

## КОРИГУВАЛЬНА ДІЯ ПЕПТИДУ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ РАУНДАПОМ І ВАЖКИМИ МЕТАЛАМИ

**Вступ.** Свинець, мідь, інші важкі метали та їх сполуки є одними з найпоширеніших забруднювачів навколишнього середовища і потенційно небезпечними агентами для здоров'я людини. Більша частина свинцю, що потрапляє у кровоносну систему, проникає в кістковий мозок, кістки, селезінку, печінку та нирки. Тривала дія цього токсиканту викликає окиснювальний стрес, ушкодження ДНК, і її вважають фактором ризику для захворювань нирок, печінки та інших розладів. Подібну дію мають мідь та її солі.

**Мета дослідження** – вивчити токсичний вплив Плюмбуму ацетату, Купрумсульфату і гліфосату (в формі гербіциду раундапу) та коригувальну дію пептиду цистеїл-гістидил-тирозил-гістидил-ізолейцину й унітіолу на зміни показників антиоксидантної системи у щурів різного віку.

**Методи дослідження.** Досліди проводили на лабораторних нелінійних білих щурах-самцях 3 вікових періодів (статевонезрілих, статевозрілих і старих), яким внутрішньошлунково впродовж 30 днів вводили водні розчини Плюмбуму ацетату, Купрумсульфату і гліфосату (в формі раундапу). З метою корекції на 21-й день через 6 год після введення токсикантів упродовж 10 днів вводили пептид цистеїл-гістидил-тирозил-гістидил-ізолейцин і унітіол. У сироватці крові та гомогенаті печінки уражених і коригованих щурів визначали активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), супероксиддисмутази (СОД), каталази та вміст відновленого глутатіону (GSH).

**Результати й обговорення.** У цьому дослідженні ми вивчали вплив Плюмбуму ацетату, Купрумсульфату і гліфосату на показники антиоксидантної системи у щурів різного віку за корекції пептидом та унітіолом. Виявлено достовірне зниження рівня GSH у сироватці крові та гомогенаті печінки щурів, уражених Плюмбуму ацетатом, Купрумсульфатом і гліфосатом. Дані ксенобіотики суттєво вплинули на активність ГП, ГР, СОД, каталази і вміст GSH у сироватці крові та гомогенаті печінки уражених тварин. За комбінованої дії Плюмбуму ацетату, Купрумсульфату і гліфосату спостерігали зниження вмісту GSH та активності ферментів антиоксидантної системи порівняно з контрольною групою. Досліджувані ксенобіотики викликали зменшення вмісту GSH у крові та печінці уражених щурів, мінімальне його значення відмічали у сироватці крові (64,8 % від рівня інтактних тварин) та гомогенаті печінки (56,4 % від рівня контролю) щурів 3-місячного віку. Введення ураженим щурам пептиду цистеїл-гістидил-тирозил-гістидил-ізолейцину й унітіолу сприяло зниженню токсичної дії ксенобіотиків і нормалізації активності ферментів антиоксидантної системи, що, очевидно, пов'язано з наявністю в пептиду антиоксидантних і хелатоутворювальних властивостей.

**Висновок.** Пептид цистеїл-гістидил-тирозил-гістидил-ізолейцин проявляє антиоксидантну активність у щурів, уражених Плюмбуму ацетатом, Купрумсульфатом і гліфосатом, тому його можна рекомендувати як коригувальний засіб при ураженні важкими металами.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** Плюмбуму ацетат; Купрумсульфат; гліфосат; антиоксидантна система; ензими глутатіонової системи.

ВСТУП. Свинець (Pb) – це важкий м'який метал, який трапляється в природі у вигляді оксиду або солей, адсорбується і накопичується в ґрунтах, водоймищах та є одним із найбільш поширених забруднювачів навколишнього середовища. Незважаючи на токсичний вплив Pb та його сполук на біологічні системи, цей метал і досі використовують у різних процесах: у нафтовій промисловості – для одержання етилованого бензину, в сільському господарстві – для

отримання пестицидів (арсенату свинцю), для виготовлення акумуляторів, фарб, столового посуду (кришталевого та керамічного), боєприпасів, що продовжують забруднювати навколишнє середовище [1].

