B., Harrigan M. R., Alexandrov A. V. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav.* 2014. V. 4 (2). P. 108–122.
10. Патент 95720 Україна, МПК G01N 21/76. Спосіб комплексної оцінки біохемілюмінесценції тканин організму. Лук'янчук В. Д., Кравець Д. С., Крилова О. В. та ін.; заявник та патентовласник Лук'янчук В. Д. № u 201403766; заявл. 10.04.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1. 8 с.
11. Лук'янчук В. Д., Савченкова Л. В., Семенова И. А. Биохемилюминесцентный анализ фармакотерапевтической активности ацетилсалициловой кислоты в комбинации с кверцетином при гипоксическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 1997. № 1. С. 62–64.
12. Лук'янчук В. Д., Гордійчук Д. О., Кравець Д. С. Порівняльний аналіз кінетики вільнорадикальних реакцій у щурів з генералізованим пародонтитом при застосуванні ацетилцистеїну. *Вісник стоматології.* 2013. № 3. С. 7–14.
13. Патент 74544 Україна, МПК А61К 6/00. Лікувально-профілактичний засіб при хронічному генералізованому пародонтиті. Лук'янчук В. Д., Гордійчук Д. О., Крилов В. В.; заявник та патентовласник ДЗ «Луганський державний медичний університет». № а 2012 03448; заявл. 20.03.2012; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21. 6 с.
14. Федорова Т. Н. Применение хемилюминесцентного анализа для сравнительной оценки антиоксидантной активности некоторых фармакологических веществ. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2003. Т. 66, № 5. С. 56–58.

**В. Д. Лук'янчук, Д. О. Гордійчук**

### **Антирадикальна активність як тригерна ланка механізму дії ацетилцистеїну за моделювання вільнорадикальної патології**

Відомо, що основою розвитку багатьох захворювань і патологічних станів є інтенсифікація вільнорадикального окиснення (ВРО) на тлі пригнічення функціонального стану антиоксидантної системи (АОС) захисту організму. Отже, ключовим патогенетичним механізмом виникнення та розвитку патології вважається порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, на тлі якого активується процес переокиснення ліпідів.

Сучасна концепція фармакотерапії захворювань, патогенез яких базується на ініціації ліпідперекиснення, полягає, як відомо, у раціональному застосуванні високоефективних та безпечних лікарських засобів різних фармакологічних груп, які здатні коригувати порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі.

*Мета дослідження* – провести комплексний поглиблений аналіз антирадикальної й антиоксидантної дії ацетилцистеїну за умов моделювання активації ліпідперекиснення.

Експеримент виконано на 112 білих безпородних статевозрілих щурах обох статей середньою масою 170–230 г. Ініціація ліпідперекиснення відтворювали шляхом щоденного (у ранкові години) перорального введення тваринам потужного прооксиданту Деллагілу (хлорохіну фосфат) (виробництво «ІСН Угорщина АТ») у дозі 30 мг/кг у вигляді 0,6 % водного розчину, механізм дії якого зумовлений здатністю сприяти утворенню та розгалуженню реакцій ВРО. Ацетилцистеїн застосовували з лікувальною метою впродовж усього терміну дослідження перорально один раз на день у дозі 100 мг/кг у вигляді 2 % водного розчину. Щури інтактної групи отримували перорально відповідний об'єм фізіологічного розчину натрію хлориду.

Для всебічної оцінки стану антирадикальної та антиоксидантної систем організму, а також їхнього функціонального взаємозв'язку на основі результатів експериментального визначення параметрів біохемілюмінесценції (БХЛ) у крові тварин нами проведено розрахунок наступної низки показників: потужність АОС (P), радикальний пул (RP), абсолютна радикальна активність (AR), абсолютна антиоксидантна активність (AA), показник прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (PB), напруга антиоксидантної системи (PA). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA (version 10. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).) з використанням непараметричного U-критерію Манна-Уїтні.

