

УДК: 616.248+616.33-002.44]-092: 612.015.11: 615.274

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7188314>

**ДІЯ ПРЕПАРАТУ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ПРО- ТА
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ
СВИНОК В ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА**

Колишецька М.А., Байда М.Л., Семенців Н.Г., Садляк О.В., Пасічний І.П.

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
marta.kolishetska@gmail.com*

**ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ
ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕГКИХ МОРСКИХ
СВИНОК В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА**

**Колишецкая М.А., Байда М.Л., Семенцев Н.Г., Садляк О.В.,
Пасичнюк И.П.**

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого
marta.kolishetska@gmail.com*

**THE EFFECT OF THIOTRIAZOLINE ON THE INDICATORS OF PRO-
AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN GUINEA PIG LUNGS IN THE
PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA AND
GASTRIC ULCER**

**Kolishetska M.A., Baida M.L., Sementsiv N.G., Sadlyak O.V.,
Pasichnyuk I.P.**

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
marta.kolishetska@gmail.com*

Summary/Резюме

General practitioners often observe different combinations of diseases, including cases of bronchial asthma, which developed under the conditions of peptic ulcer disease, which, of course, complicate the course of these diseases and treatment.

The aim of the study was to investigate the state of the lipoperoxidation and antioxidant protection in guinea pigs lungs in the development of experimental bronchial asthma (EBA) and experimental stomach ulcer (ESU) before and after the use of the antioxidant thiotriazoline.

Material and research methods. Experimental studies were performed on 64 guinea pigs (males) weighing 180-220 g, divided into 6 groups of 9 animals each, except the first (10 animals). Group I (control) included intact guinea pigs, group II — animals with experimental asthma and ESU (5th day), to III — guinea pigs on the 19th day of the combined model process, to IV — animals with EBA and ESU (26th day), to V — guinea-pigs on the 33rd day of EBA and ESU, VI group included animals with EBA and ESU that were treated by thiotriazoline in the rate of 100 mg / kg intramuscularly since 24rd day of the experiment for 10 days. For the purpose of detailed analysis two periods of

development of EBA and ESU were conditionally distinguished: early (5th and 19th days of experiment) and late (26th and 33rd days).

The experimental asthma model reproduced in guinea pigs by the method VI Babich (1979), gastric ulcer was simulated according to the method of VI Komarov.

Condition of free radical oxidation in the lungs was determined by the content of diene conjugates (DC) by the method of VG Gavrylov, MI Myshkorudna (1989), and malonic dialdehyde (MDA) by the method of EG Korobeynikov (1989). The degree of antioxidant system activity was estimated by the content of enzymes — superoxide dismutase (SOD) by the method of R. Fried (1975), catalase (CT) by the method of R. Holmes, C. Masters (1970), glutathione peroxidase (GPO) — by the method of OG Arkhipova (1988). Statistical processing of the obtained data was carried out according to the Student's method.

Research results and their discussion. Summarizing the results of the study, it can be argued that all periods of EBA and ESU are characterized by dysfunction of the prooxidant and antioxidant systems, which is manifested by excessive accumulation of lipoperoxidation products in the lungs (increasing levels of DC and MDA) and decreased activity of SOD, CT, GPO which indicating a violation of cellular homeostasis and the development of oxidative stress, especially on the 33rd day of the study.

The use of thiotriazoline for 10 days (from the 24th to the 33rd day) led to a significant reduction in the content of DC and MDA in the lungs, respectively, by 31.3 % ($p_1 < 0.05$) and 21.6 % ($p_1 < 0.05$) and elevation of level SOD, CT and GPO, respectively, on 29.6 % ($p_1 < 0.05$), 28.2 % ($p_1 < 0.05$) and 34.3 % ($p_1 < 0.05$) compared with the group of animals that were not exposed to this drug, indicating its antioxidant effect on these indicators in the development of experimental bronchial asthma and experimental stomach ulcer disease.

Key words: *bronchial asthma, stomach ulcer, antioxidant and prooxydant systems, thiotriazoline.*

Врачи практического здравоохранения довольно часто наблюдают разное сочетание заболеваний, в том числе случаи бронхиальной астмы, которые развились в условиях язвенной болезни желудка, которые, безусловно, осложняют течение этих недугов и лечения.