Хронічне ураження Pb і його солями викликає порушення роботи шлунково-кишкового тракту, кровоносної і нервової систем, м'язову слабкість, що призводить до паралічу. Свинець і його сполуки порушують функції біологічних систем, змінюючи клітинну передачу сигналів та

активність ензимів. Розподіл Pb у тканинах залежить від способу введення і хімічної форми. Більша частина свинцю, що потрапляє перорально у кровоносну систему, проникає в кістковий мозок, кістки, селезінку, печінку та нирки. Його іони ушкоджують структуру хромосом [2].

Не менш токсичними для людини є пестициди, які, потрапляючи в її організм, викликають порушення функцій серцево-судинної, нервової, видільної систем, шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем [3].

У літературі існують дані про участь амінокислот та олігопептидів у вільнорадикальних процесах. Активно включаються в ці процеси сірковмісні амінокислоти, ароматичні – триптофан, тирозин, фенілаланін, гістидин, пролін. Гістидин є не тільки пасткою вільних радикалів, а й хелатором. У плазмі крові він утворює комплекс із міддю, який бере участь у дисмутації  $O_2^-$  [4]. Будучи фізіологічно активними сполуками, пептиди проявляють модулюючу дію на функціональний стан усіх складових ланок гомеостазу людини і тварин. Тому з метою корекції порушень, викликаних Плюмбуму ацетатом, Купруму сульфатом та гліфосатом, ми використовували пептид цистеїл-гістидил-тирозил-гістидил-ізолейцин.

Мета дослідження – вивчити токсичний вплив Плюмбуму ацетату, Купруму сульфату і гліфосату (в формі гербіциду раундапу) та коригувальну дію пептиду цистеїл-гістидил-тирозил-гістидил-ізолейцину й унітіолу на зміни показників антиоксидантної системи у щурів різного віку.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** З метою вивчення впливу важких металів у поєднанні з фосфор-органічними пестицидами на стан антиоксидантної системи використовували лабораторних нелінійних білих щурів-самців 3 вікових періодів: статевонезрілих (молодих масою 70–90 г і віком 1–3 місяці), статевозрілих (дорослих масою 170–210 г та віком 5–8 місяців), старих (масою 250–300 г і віком 20–24 місяці). Вік тварин визначали за схемою В. І. Махінько та В. Н. Нікітіна [5].

Субхронічне ураження щурів моделювали шляхом щоденного введення їм упродовж 30 діб водних розчинів Плюмбуму ацетату ( $(CH_3COO)_2Pb$ ) в дозі 11 мг/кг маси тіла ( $1/20 LD_{50}$ ), Купруму сульфату ( $CuSO_4$ ) в дозі 13 мг/кг маси тіла ( $1/20 LD_{50}$ ), гліфосату (в формі гербіциду раундапу) в дозі 250 мг/кг маси тіла ( $1/20 LD_{50}$ ). Як контроль використовували інтактних тварин, яким вводили питну водопровідну дехлоровану воду. З метою корекції виявлених порушень на 21-й день експерименту через 6 год після вве-

дення токсикантів щодня протягом 10 днів вводили пептид цистеїл-гістидил-тирозил-гістидил-ізолейцин у дозі 9 мг/кг маси тіла (концентрація амінокислот у крові) й унітіол у дозі 100 мг/кг маси тіла. Пептид синтезовано на кафедрі супрамолекулярної хімії та біохімії Інституту високих технологій Київського національного університету ім. Т. Шевченка.

Піддослідних тварин усіх вікових періодів було поділено на такі групи: 1-ша – інтактні (контрольні); 2-га – уражені водними розчинами Плюмбуму ацетату, Купруму сульфату і раундапу; 3-тя – уражені з корекцією унітіолом; 4-та – уражені з корекцією пептидом. На 31-шу добу після останнього введення ксенобіотиків і коригувальних агентів щурів виводили з експерименту за умов використання тіопентал-натрієвого (внутрішньочеревне введення 1 % розчину з розрахунку 50 мг/кг маси тварини) наркозу.

