

УДК 616.12-008

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3744414>

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОРУШЕНІ
ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ТА
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЛЕГЕНЯХ ЗА УМОВ
РОЗВИТКУ КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТУ ТА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ**

Регеда-Фурдичко М.М.
Львівський медичний інститут

**ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА НАРУШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ
РАЗВИТИЯ КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА И
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

Регеда-Фурдычко М.М.
Львовский медицинский институт

**INFLUENCE OF THE DRUG THIOTRIAZOLINE ON IMPAIRED
INDICATORS OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT
PROTECTION IN THE LUNGS UNDER CONDITIONS OF
DEVELOPMENT OF CONTACT DERMATITIS AND EXPERIMENTAL
PNEUMONIA**

Regeda-Furdychko M.M.
Lviv Medical Institute

154

Резюме/Summary

The purpose of this study was to investigate the features of changes in the processes of lipoperoxidation and antioxidant protection in the lungs with the development of experimental contact dermatitis (ECD) and experimental pneumonia (EP) before and after administration of the antioxidant thiotriazoline.

Materials and methods. Researches were conducted on guinea pigs, divided into five groups: I — control, II — 4th day of experiment, III — 8th day of contact dermatitis development and experimental pneumonia, IV — 10th day and V — 18th day of model processes and VI group — guinea pigs with ECD and EP after treatment with thiotriazoline during 10 days (from 8th to the 18th days of the experiment). Early period included groups of animals on the 4th and 8th days of experiment. The late one — guinea pigs on the 10th and 18th days of ECD and EP. Experimental contact dermatitis was simulated by method of Volkovoj V.A (2010). EP was called by the method of Shlyapnikov V.N., Solodov T.L. (1998). Thiotriazoline was administered intramuscularly at a dose of 100 mg per 1 kg of weight daily from the 8th to the 18th days of the experiment.

Condition of free radical lipid oxidization in the lungs was determined on maintenance content of malonic dialdehyde by method of Corobeynikov E.G. (1989) and diene conjugates by method of Gavrylov V.G., Myshkorudna M. I. (1989). The degree of activity

of antioxidant defence was estimated on maintenance enzymes — superoxidedismutase by method of R. Fried (1975), catalase by the method of B. Holmes, C. Masters (1970), glutationperoxidase method of Arkhipova O. G. (1988) and glutationreductase method of Moina V.M. (1986).

Results and discussion. In the experiment on guinea pigs it is shown that the experimental contact dermatitis and experimental pneumonia is accompanied by impaired functional status of the prooxidant and antioxidant systems. The study found the increase of diene conjugates and malonic dialdehyde, decreased activity of superoxidedismutase, catalase, glutathionereductase and glutathione peroxidase in guineapig lungs, especially pronounced on the 18th day of combined experimental pathology. The antioxidant corrective action of thiotriazoline on the indicated indicators at ECD and EP was detected.

Key words: *contact dermatitis, pneumonia, lipid peroxidation, antioxidant system, thiotriazoline.*

Целью данного исследования стало выяснение особенностей изменений процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты в легких в условиях развития экспериментального контактного дерматита (ЭКД) и экспериментальной пневмонии (ЭП) до и после применения антиоксиданта тиотриазолина.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования проводились на морских свинках, разделенных на 6 групп по 9 животных в каждой, кроме I (15 животных). К I группе (контроль) относили интактных морских свинок, ко II-животные с ЭКД и ЭП (четвёртые сутки), к III - морские свинки на восьмой день процесса моделирования, к IV - животные на десятый день, к V - морских свинок на восемнадцатые сутки ЭКД и ЭП и VI группа - морские свинки с ЭКД и ЭП после лечения тиотриазолином в течение 10 суток (с 8 по 18-ю суток эксперимента). С целью детального анализа и интерпретации показателей прооксидантной и антиоксидантной систем в разное время эксперимента выделяли условно два периода развития экспериментального контактного дерматита и экспериментальной пневмонии: ранний и поздний. Ранний период включал группу животных на четвёртые и восьмые сутки эксперимента. Поздний - морские свинки на десятые и восемнадцатые сутки ЭКД и ЭП.