Встановлена відсутність достовірної різниці між величинами показників потужності АОС у щурів інтактної та дослідної груп у всі терміни дослідження свідчить про здатність ацетилцистеїну суттєвим чином посилювати функціональну спроможність компонентів ферментативної та/або неферментативної ланок АОС захисту організму за умов патології, що вивчається. У разі застосування ацетилцистеїну показник RP стає достовірно нижчим у середньому в 1,29–1,52 разу щодо аналогічних значень у контрольної групи тварин упродовж усього експерименту. На підставі отриманих результатів дослідження можливо дійти висновку, що за динамікою змін показника AA ацетилцистеїн проявляє свої вельми виразні антиоксидантні властивості, що зумовлено, насамперед, наявністю в структурі його молекули сульфгідрильної групи. Застосування ацетилцистеїну реалізується підвищенням активності антиоксидантних процесів, про що свідчить збільшення величини PB порівняно з контролем у всі терміни дослідження, особливо через 6 і 8 тижнів (на 39 і 42 %). Застосування ацетилцистеїну сприяє значному посиленню потужності АОС (PA) у 1,45 разу через 8 тижнів дослідження



порівняно з контролем. Більше того, під дією ацетилцистеїну цей показник перевищує відповідний параметр, що реєструється в групі інтактних тварин.

У підсумку, отримані результати експериментального дослідження дозволяють стверджувати про вельми виразний антиперекисний ефект ацетилцистеїну, що базується на попередженні ініціації та розгалуженні вільнорадикальних процесів, та всебічно оцінити реальний стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в організмі.

*Ключові слова: антиоксидантна активність, антирадикальна дія, ацетилцистеїн, біохемілюмінесценція, вільнорадикальна патологія, ліпідпереокищення*

**В. Д. Лукьянчук, Д. А. Гордийчук**

### **Антирадикальная активность как триггерное звено механизма действия ацетилцистеина при моделировании свободнорадикальной патологии**

Известно, что основой формирования многих заболеваний и патологических состояний является интенсификация свободнорадикального окисления (СРО) на фоне угнетения функционального состояния антиоксидантной системы (АОС) защиты организма. Итак, ключевым патогенетическим механизмом возникновения и развития патологии считают нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, на фоне которого активируется процесс липидпереокислення.

Современная концепция фармакотерапии заболеваний, патогенез которых базируется на инициации липидпереокислення, заключается, как известно, в рациональном применении высокоэффективных и безопасных лекарственных средств различных фармакологических групп, которые способны корригировать нарушения прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме.

*Цель исследования* – провести комплексный углубленный анализ антирадикального и антиоксидантного действия ацетилцистеина в условиях экспериментального моделирования активации липидпереокислення.

Эксперимент выполнен на 112 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола средней массой 170–230 г. Инициацию липидпереокислення воспроизводили путем ежедневного (в утренние часы) перорального введения животным известного мощного прооксиданта Делацила (хлорохина фосфат) (производство «ICN Венгрия АО») в дозе 30 мг/кг в виде 0,6 % водного раствора, механизм действия которого обусловлен его способностью к образованию и разветвлению реакций СРО. Ацетилцистеин применяли с лечебной целью в течение всего срока исследования перорально один раз в день в дозе 100 мг/кг в виде 2 % водного раствора. Крысы интактной группы получали перорально соответствующий объем физиологического раствора натрия хлорида.

Для всесторонней оценки состояния антирадикальной и АОС организма, а также их функциональной взаимосвязи на основании результатов экспериментального определения параметров биохемілюмінесценції (БХЛ) в крови животных был проведен расчет следующих показателей: мощность АОС (Р), радикальный пул (RP), абсолютная радикальная активность (AR), абсолютная антиоксидантная активность (AA), показатель прооксидантно-антиоксидантного равновесия (PB), напряжение АОС (PA). Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA (version 10. www.statsoft.com.) с использованием непараметричного U-критерия Манна-Уитни.

Установлено отсутствие достоверной разницы между величинами показателей мощности АОС в интактной и опытной группах крыс во все сроки исследования, что свидетельствует о способности ацетилцистеина существенным образом усилить функциональную способность компонентов ферментативного и/или неферментативного звеньев антиоксидантной системы защиты организма в условиях патологии, которая изучается. При применении ацетилцистеина показатель RP достоверно снижается в среднем в 1,29–1,52 раза по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе животных в течение всего эксперимента. На основании полученных результатов по динамике изменений показателя AA можно прийти к выводу о весьма выраженных антиоксидантных свойствах ацетилцистеина, что обусловлено, прежде всего, наличием в структуре его молекулы сульфгидрильной группы. Применение ацетилцистеина реализуется повышением активности антиоксидантных процессов, о чем свидетельствует увеличение величины PB по сравнению с контролем во все сроки исследования, особенно через 6 и 8 недель (на 39 и 42 %). Применение ацетилцистеина способствует значительному усилению мощности антиоксидантной системы (PA) в 1,45 раза через 8 недель исследования по сравнению с контролем. Более того, под действием ацетилцистеина этот показатель превышает соответствующий параметр, регистрируемый в группе интактных животных.