Вплив токсикантів на зміни показників антиоксидантної системи в організмі уражених щурів оцінювали за активністю у сироватці крові та гомогенаті печінки уражених і коригованих тварин глутатіонпероксидази (ГП, КФ 1.11.1.9), глутатіонредуктази (ГР, КФ 1.8.1.7), каталази (КАТ, КФ 1.11.1.6), супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1) та вмістом відновленого глутатіону (GSH). Вміст GSH визначали за реакцією з 5,5-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою (реактив Елмана) за методикою І. Ф. Мещишена [6], активність ГП – за кількістю НАДФН, що утворюється під час окиснення глутатіону [7], активність ГР – за зменшенням кількості НАДФН<sub>2</sub> у реакційному середовищі [8], активність СОД – за методом [9], який ґрунтується на здатності цього ензиму інгібувати автоокиснення адреналіну, активність каталази – за методом [10], що базується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс з максимумом поглинання при  $\lambda=410$  нм. Усі визначення проводили на біохімічному аналізаторі “Humalyzer 2000”.

Під час проведення досліджень усі тварини перебували у віварії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Утримували щурів і виконували всі експерименти на них із дотриманням національних (Закон України від 21.02.2006 р. № 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”) та міжнародних (Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, Страсбург, 1986) загальних правил і рекомендацій щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами [11–13].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel ("Microsoft", США) і STATISTICA 6.0 ("Statsoft", США) з використанням непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки ( $M$ ), її дисперсії і помилки середньої ( $m$ ). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами встановлювали за допомогою критерію Манна – Уїтні. Зміни вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$  [14].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Для оцінки стану антиоксидантної системи ми визначали показники, якими найчастіше керуються в експерименті та клініці: вміст відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази,

каталази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази. На рисунках 1–3 представлено результати досліджень вмісту GSH, активності ензимів у сироватці крові та гомогенаті печінки інтактних й уражених ксенобіотиками тварин різного віку.

Результати наших досліджень показали, що з віком у крові та печінці інтактних тварин пригнічувалась активність антиоксидантної системи (див. рис. 1–3), знижувалась концентрація неферментативних антиоксидантів і зменшувалась активність деяких ензимів. Так, вміст відновленого глутатіону (див. рис. 3) найменшим був у старих (24-місячних) щурів: у крові –  $(4,91 \pm 0,08)$  ммоль/л, у печінці –  $(5,65 \pm 0,08)$  ммоль/л. Подібно знижувалась активність досліджуваних ензимів: супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази,

