

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

У статті наведено результати біохімічних досліджень показників активності вільнорадикальних (кисневих та азотних) процесів у сироватці крові, які оцінювали за вмістом продуктів окиснювальної модифікації білків, дієнових і трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, нітроген (II) оксиду і станом системи антиоксидантного захисту, яку визначали за активністю супероксиддисмутази, каталази, вмістом відновленого глутатіону на 5-ту добу розвитку експериментального постекстракційного альвеоліту як без, так і після використання тіотриазоліну. Застосування його впродовж 5-ти днів внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг позитивно вплинуло на перебіг запального процесу при даній модельованій патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: постекстракційний альвеоліт, антиоксидантний захист, вільнорадикальні процеси, тіотриазолін.

ВСТУП. Тіотриазолін належить до кардіо- та гепатопротекторів, проявляє антиоксидантну, антиішемічну, мембраностабілізуючу й імуномодельюючу дії [3, 5, 7, 9, 14, 17, 20]. Він має великий відновний потенціал, протівірусні, протизапальні та анаболітичні властивості [4–6, 9, 17]. Тіотриазолін є класичним антиоксидантом, який ефективно впливає на енергетичний обмін у міокарді, знижує його потребу в кисні, стабілізує цитоплазматичну мембрану, викликає антиаритмічні й анаболітичні ефекти. Він також здатний ефективно коригувати порушення у циклі Кребса, які виникають при тканинній гіпоксії. Встановлено, що тіотриазолін має імунокоригувальний ефект, який полягає у тому, що за умов його застосування знижується вміст В-лімфоцитів, різних розмірів ЦІК та підвищується рівень Т-лімфоцитів у крові [10, 11]. Антиоксидантний вплив тіотриазоліну пояснюють тим, що препарат знижує ступінь окиснювальної модифікації окремих білкових структур (антиоксидантних ферментів, рецепторів, ферментів енергетичних реакцій), сприяє підсиленню синтезу факторів, які підвищують стійкість клітин до екстремальних впливів (антиоксидантні ферменти, фактори транскрипції, білки транспортної системи) [9, 13, 17, 18].

© А. Є. Демкович, 2014.

Метою даного дослідження було вивчити вплив тіотриазоліну на показники пероксидації (дієнових кон'югатів, трієнових кон'югатів, окиснювальної модифікації білків, ТБК-активних продуктів, NO₂-аніона), активність ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази) та відновленого глутатіону при експериментальному постекстракційному альвеоліті.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проводили на білих безпородних клінічно здорових щурах масою 150–200 г в умовах віварію. Тварини перебували на стандартному раціоні, збалансованому за основними елементами харчування. Дослідження проводили з дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Щурів поділили на три групи: 1-ша – інтактні тварини (n=10); 2-га – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом (ЕПА) на 5-ту добу дослідження (n=6); 3-тя – тварини з ЕПА, які отримували тіотриазолін (n=6). Експериментальний постекстракційний альвеоліт у піддослідних тварин викликали шляхом ін'єкції в лунці суміші мікроорганізмів,

розведеної протеїном [16]. На 5-ту добу в піддослідних тварин відзначали зміни м'яких тканин нижньої щелепи в ділянці екстракції, які супроводжувались набряком та гіперемією слизової оболонки, їх умиртвляли шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. У щурів 3-ї групи застосовували тіотриазолін шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій (100 мг/кг маси тварини) впродовж 5 діб. Для подальших досліджень відбирали сироватку крові, в якій визначали вміст ТБК-активних продуктів [1], дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів [7], відновленого глутатіону [22], окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [8], NO_2^- -аніона [21], активність супероксиддисмутази (СОД) [19] і каталази (КТ) [12]. Отримані результати статистично опрацьовували із застосуванням непараметричних методів статистики [15]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Застосування антиоксиданта тіотриазоліну впродовж 5-ти днів внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг призводило до зниження в сироватці крові вмісту ДК на 58,5 % ($p < 0,01$), ТК – на 58,8 % ($p < 0,01$) в проти групи тварин з ЕПА, які не отримували цього препарату з антиоксидантними властивостями, що свідчить про його позитивний вплив на запальний процес (табл. 1, рис. 1). Слід відмітити, що при цьому відбулось також зниження вмісту в сироватці крові ТБК-активних продуктів на 33,0 % ($p < 0,01$), продуктів окиснювальної модифікації білків – на 49,4 % ($p < 0,01$) та нітроген (II) оксиду – на 38,5 % ($p < 0,01$), відповідно, порівняно з твари-



Рис. 1. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові дієнових і трієнових кон'югатів при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у % від контролю).