Экспериментальная модель контактного дерматита воспроизводилась на морских свинках по методу Волковой В.А. (2010). ЭП вызвали по методу В. Н. Шляпкинова, Т. Л. Солодова (1998). Тиотриазолин вводили внутримышечно в дозе 100 мг на 1 кг массы ежедневно с 8 по 18-е сутки эксперимента. Состояние свободнорадикального окисления липидов в легких определяли по содержанию диеновых конъюгатов по методу В.Г. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1989), и малонового диальдегида - по методу Е.Н. Коробейникова (1989). Степень активности антиоксидантной системы оценивали по содержанию ферментов - супероксиддисмутазы методом R. Fried (1975), каталазы по методу R. Holmes, C. Masters (1970), глутатионпероксидазы - по методу Архиповой А.Г. (1988) и глутатионредуктази- по методу В. М. Моин (1986).

Результаты исследования и их обсуждение. В эксперименте на морских свинках показано, что в условиях развития экспериментального контактного дерматита и экспериментальной пневмонии наблюдаются нарушения функционального состояния прооксидантной и антиоксидантной систем. В работе установлен рост диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, снижение активности супероксиддисму-

тазы, каталазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в легких морских свинок, особенно выраженные на восемнадцатые сутки сочетанной экспериментальной патологии. Обнаружено антиоксидантное корректирующее действие тиотриазолина на указанные показатели при ЭКД и ЭП.

Ключевые слова: контактный дерматит, пневмония, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, тиотриазолин.

Метою даного дослідження стало з'ясування особливостей змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в легенях за умов розвитку експериментального контактного дерматиту (ЕКД) та експериментальної пневмонії (ЕП) до та після застосування антиоксиданта тіотриазоліну.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводились на морській свинках, поділених на 6 груп по 9 тварин у кожній, крім I (15 тварин). До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II- тварини з ЕКД та ЕП (4-а доба), до III — морські свинки на 8-у добу поєднаного модельного процесу, до IV — тварини на 10-у добу, V — мурчаки на 18-у добу ЕКД та ЕП та VI група — морські свинки з ЕКД і ЕП після лікування тіотриазоліном впродовж 10 діб (з 8-ї по 18-ту доби експерименту). З метою детального аналізу та інтерпретації показників прооксидантної та антиоксидантної систем у різні доби експерименту виділяли умовно два періоди розвитку експериментального контактного дерматиту та експериментальної пневмонії: ранній і пізній. Ранній період включав групу тварин на 4-у та 8-у доби експерименту. Пізній — морські свинки на 10-у та 18-у доби ЕКД та ЕП.

Експериментальна модель контактного дерматиту відтворювалась на морських свинках за методом Волковой В.А. (2010). ЕП викликали за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова (1998). Тіотриазолін вводили внутрішньом'язово дозою 100 мг на 1 кг маси щодня з 8-ї по 18-ту доби експерименту. Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у легенях визначали за вмістом дієнових кон'югатів за методом В.Г. Гаврилова, М.І. Мишкорудної (1989), і малонового діальдегіду за методом Е.Н. Коробейникова (1989). Ступінь активності антиоксидантної системи оцінювали за вмістом ферментів — супероксиддисмутази за методом R. Fried (1975), каталази за методом R. Holmes, C. Masters (1970), глутатионпероксидази І за методом Архиповой О.Г. (1988) та глутатионредуктази— за методом В. М. Моїна (1986).

Результати дослідження та їх обговорення. У експерименті на морських свинках показано, що за умов розвитку експериментального контактного дерматиту та експериментальної пневмонії спостерігаємо порушення функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем. У роботі встановлено зростання дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, зниження активності супероксиддисмутази, каталази, глутатионредуктази та глутатионпероксидази в легенях морських свинок, особливо виражене на 18-у добу поєднаної експериментальної патології. Виявлена антиоксидантна коригуюча дія тіотриазоліну на вказані показники при ЕКД та ЕП.

Ключові слова: контактний дерматит, пневмонія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, тіотриазолін.

Вступ

Пневмонія і в XXI столітті залишається важливою медико-соціальною

проблемою. Це зумовлено, в першу чергу, її значною поширеністю, досить високими показниками інвалідизації та смертності, а також значними економічними

втратами внаслідок цього захворювання [9]. Згідно з останніми даними масштабних досліджень в США та Німеччині, на смертність від негоспітальної пневмонії, на відміну від госпітальної, суттєво не впливає стрімкий розвиток антибіотикорезистентності найбільш вагомих респіраторних патогенів [9]. У практичній роботі лікаря-терапевта часто трапляються випадки поєднаної патології органів дихання і супутніх захворювань, які обтяжують і змінюють клінічний перебіг основного захворювання.