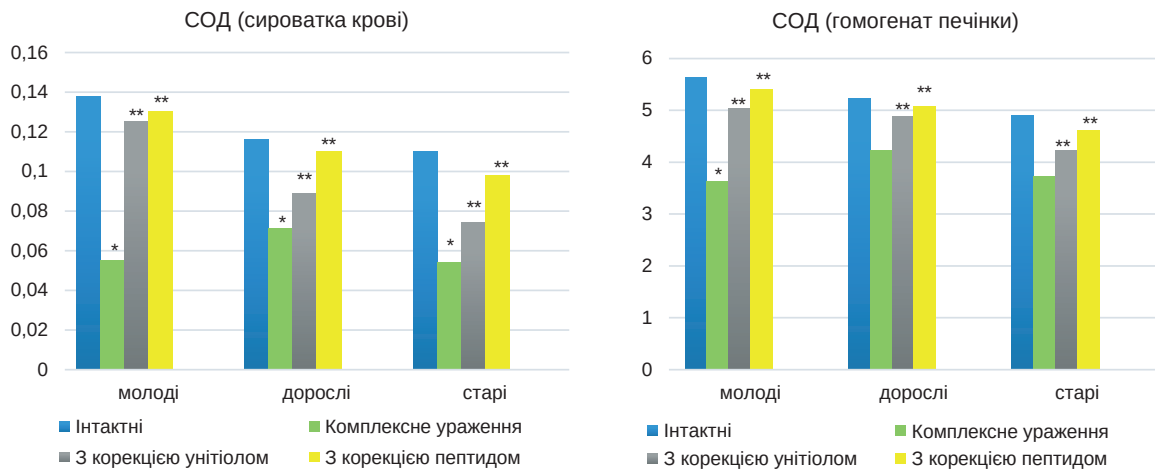


Рис. 1. Зміни ензимної активності супероксиддисмутази (ум. од./г протеїну) в сироватці крові та гомогенаті печінки щурів за тривалого комбінованого ураження Плюмбуму ацетатом, Купрумсульфатом і гліфосатом ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Примітка. Тут і на рисунках 2, 3: \* – результати достовірні відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); \*\* – результати достовірні відносно показників у щурів за комбінованого ураження ( $p < 0,05$ ).

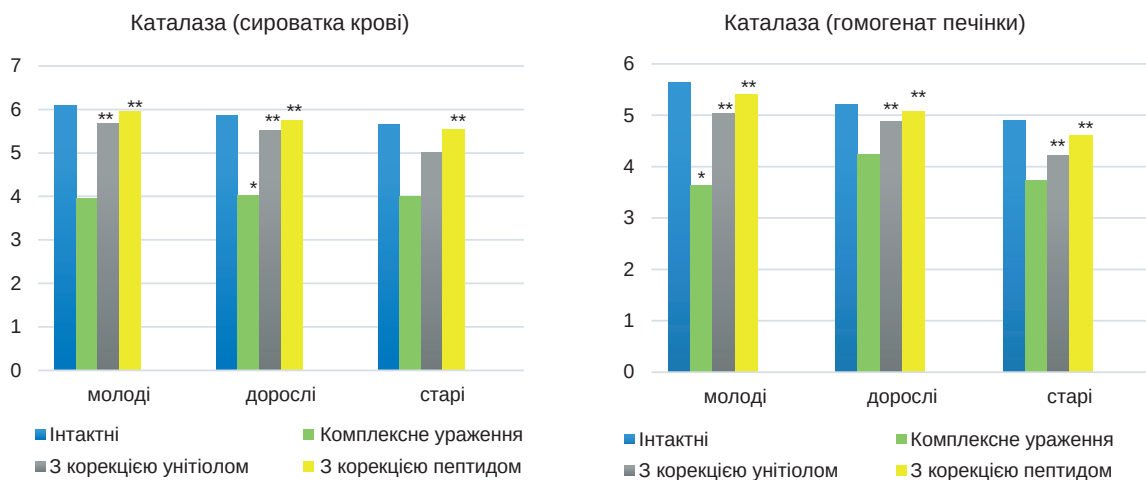


Рис. 2. Зміни ензимної активності каталази (мккат/г протеїну крові, мккат/г протеїну печінки) у сироватці крові та гомогенаті печінки щурів за тривалого комбінованого ураження Плюмбуму ацетатом, Купрумсульфатом і гліфосатом ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