Целью данного исследования стало выяснение особенностей изменений процессов липопероксидации (ПОЛ) и антиоксидантной защиты в легких в условиях развития экспериментальной бронхиальной астмы (ЭБА) и экспериментальной язвенной болезни желудка (ЭЯБЖ) до и после применения антиоксиданта тиотриазолина.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования проводились на 64 морских свинках (самцах) массой 180 — 220 г, разделённых на 6 групп по 9 животных в каждой, кроме первой (10 животных). К I группе (контроль) относили интактные морские свинки, к II-животные с ЭБА и ЭЯБЖ (5-е сутки), в III — морские свинки на 19-е сутки нашего модельного процесса, в IV — животные с ЭБА и ЭЯБЖ (26-е сутки), в V — морских свинок на 33-е сутки ЭБА и ЭЯБЖ (до лечения) VI группа — морские свинки с ЭБА и ЭЯБЖ после лечения тиотриазолином внутримышечно в дозе 100 мг на 1 кг массы в течение 10 суток (с 24 по 33-е сутки) эксперимента. С целью детального анализа условно выделяли два периода развития

ЭБА и ЭЯБЖ: ранний (5 и 19-и сутки эксперимента) и поздний (26 и 33-е).

Экспериментальная модель БА воспроизводилась на морских свинках по методу В.И. Бабича (1979), язвенную болезнь желудка моделировали по методу В.И. Комарова. Состояние свободнорадикального окисления липидов в легких определяли по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) методом В.Г. Гаврилова, М.И. Мышкорудной (1989), и малонового диальдегида (МДА) методом Е.Н.Коробейникова (1989). Степень активности антиоксидантной системы (АОС) оценивали по содержанию ферментов супероксиддисмутазы (СОД) методом R. Fried (1975), каталазы (КТ) методом R. Holmes, C. Masters (1970) и глутатионпероксидазы (ГПО) методом Архиповой О.Г. (1988).

Результаты и их обсуждение. Подытоживая полученные результаты исследования, можно утверждать, что все периоды развития ЭБА и ЭЯБЖ характеризуются нарушением функционального состояния прооксидантной и антиоксидантной систем, которое проявляется чрезмерным накоплением продуктов ПОЛ в легких (возрастает уровень ДК и МДА) и снижением активности ферментов СОД, КТ, ГПО, что свидетельствует о нарушении клеточного гомеостаза и развитии оксидативного стресса, особенно на 33-е сутки исследования.

Применение тиотриазолина в течение 10 суток (с 24-х по 33-е сутки приводило к снижению содержания ДК и МДА в легких соответственно на 31,3 % ($p1<0,05$) и 21,6 % ($p1<0,05$) и рост активности СОД на 29,6 % ($p1<0,05$), КТ на 28,2 % ($p1d<0,05$), ГПО на 34,3 % ($p1d<0,05$) по сравнению с группой животных, не подвергавшихся воздействию этого препарата, что свидетельствует о его антиоксидантном действии на указанные показатели при развитии экспериментальной бронхиальной астмы и экспериментальной язвенной болезни желудка.

Ключевые слова: бронхиальная астма, язва желудка, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, тиотриазолин.

Лікарі практичної охорони здоров'я досить часто спостерігають різне поєднання захворювань, які, безперечно, обтяжують перебіг цих недуг та лікування, у тому числі трапляються випадки бронхіальної астми, що розвинулися за умов виразкової хвороби шлунка.

Метою даного дослідження стало з'ясування особливостей змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в легенях за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми (ЕБА) та експериментальної виразкової хвороби шлунка (ЕВХШ) до та після застосування антиоксиданта тіотриазоліну.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проводились на 64 морських свинках (самцях) масою 180 — 220 г, поділених на 6 груп по 9 тварин у кожній, крім першої (10 тварин). До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II- тварини з ЕБА та ЕВХШ (5-а доба), до III — морські свинки на 19-у добу поєданого модельного процесу, до IV — тварини з ЕБА та ЕВХШ (26-а доба), до V — мурчаки на 33-ю добу ЕБА та ЕВХШ (до лікування) та VI група — морські свинки з ЕБА та ЕВХШ після лікування тіотриазоліном впродовж 10 діб (з 24-ї по 33-ю доби) експерименту. З метою детального аналізу та інтерпретації показників прооксидантної та антиоксидантної систем у різні доби експерименту виділяли умовно два періоди розвитку ЕБА та ЕВХШ: ранній (5-а та 19-а доби експерименту) і пізній (26-а та 33-я доби).