У практичній роботі лікаря контактні дерматити займають значну питому вагу не лише серед дерматологів, але й алергологів, терапевтів. Сьогодні не до кінця з'ясовані механізми поєднаних захворювань контактного дерматиту та пневмонії, а саме особливості змін про- та антиоксидантної систем, які відіграють важливу фізіологічну роль, разом із тим за певних умов можуть мати ушкоджувальну дію на організм [10]. Рівновага окислювальних та антиоксидантних продуктів є важливою складовою гомеостазу організму. Важливе значення для корекції порушених метаболічних процесів має застосування антиоксидантів, зокрема тіотриазоліну.

Метою даного дослідження стало з'ясування особливостей змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в легенях за умов розвитку експериментального контактного дерматиту (ЕКД) та експериментальної пневмонії (ЕП) до та після застосування антиоксиданта тіотриазоліну.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводились на 60 морських свинках (самцях) масою 180 — 220 г, поділених на 6 груп по 9 тварин у кожній, крім першої (15 тварин). До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II- тварини з експериментальним КД та ЕП (4-а доба), до III — морські свинки на 8-у добу по-

єднаного модельного процесу, до IV — тварини з експериментальним КД та ЕП (10-а доба), до V — мурчаки на 18-у добу ЕКД з ЕП (до лікування) та VI група — морські свинки з ЕКД і ЕП після лікування тіотриазоліном впродовж 10 діб (з 8-ї по 18-ту доби) експерименту. З метою детального аналізу та інтерпретації показників прооксидантної та антиоксидантної систем у різні доби експерименту виділяли умовно два періоди розвитку ЕКД та ЕП: ранній (4-а та 8-а доби експерименту) і пізній (10-а та 18-а доби). Вибрані фіксовані доби для дослідження були обумовлені класичним стадіям запального процесу. Експериментальна модель КД відтворювалась на морських свинках за методом Волковой В.А. (2010) [1]. ЕП викликали за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова [3]. Тіотриазолін вводили внутрішньом'язово дозою 100 мг на 1 кг маси щодня з 8-ї по 18-ту добу експерименту, оскільки саме в цей період відбувалися найбільш суттєві зрушення прооксидантно-антиоксидантних процесів за умов розвитку ЕКД та ЕП. Цей препарат володіє антиоксидантними, імунокоригуючими властивостями. Забір матеріалу для дослідження проводили під ефірним наркозом. Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у легенях визначали за вмістом діє нових кон'югатів (ДК) за методом В.Г. Гаврилова, М.І. Мишкорудної (1989) [2], малонного діальдегіду (МДА) за методом Е.Н. Коробейникова (1989) [4]. Ступінь активності антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом ферментів — супероксиддисмутази (СОД) за методом R. Fried (1975) [7], каталази (КТ) за методом R. Holmes, C. Masters (1970) [8], глутатіонпероксидази (ГПО) за методом Архиповой О.Г. (1988) [6] та глутатіонредуктази (ГР) — за методом В. М. Моїна [5]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У експериментальних дослідженнях було встановлено, що вміст дієнових кон'югатів у легенях зростає на усі досліджувані доби (4-а, 8-а, 10-а і 18-а) відповідно на 25,3 %, 41,2 %, 57,9 % та 85,7 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем у динаміці формування ЕКД та ЕП, що вказує на гіперпродукцію даних метаболітів.

Результати вивчення вмісту маломолекулярного діальдегіду в легенях дало можливість виявити однонаправлені зміни, подібні до попереднього показника. Нами спостерігалось поступове зростання вмісту МДА у легенях вже з раннього періоду і тим більше у пізньому періоді розвитку ЕКД і ЕП (4-а, 8-а, 10-а та 18-а доби) відповідно на 26,9 %, 35,1 %, 80,0 % та 81,7 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, що свідчить про стимуляцію процесів вільнорадикального окиснення, особливо в пізній період цієї коморбідної моделі.