В итоге, полученные результаты экспериментального исследования позволяют утверждать о весьма выразительном антиперекисном эффекте ацетилцистеина, который основан на предупреждении инициации и разветвлении свободнорадикальных процессов, и всесторонне оценить реальное состояние прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в организме.

*Ключевые слова: антиоксидантная активность, антирадикальное действие, ацетилцистеин, биохемілюмінесценція, свободнорадикальная патология, липидпереокислення*

---

---

**V. Lukyanchuk, D. Hordiichuk**

**Antiradical activity as a trigger link of the mechanism of acetylcysteine action under modeling of free radical pathology**

It is known that among all etiological factors underlying the formation of numerous diseases and pathological conditions, the most important is an intensification of free radical oxidation (FRO) on the background of suppression of the functional state of the antioxidant system (AOS). Thus, the key pathogenetic mechanism of the origin and development of pathology is the violation of prooxidant-antioxidant homeostasis, thereby the process of lipid peroxidation manifests itself.

The modern concept of pharmacotherapy of diseases, the pathogenesis of which is based on the initiation of lipid peroxidation, is known to be the rational use of highly effective and safe drugs of different pharmacological groups, which can correct prooxidant-antioxidant balance in the body.

*The aim of the study* is to conduct a comprehensive in-depth analysis of the antiradical and antioxidant effects of acetylcysteine under the conditions of experimental lipid peroxidation activation.

The experiment was performed on 112 white outbred sexually mature rats of both sexes with an average weight of 170–230 g. Initiation of lipid peroxidation was reproduced by daily (in the morning) oral administration of the well-known powerful prooxidant delagil (chloroquine phosphate) (manufactured by ICN Hungary JSC) in a dose 30 mg/kg as a 0,6 % aqueous solution. The mechanism of its action related with formation and branching of FRO reactions. Acetylcysteine was used for therapeutic purposes throughout the study period orally at daily dose of 100 mg/kg as a 2 % aqueous solution. The intact rats received an appropriate volume of sodium chloride solution orally.

To assess the state of antiradical and AOS of the body, as well as their functional relationship, we used parameters of biochemiluminescence and calculated the following indicators: AOS power (P), radical pool (RP), absolute radical activity (AR), absolute antioxidant activity (AA), prooxidant-antioxidant balance (PB), power of AOS (PA). Calculation of the studied parameters was performed using a computer program and statistical non-parametric Mann-Whitney U-test .

The absence of significant difference between the values of AOS power in the intact and experimental rats throughout the experiment indicates the ability of acetylcysteine significantly enhance functional capacity of the components of the enzymatic and/or non-enzymatic parts of the antioxidant defense system. Administration of acetylcysteine significantly reduces RP in an average of 1,29–1,52 times as to similar values in the control group of animals throughout the experiment. Based on the results of the study, it is possible to conclude that the AA dynamics under acetylcysteine use demonstrates its pronounced antioxidant properties, due to the presence of sulfhydryl group in the structure of its molecule. The effect of acetylcysteine realized by increasing the activity of antioxidant processes, as evidenced by an increase in the value of PB compared with the control during all periods of the study, especially after 6 and 8 weeks (by 39 and 42 %). Under administration of acetylcysteine it is significantly enhances the power of the AOS (PA) by 1,45 times after 8 weeks of the study compared to the control. Moreover, under the action of acetylcysteine, this parameter exceeds even the corresponding level recorded in the group of intact animals.

As a result, the experimental study proved pronounced antiperioxide effect of acetylcysteine, based on the prevention of initiation and branching of free radical processes relative to the background level, and made it possible to evaluate comprehensively the real state of prooxidant-antioxidant homeostasis in the body.

*Key words:* acetylcysteine, antioxidant activity, antiradical action, biochemiluminescence, free radical pathology, lipid peroxidation

---

Надійшла: 11 січня 2021 р.

Прийнята до друку: 23 лютого 2021 р.

---

**Контактна особа:** Лук'янчук В. Д., доктор медичних наук, професор, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.