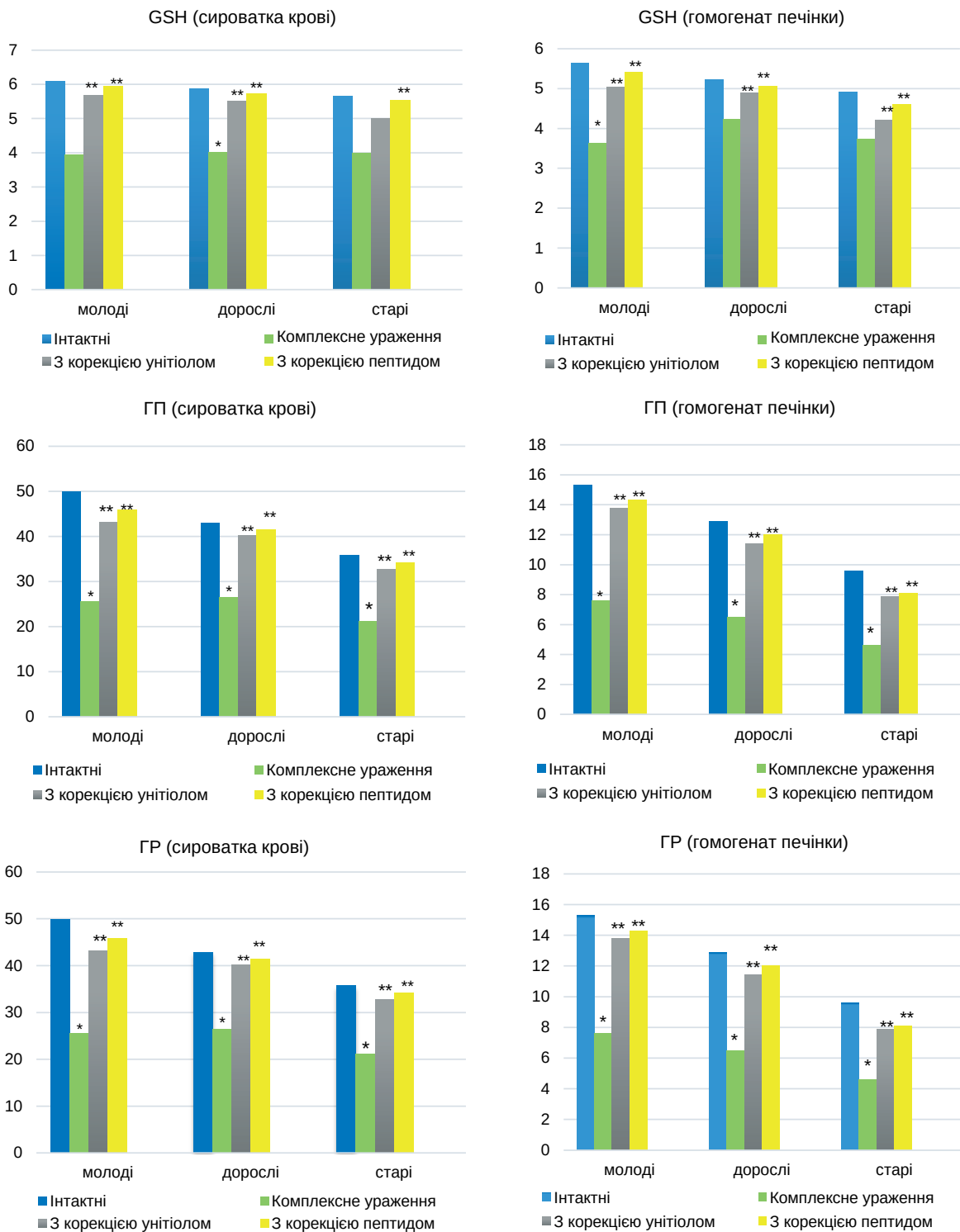


Рис. 3. Вміст відновленого глутатіону (ммоль/л), ензимна активність глутатіонпероксидази (мкмоль/(хв·г протеїну)) і глутатіонредуктази (мкмоль/(хв·г протеїну)) в сироватці крові та гомогенаті печінки щурів за тривалого комбінованого ураження Плюмбуму ацетатом, Купруму сульфатом і гліфосатом ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

глутатіонпероксидази. Так, у крові старих тварин активність СОД становила  $(0,110 \pm 0,006)$  ум. од./г протеїну, ГР –  $(12,9 \pm 0,5)$  мкмоль/(хв·г протеїну), ГП –  $(35,7 \pm 0,7)$  мкмоль/(хв·г протеїну), а в печінці –  $(0,454 \pm 0,027)$  ум. од./г протеїну,  $(7,8 \pm 0,4)$  мкмоль/(хв·г протеїну),

$(9,8 \pm 0,6)$  мкмоль/(хв·г протеїну) відповідно. Такі зміни можна пояснити тим, що з віком пригнічуються функції, це зумовлено поступовою втратою клітинами організму здатності реагувати на ушкодження, спричинені активними формами кисню і посиленням використанням

антиоксидантів на знешкодження вільних радикалів, вміст яких зростає [15].