Примітка. Тут і на наступних рисунках: * – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ($p < 0,01$); # – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом на 5-ту добу ($p < 0,01$).

нами з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу, яким не проводили корекції (табл. 1, рис. 2).

У сироватці крові тварин з ЕПА, які отримували тіотриазолін, істотно знижувалась активність ферментів антиоксидантної системи. Ефективність впливу тіотриазоліну на перебіг запального процесу при даній модельованій патології підтверджується даними про зменшення активності супероксиддисмутази і каталази в сироватці крові (в 1,44 раза; $p < 0,01$ та 2,02 раза; $p < 0,01$ відповідно) та підвищення вмісту відновленого глутатіону (в 1,57 раза; $p < 0,01$) порівняно з тваринами з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу (табл. 2, рис. 3).

Таблиця 1 – Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові білих щурів ДК і ТК, ТБК-активних продуктів, ОМБ та NO_2^- -аніона при експериментальному постекстракційному альвеоліті ($M \pm m$)

Показник	Група тварин		
	інтактна (n=10)	ЕПА 5-та доба (n=6)	ЕПА та тіотриазолін (n=6)
ДК, ум. од./мл	2,23±0,13	9,06±0,20 $p_1 < 0,01$	3,76±0,19 $p_1 < 0,01$
ТК, ум. од./мл	2,23±0,13	9,08±0,20 $p_1 < 0,01$	3,74±0,19 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$
ТБК-активні продукти, ммоль/л	7,47±0,26	23,49±1,31 $p_1 < 0,01$	15,74±0,20 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$
Окиснювальна модифікація білків, моль/л	2,82±0,17	9,01±0,25 $p_1 < 0,01$	4,56±0,35 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$
NO_2^- -аніон, ммоль/л	0,36±0,03	0,91±0,02 $p_1 < 0,01$	0,56±0,03 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$

Примітки. Тут і в наступній таблиці:

1. p_1 – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин.
2. p_2 – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом (5-та доба).

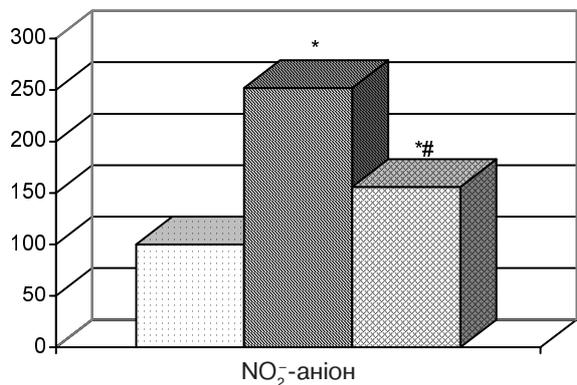
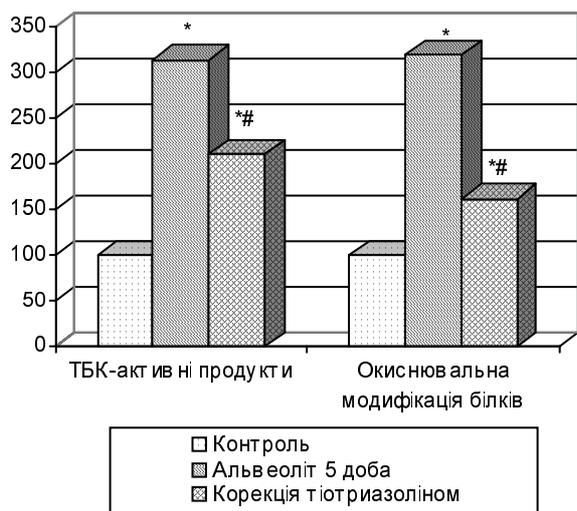


Рис. 2. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів, окиснювальної модифікації білків та нітроген (II) оксиду при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у % від контролю).