Пошкоджуючій дії вільних радикалів і пероксидних сполук запобігає система антиоксидантного захисту. Виявлено, що на 4-у добу експерименту активність СОД, КТ та ГПО знаходився практично на висхідному рівні ($p > 0,05$), лише спостерігаємо несуттєве підвищення ГР на 5,9 % ($p > 0,05$) щодо контрольної групи. Починаючи з 8-ї доби ЕКД і ЕП, активність досліджуваних ензимів спадає, а саме рівень СОД, КТ, ГПО та ГР знижується відповідно на 28,3 %, 27,8 %, 37,9 % та 58,8 % ($p < 0,05$) проти інтактної групи.

Дослідження антиоксидантної системи в пізні терміни експерименту (10-а і 18-а доби) поєднаного модельного процесу показало зменшення активності СОД в легенях відповідно на 33,0 %, 43,8 % ($p < 0,05$) та КТ відповідно на 39,1 %, 46,4 % ($p < 0,05$) відносно контрольних величин.

Продовжуючи дослідження, спостерігаємо суттєву регресію ГПО і ГР, а саме зниження активності ГПО на 43,1 % та 50,0 % ($p < 0,05$) та ГР на 62,4 % та 64,1 % ($p < 0,05$) відповідно на 10-у і 18-у доби проти першої групи, що вказувало на недостатність антирадикальної системи нейтралізувати надмірне утворення метаболітів ліпопероксидації.

Оцінюючи результати проведених біохімічних досліджень показників вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту, можна зробити висновок про суттєву перевагу активності прооксидантної системи, яка зростає по мірі розвитку патологічного процесу, і, водночас, зниження системи захисту.

Застосування тіотриазоліну впродовж 10 днів (з 8-ї по 18-у доби), який має антиоксидантну, імуномодулюючу, мембраностабілізуючу дію, призводило до зниження вмісту ДК та МДА у легенях відповідно на 21,3 % ($p_1 < 0,05$) та 21,6 % ($p_1 < 0,05$) та зростання активності СОД на 22,6 % ($p_1 < 0,05$), КТ на 24,2 % ($p_1 > 0,05$), ГПО на 41,3 % ($p_1 > 0,05$) і ГР на 31,1 % ($p_1 < 0,05$) при ЕКД та ЕП в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про його антиоксидантну дію на зазначені показники (рис. 1).

Висновки

Таким чином, дослідження окремих компонентів прооксидантної (ДК і МДА) і

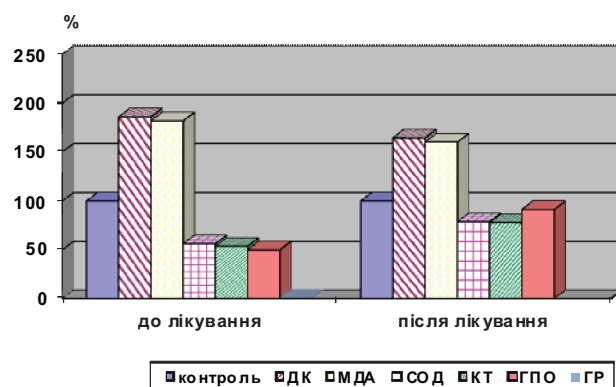


Рис.1. Вплив тіотриазоліну на рівень ПОЛ-АОС у легенях морських свинок у динаміці формування ЕКД і ЕП.

антиоксидантної (СОД, КТ, ГР і ГПО) систем у легенях в динаміці розвитку ЕКД та ЕП дозволило виявити надмірне утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів на тлі виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи, особливо у пізній період експерименту, що вказує на суттєве порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної систем та розвиток оксидантного стресу, який посилює запалення та сприяє включенню інших механізмів.

Результати проведеного лікування препаратом тіотриазоліном впродовж 10 днів показали достовірне пригнічення надмірних процесів ліпопероксидації при одночасному підвищенні активності АОС у мурчаків за умов розвитку ЕКД та ЕП. Це свідчить про його позитивний коригуючий ефект на зазначені вище показники порушених метаболічних процесів за умов розвитку цієї експериментальної коморбідної моделі.