Вміст GSH, активність СОД, ГП, ГР і каталази у крові та печінці щурів усіх вікових періодів за комбінованого ураження Плюмбу ацетатом, Купруму сульфатом і гліфосатом достовірно знижувалися порівняно з нормою (інтактні тварини). Досліджувані ксенобіотики викликали зменшення вмісту GSH у сироватці крові та гомогенаті печінки, мінімальне його значення спостерігали у сироватці крові (64,8 % від рівня інтактних тварин) та гомогенаті печінки (56,4 % від рівня контролю) щурів 3-місячного віку. Таке істотне зниження вмісту відновленого глутатіону в крові та печінці, можливо, пов'язане з тим, що іони Плюмбу є тіоловою отрутою і, взаємодіючи з протеїнами, зменшують свою токсичність, що проявляється пригніченням функцій протеїнів, у тому числі ензимів з антиоксидантними властивостями.

Мінімальне значення активності ГР і ГП спостерігали у сироватці крові статевонезрілих щурів. Активність цих показників у тварин 3-місячного віку була суттєво нижчою, ніж у щурів 6- і 24-місячного віку, і становила 53,6 та 54,4 % відповідно від рівня інтактних тварин. Щодо активності ГП у гомогенаті печінки, то у щурів 24-місячного віку вона була мінімальною і складала 46,9 % від рівня інтактних тварин. Найбільше активність ГР знизилась у гомогенаті печінки 3-місячних щурів, вона становила 46,2 % від рівня інтактних тварин. Такі зміни цих показників можна пояснити тим, що солі Плюмбу і Купруму в комбінації з фосфорорганічним пестицидом сприяють підвищенню процесів пероксидного окиснення, тому на нейтралізацію його вільнорадикальних продуктів витрачаються неферментативні та ферментативні антиоксиданти.

Подібно знижувалась активність СОД як у крові, так і в печінці уражених тварин усіх вікових періодів (див. рис. 1). За комбінованої дії токсикантів максимальні зміни цього показника було зафіксовано у сироватці крові й гомогенаті печінки 3-місячних щурів. У сироватці крові активність СОД знизилася на 60,1 %, а в гомогенаті печінки – на 48,5 % порівняно з інтактними тваринами. Таке зменшення активності СОД можна пояснити тим, що іони Плюмбу, надмірна

концентрація іонів Купрупу та гліфосат, який міститься в пестициді, підвищують процеси пероксидного окиснення ліпідів, у результаті чого утворюється пероксид водню, який є інгібітором ензиму. При низькій активності СОД реакція спонтанної дисмутації супероксид аніон радикала призводить до утворення  $H_2O_2$ , який у клітинах руйнує каталаза. Однак хімічне ураження печінки спричиняє зниження активності цього гемовмісного ензиму в крові й печінці. Максимальне її зменшення спостерігали у старих тварин за комбінованої дії Купруму сульфату, Плюмбу ацетату, гліфосату, в сироватці крові та гомогенаті печінки вона, відповідно, становила 53,6 і 50,2 % від рівня контролю (див. рис. 2).

Для корекції порушень, викликаних Купруму сульфатом, Плюмбу ацетатом і гліфосатом, ми використали унітіол і пептид цистеїл-гістидил-тирозил-гістидил-ізолейцин. Введення ураженим щурам унітіолу і пептиду сприяло частковій нормалізації активності ензимів антиоксидантної системи та вмісту відновленого глутатіону. При дослідженні коригувальної дії помітили, що пептид проявив кращий ефект порівняно з унітіолом, що, очевидно, пов'язано з наявністю в пептиду кращих антиоксидантних і комплексоутворювальних властивостей.

**ВИСНОВКИ.** 1. Одночасне введення Плюмбу ацетату, Купруму сульфату і гліфосату (в формі раундапу) в допорогових дозах ( $1/20 LD_{50}$ ) супроводжується розвитком окиснювального стресу, що викликає зниження активності глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, каталази, супероксиддисмутази і вмісту відновленого глутатіону в щурів усіх вікових періодів, особливо статевонезрілих тварин.

2. Введення пептиду й унітіолу як коригувальних чинників щурам із токсичним ураженням печінки підвищує в сторону норми вміст відновленого глутатіону й активність досліджуваних ензимів.