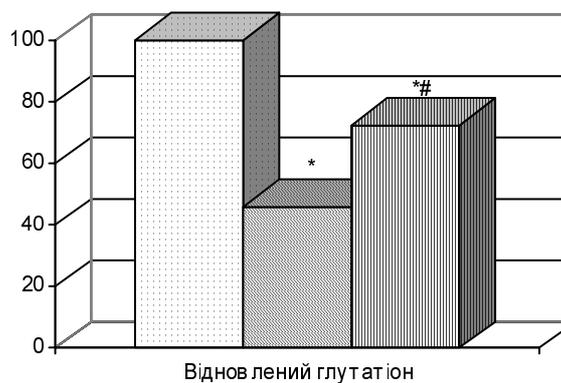
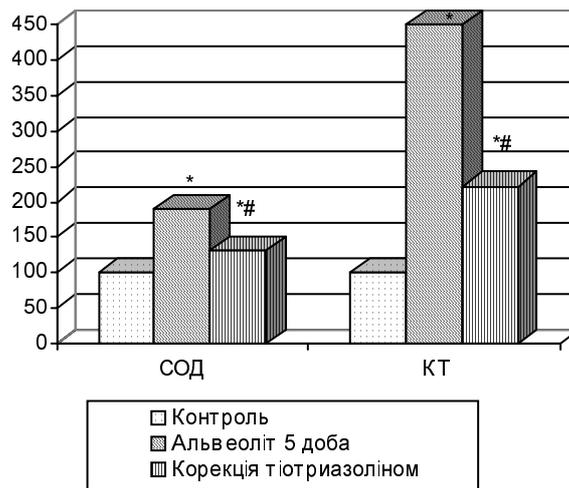


Рис. 3. Вплив тіотриазоліну на активність у сироватці крові супероксиддисмутази і каталази, відновленого глутатіону при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у % від контролю).

Таблиця 2 – Вплив тіотриазоліну на активність СОД, КТ та вміст відновленого глутатіону в сироватці крові білих щурів при експериментальному постекстракційному альвеоліті (M±m)

Показник	Група тварин		
	інтактна (n=10)	ЕПА 5-та доба (n=6)	ЕПА та тіотриазолін (n=6)
Супероксиддисмутаза, ум. од./мл	0,44±0,02	0,84±0,02 p ₁ <0,01	0,58±0,02 p ₁ <0,01, p ₂ <0,01
Каталаза, мкат/л	0,18±0,02	0,81±0,05 p ₁ <0,01	0,40±0,03 p ₁ <0,01, p ₂ <0,01
Відновлений глутатіон, ммоль/л	7,97±0,42	3,69±0,21 p ₁ <0,01	5,80±0,12 p ₁ <0,01, p ₂ <0,01

ВИСНОВКИ 1. Тіотриазолін проявляє позитивний коригувальний вплив на вміст у сироватці крові ДК і ТК, ТБК-активних продуктів, ОМБ, нітроген (II) оксиду та на активність ферментного і неферментного антиоксидантного захисту за умов експериментального постекстракційного альвеоліту.