Література

1. Волкова В.А. Вивчення лікувальної ефективності нової мазі з ліпофільним комплексом із кори осики "Тремулін" за умов неалергічного контактного дерматиту в щурів / В.А. Волкова, І.В. Кучинська, Т.І. Тюпка // Фармакологія та лікарська токсикологія. Ї 2010. Ї С.7–12.
2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К.: Здоровье, 1989. — С. 170–171.
3. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией: метод. указания / сост.: В. Н. Шляпников, Т. Л. Солодова [и др.]. — Саратов, 1998. — 30 с.
4. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.
5. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лабораторное дело. — 1986. — № 12. — С. 724–727.
6. Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. — М.: Медицина, 1988. — С. 153.
7. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilli / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, № 5. — P. 657–660.
8. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, № 1. — P. 45–48.
9. Tramper-Stranders G.A Childhood community-acquired pneumonia: a review of etiology and antimicrobial treatment studies/ G.A Tramper-Stranders // Paediatr Respir Rev, 26 (2018), pp. 41-48
10. Yin G. et al. Lipid peroxidation-mediated inflammation promotes cell apoptosis through activation of NFκB pathway in rheumatoid arthritis synovial cells // Mediators of inflammation. — 2015. — T. 2015.

References

1. Volkova V.A, Kuchynska I.V., Tiupka T.I. Study of the therapeutic efficacy of a new ointment with a lipophilic complex of the Tremulin aspen bark under conditions of non-allergic contact dermatitis in rats. Pharmacology and drug toxicology. 2010; 7–12.
2. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa Kiev, Zdorovye, 1989. 170-171.
3. Shlyapnykov V.N., Solodova T.L. et al. Eksperimentalnye modeli ostrykh pnevmoniy, vyzvanykh uslovno-patolohicheskimi bakteriyami I ikh assotsiatsiyey: metod. ukazaniya sost. Saratov, 1998. 30 p.
4. Korobeynikova E.N. Modifikation of determination of LP products in reaction with thiobarbituric acid. Laboratornoe delo 1989; 7: 8-10.
5. Moin V.M. Simple and specific method of determination of activity of glutathion reductase in erythrocytes. Laboratornoe delo 1986; 12: 724-727.
6. Arkhipova O.H. Opredelenie aktivnosti peroksidazy v krovi. Metody issledovaniya v profpatologii. Moscow, Meditsina, 1988. p. 153.
7. Fried R. Enzymatic and nonenzymatic assay of superoxide ifilli. Biochemie 1975; 57 (5): 657-660.

8. Holmes R., Masters With. Epigenetic inter-conversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett 1970; 11 (1): 45-48.
 9. Tramer-Stranders G.A Childhood community-acquired pneumonia: a review of etiology and antimicrobial treatment studies. Paediatr Respir Rev, 26 (2018), pp. 41-48
 10. Yin G. et al. Lipid peroxidation-mediated inflammation promotes cell apoptosis through activation of NFκB pathway in rheumatoid arthritis synovial cells. Mediators of inflammation. 2015. Т. 2015.
- Впервые поступила в редакцию 26.12.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.6)-06: 616.127]-07-085.224: 616.155.3-008.13-07-092.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3744418>

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ
ЛЕЙКОЦИТІВ В КРОВІ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ПОЄДНАНОЇ
ПАТОЛОГІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА
АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ
КОРВИТИНОМ**

*Городецький О.Т., Регеда М.С., Городецький Т.М., Заяць Л.М.,
Любінець Л.А.*

Львівський Національний Медичний Університет ім. Данила Галицького

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ
ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ В УСЛОВИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ
ОБЪЕДИНЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ПАРОДОНТИТА И АДРЕНАЛИНОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
МИОКАРДА И ИХ КОРРЕКЦИЯ КОРВИТИНОМ**

*Городецкий О. Т., Регеда М. С., Городецкий Т. М., Заяц Л. М.,
Любинец Л. А.*

Львовский Национальный Медицинский Университет им. Даниила Галицкого

**PECULIARITIES OF CHANGES IN THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF
LEUKOCYTES IN THE BLOOD UNDER THE CONDITIONS OF
FORMATION OF COMBINED PATHOLOGY OF EXPERIMENTAL
PERIODONTITIS AND ADRENALINE DAMAGE OF THE
MYOCARDIUM AND THEIR CORRECTION WITH CORVITIN**

*Horodetskyy O. T., Regeda M. S., Horodetskyy T. M., Zaiats L. M.,
Liubinets L. A.*

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Summary/Резюме

Health care practitioners often observe a wide variety of diseases, including cases of generalized periodontitis (GP) that developed in conditions of coronary heart disease, and in the experiment, it is adrenaline myocardial damage (AMD), which undoubtedly