**Перспективи подальших досліджень.** Заплановано вивчити коригувальну дію низькомолекулярних пептидів на показники білкового обміну в щурів, уражених Купруму сульфатом, Плюмбу ацетатом і раундапом.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ahamed M. Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions / M. Ahamed, M. K. J. Siddiqui // *Clinica Chimica Acta*. – 2007. – **383**. – P. 57–64.
2. Molecular basis of lead toxicity / Marta Jurdziak, Tomasz Matys, Paweł Gać [et al.] // *Environmental Medicine*. – 2018. – **21**, No. 4. – P. 44–52.
3. Cardiovascular responses to chemoreflex activation with potassium cyanide or hypoxic hypoxia in awake rats / R. C. H. Barros, L. G. H. Bonagamba, R. Okamoto-Canesin [et al.] // *Autonomic Neuroscience: Basic, and Clinical*. – 2002. – **97**. – P. 110–115.
4. Combinational chelation therapy abrogates lead induced neurodegeneration in rats / P. Pachauri, G. Saxena, A. Mehta [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2009. – No. 240. – P. 255–265.
5. Махинько В. И. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В. И. Махинько, В. Н. Никитин // *Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития*. – К. : Наукова думка, 1975. – С. 308–326.
6. Мещишен І. Ф. Метод кількісного визначення HS-груп у крові / І. Ф. Мещишен, Н. П. Григор'єва // *Буковин. мед. вісн.* – 2002. – № 6 (2). – С. 190–192.
7. Геруш І. В. Вплив спиртової настоянки ехінацеї пурпурової на стан антиоксидантної системи печінки при експериментальному ерозивно-виразковому ураженні гастродуоденальної зони / І. В. Геруш, І. Ф. Мещишен // *Фармак. вісн.* – 1998. – № 5. – С. 34–37.
8. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / [В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.] ; за ред. В. В. Влізла. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.
9. Superoxide dismutases and superoxide reductases / Y. Sheng, I. A. Abreu, D. E. Cabelli [et al.] // *Chem. Rev.* – 2014. – **114**. – P. 3854–3918.
10. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range / L. Goth // *Clinica Chimica Acta*. – 1991. – **196**, No. 2–3. – P. 143–151.
11. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України від 21.02.2006 р. № 3447-IV.
12. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg, 1986. – No. 123. – 52 p.
14. Bernard Rosner. *Fundamentals of Biostatistics*. – Boston, USA. – 2010. – 859 p.
15. Migliore L. Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging / L. Migliore, F. Coppede // *Mutat. Res.* – 2009. – **674**. – P. 73–84.

## REFERENCES

1. Ahamed, M., & Siddiqui, M.K.J. (2007). Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions. *Clinica Chimica Acta*, 383, 57-64.
2. Marta Jurdziak, Tomasz Matys, Paweł Gać, & Rafał Poręba (2018). Molecular basis of lead toxicity. *Environmental Medicine Acta*, 383, 44-52.
3. Barros, R.C.H. Bonagamba, L.G.H., & Machado B.H. (2002) Cardiovascular responses to chemoreflex activation with potassium cyanide or hypoxic hypoxia in awake rats. *Autonomic Neuroscience: Basic, and Clinical*, 97, 110-115.
4. Pachauri, P., Saxena, G., & Mehta, A. (2009). Combinational chelation therapy abrogates lead induced neurodegeneration in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 240, 255-265.
5. Makhinko, V.I., & Nikitin, V.N. (1975). *Growth constants and functional development periods in the postnatal life of white rats. Molecular and physiological mechanisms of age development*. Kyiv [in Russian].
6. Meschyshen, I.F., & Hryhorieva, N.P. (2002). Method for quantitative determination of HS groups in the blood. *Bukovyna Medical Bulletin*, 6 (2), 190-192 [in Ukrainian].
7. Herush, I.V., & Meschyshen, I.F. (1998). The effect of alcohol tincture of Echinacea purpurea on the state of the antioxidant system of the liver in experimental erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone. *Pharmaceutical Bulletin*, 5, 34-37 [in Ukrainian].
8. Vlizlo, V.V., Fedorchuk, R.S., & Ratych, I.B. (2012). *Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: Handbook*. Lviv: SPOLOM [in Ukrainian].
9. Sheng, Y., Abreu, I.A., & Cabelli, D.E. (2014). Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chem. Rev.*, 114, 3854-3918.
10. Goth, L. (1991). A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta.*, 196 (2-3), 143-151.
11. *The Law of Ukraine "On the Protection of animals from ill-treatment"* of February, 21. 006, No. 3447 [in Ukrainian].
12. Kozhemiakin, Yu.M., Khromova, O.S., & Filonenko, M.A. (2002). *Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them*. Kyiv: Avitsena [in Ukrainian]
13. (1986). *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes Council of Europe*. Strasbourg.
14. Bernard Rosner. (2010). *Fundamentals of Biostatistics*. Boston, USA.
15. Migliore, L., & Coppede, F. (2009) Environmental-induced oxidative stress in neurodegenerative disorders and aging. *Mutat. Res.*, 674, 73-84.