2. Тіотриазолін ефективно стабілізує про-оксидантно-антиоксидантну систему в процесі перебігу експериментального постекстракційного альвеоліту, що проявляється зменшенням вмісту ДК і ТК, ТБК-активних продуктів, ОМБ, нітроген (II) оксиду, зниженням активності супероксиддисмутази і каталази, збільшенням вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Арчаков А. И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А. И. Арчаков, И. М. Михосоев // Биохимия. – 1998. – **54**, № 2. – С. 179–185.
3. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 12. – С. 43–46.
4. Бибик В. В. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия (обзор литературы) / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Укр. мед. альманах. – 2000. – **3**, № 4. – С. 226–229.
5. Визир В. А. Первый опыт применения комплексного антиаритмического препарата “Тиодарон” в клинической практике / В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур // Укр. тер. журн. – 2007. – № 3. – С. 60–66.
6. Виноградова В. М. Фармакология с рецептурой / В. М. Виноградова, Е. Б. Каткова, Е. А. Мухин. – 5-е изд., испр. – СПб. : Спецлит, 2009. – 894 с.
7. Геруш О. В. Фібролітична та протеолітична активність тканин після курсового застосування тиотриазоліну та деякі параметри його фармакокінетики / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, О. Р. Піняжко // Методичні рекомендації. – К., 2003. – 20 с.
8. Гріндев О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гріндев // Суч. гастроентерологія. – 2005. – № 5. – С. 80–83.
9. Дослідження антиоксидантних властивостей метаболічних засобів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Н. М. Юрченко [та ін.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2006. – **142**, № 3. – С. 168–170.
10. Ковалишин О. А. Дія антиоксиданта тиотриазоліну на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2 (12). – С. 57–59.
11. Ковалишин О. А. Порушення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тиотриазоліном / О. А. Ковалишин, В. Й. Кресюн, М. С. Регада // Одес. мед. журн. – 2008. – № 5 (109). – С. 10–12.
12. Кресюн В. Й. Роль порушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в селезінці морських свинок у патогенезі алергічного альвеоліту та їх корекція тиотриазоліном / В. Й. Кресюн, С. Б. Добрянський, М. С. Регада // Одес. мед. журн. – 2010. – № 6 (122). – С. 37–39.
13. Мазур И. А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Медицина сегодня в Украине. – 2005. – № 15 (175). – С. 18–19.
14. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
15. Орлов А. И. Математика случая: вероятность и статистика – основные факты : учеб. пособ. – М. : МЗ-Пресс, 2004. – 100 с.
16. Пат. 85846 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання постекстракційного альвеоліту у лабораторних тварин (щурів) / Демкович А. Є.; Бондаренко Ю. І. – № u201300588; заявл. 17.01.2013; опубл. 10.12.2013, Бюл. № 23.
17. Савустьяненко А. В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А. В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 15 (252). – С. 19–21.
18. Садляк О. В. Характеристика окисного і неокисного шляху метаболізму L-аргініну в лімфоцитах білих щурів за умов хронічного гіперімунно-комплексного синдрому і стабілізуючий вплив корвітину на ці процеси // Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка : тези доп. III Міжнар. наук. конф. – Одеса, 2007. – С. 46–48.
19. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
20. Чекман И. С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова. – К., 2009. – С. 155.
21. Analysis of nitrate, nitrite and (¹⁵N) nitrate in biological fluids / C. Green, A. W. David, J. Golawski [et al.] // Anal. Biochem. – 1982. – **126**, № 1. – P. 131–138.
22. Moffat J. A. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates / J. A. Moffat, P. W. Armstrong, G. S. Marks // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1982. – **60**, № 10. – P. 1261–1266.

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЭКСТРАКЦИОННОГО АЛЬВЕОЛИТА

Резюме

В статье приведены результаты биохимических исследований показателей активности свободнорадикальных (кислородных и азотных) процессов в сыворотке крови, которые оценивали по содержанию продуктов окислительной модификации белков, диеновых и триеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов, азота (II) оксида и состоянию системы антиоксидантной защиты, которую определяли по активности супероксиддисмутазы, каталазы, содержанию восстановленного глутатиона на 5-е сутки развития экспериментального постэкстракционного альвеолита как без, так и после использования тиотриазолина. Применение его в течение 5-ти дней внутримышечно в дозе 100 мг/кг положительно повлияло на течение воспалительного процесса при данной моделируемой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постэкстракционный альвеолит, антиоксидантная защита, свободнорадикальные процессы, тиотриазолин.

А. Ye. Demkovych
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

EFFECT OF THIOTRIAZOLINE ON PEROXIDE LIPIDS ACTIVITY AND ANTIOXIDANT ENZYMES IN SERUM IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL POSTEXTRACTION ALVEOLITIS

Summary

In article shows the results of biochemical studies of indicators of free radical activity (oxygen and nitrogen) processes in the serum of blood, which was evaluated by the content of the products of oxidative modified proteins, diene conjugates, triene conjugates and TBA-active products, nitrogen (II) oxide and status of antioxidant defense system, which was determined the activity of superoxide dismutase, catalase, reduced glutathione content on the 5th day of experimental postextraction alveolitis, both before and after use thiotriazoline. Apply within 5 days of intramuscular 100 mg/kg had a positive impact on the course of the inflammatory process in this simulated disease.

KEY WORDS: postextraction alveolitis, antioxidant protection, free radical processes, thiotriazoline.

Отримано 28.07.14

Адреса для листування: А. Е. Демкович, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.