## CORRECTIVE EFFECT OF THE PEPTIDE ON ANTIOXIDANTION SYSTEM IN MALE RATS WITH ROUNDUP AND HEAVY METALS POISONING

### Summary

**Introduction.** Lead, copper and other heavy metals are one of the most common environmental pollutant and potential dangerous agent to human health. Most of the lead entering the systemic circulation invades into the bone marrow, bone, spleen, liver and kidney. Prolonged exposure of this toxicant causes oxidative stress, damage of DNA and considered a risk factor for kidney, liver and many disorders. Copper and its salts have a similar effect.

**The aim of the study** – to investigate the toxic effects of lead acetate, copper sulfate and glyphosate (roundup) on the indicators of the antioxidant system in different age groups rats and try to diminish this toxicity by peptide (cysteyl-histidyl-tyrosyl-histidyl-isoleucine) and unithiol.

**Research Methods.** The experiment was on lab nonlinear white rats – males three age periods: puberty, mature and old aging animals. The rats receiving the lead acetate, copper sulfate, glyphosate (in herbicide Roundup) in combined and peptide as correction agent. Subchronic lesions in rats modelled by intragastric administration of water solution of Lead Acetate at a dose of 11 mg/kg, Copper Sulfate at a dose of 13 mg/kg, Glyphosate at a dose of 250 mg/kg. Dechlorinated drinking tap water to intact animals added. For the purpose of correction, on the 21<sup>st</sup> day, 6 hours after the introduction of toxicants, the peptide cysteyl-histidyl-tyrosyl-histidyl-isoleucine was administered for 10 days. The activity of glutathioneperoxidase, glutathione reductase, catalase, superoxide dismutase and the content of SH-Groups was determined in blood serum and liver homogenates of rats.

**Results and Discussion.** In this study, the effects of lead acetate, copper sulfate and roundup on the indicators of the antioxidant system in different age groups of rats in the absence and presence of peptide and unithiol were analyzed. The results of study evoked a significant decrease in the blood serum and in the liver homogenate levels GSH-groups with lead acetate, copper sulfate and glyphosate (roundup) poisoning rats. Lead acetate; copper sulfate; glyphosate intoxication significantly affected on the activity glutathioneperoxidase, glutathione reductase, catalase, superoxide dismutase and the content of SH-Groups of treated animals. The main effects in the case of lead acetate; copper sulfate; glyphosate intoxication were decreased values of SH-Groups and activity antioxidant system enzymes compared with the control group. The treatment with peptide (cysteyl-histidyl-tyrosyl-histidyl-isoleucine) and unithiol reduced the toxic effects of these metals and roundup in all cases. The ability of peptide to reduce heavy metals and glyphosate (roundup) toxicity may relate to its antioxidant actions or enhancing, the chelation of metal.

**Conclusion.** The present study proved the cysteyl-histidyl-tyrosyl-histidyl-isoleucine showed effective anti-oxidative action in poisoning lead acetate, copper sulfate and glyphosate (roundup) rats. Therefore, the peptide as corrective agent can recommend using in case with heavy metal poisoning.

KEY WORDS: lead acetate; copper sulfate; glyphosate; antioxidant system; glutathione systems enzymes.

Отримано 28.04.22

Адреса для листування: Є. Б. Дмухальська, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: dmukhalska@tdmu.edu.ua.