Експериментальна модель БА відтворювалась на морських свинках за методом В.І. Баби́ча (1979), виразкову хворобу шлунка моделювали за методом В. І. Комарова. Тіотриазолін вводили внутрішньом'язово дозою 100 мг на 1 кг маси щодня з 24-ї по 33-ю добу експерименту. Забір матеріалу для дослідження проводили під ефірним наркозом.

Висновки: Підсумовуючи отримані результати дослідження, можна стверджувати, що усі періоди розвитку ЕБА та ЕВХШ характеризуються порушенням функціонального стану проксидантної і антиоксидантної систем, яке проявляється надмірним накопиченням продуктів ПОЛ в легенях (зростає рівень ДК і МДА) та зниженням активності ферментів СОД, КТ, ГПО, що свідчить про порушення клітинного гомеостазу та розвиток оксидативного стресу, особливо на 33-ю добу дослідження, що посилює запальний процес і водночас ініціює каскад інших механізмів пошкодження. Застосування антиоксиданту тіотриазоліну показало його коригуючий вплив на змінені показники вільнорадикального окиснення, які зазнавали суттєвого зниження, помітну активацію антиоксидантного захисту в легенях морських свинок за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми та експериментальної виразкової хвороби шлунка.

Ключові слова: бронхіальна астма, виразка шлунка, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, тіотриазолін.

Вступ

На сьогодні алергічна патологія є досить розповсюдженою і складає велику питому вагу в клініці алергічних хвороб, серед яких чільне місце займає бронхіальна астма [10]. Попри те, що в останні десятиліття проблема лікування цього захворювання неодноразово ставала предметом наукових пошуків вітчизняних та зарубіжних науковців, це питання й досі не втратило своєї наукової значимості і актуальності [10,11].

Лікарі практичної охорони здоров'я досить часто спостерігають різне поєднання захворювань, які, безперечно, обтяжують перебіг цих недуг та лікування, у тому числі трапляються випадки бронхіальної астми, що розвинулися за умов виразкової хвороби шлунка.

Сьогодні невивченим залишається питання, що стосується особливостей процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту в патогенезі коморбідних станів [9]. Зміни природного рівня вільнорадикального окиснення, як у бік гальмування, так і його активації, є для мембрани пошкод-

жувальними факторами [8]. Процеси ПОЛ з одного боку можна розглядати як неспецифічну адаптаційну реакцію організму, з іншого боку вони призводять до ушкодження клітинних мембран, інгібування активності ферментів, порушення поділу клітин тощо [2]. Зниження активності антиоксидантної системи (АОС) організму призводить до посилення активності ПОЛ, і є неспецифічним маркером патологічного стану внутрішніх органів.

При цьому в організмі накопичуються токсичні продукти перекисного окиснення ліпідів, що спричиняють розбалансування регуляції гомеостазу, відповідно серйозні метаболічні порушення, зміну імунного статусу, здійснюють токсичний вплив на тканини, сприяють посиленню лізису, окисненню сульфгідрильних груп білків і призводять до розвитку структурних змін [5,9].

З лікувальною метою ми вибрали тіотриазолін, оскільки він має імуномодельючі властивості, низьку токсичність і доступний за вартістю для пацієнта.

Метою даного дослідження стало

з'ясування особливостей змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в легенях за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми (ЕБА) та експериментальної виразкової хвороби шлунка (ЕВХШ) до та після застосування антиоксиданта тіотриазоліну.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводились на 64 морських свинках (самцях) масою 180 — 220 г, поділених на 6 груп по 9 тварин у кожній, крім першої (10 тварин). До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II тварини з ЕБА та ЕВХШ (5-а доба), до III — морські свинки на 19-у добу поєднаного модельного процесу, до IV — тварини з ЕБА та ЕВХШ (26-а доба), до V — мурчаки на 33-ю добу ЕБА та ЕВХШ (до лікування) та VI група — морські свинки з ЕБА та ЕВХШ після лікування тіотриазоліном впродовж 10 діб (з 24-ї по 33-ю доби) експерименту. З метою детального аналізу та інтерпретації показників прооксидантної та антиоксидантної систем у різні доби експерименту виділяли умовно два періоди розвитку ЕБА та ЕВХШ: ранній (5-а та 19-а доби експерименту) і пізній (26-а та 33-я доби).

Експериментальна модель БА відтворювалась на морських свинках за методом В.І. Бабича (1979), виразкову хворобу шлунка моделювали за методом В. І. Комарова. Тіотриазолін вводили внутрішньом'язово дозою 100 мг на 1 кг маси щодня з 24-ї по 33-ю добу експерименту. Забір матеріалу для дослідження проводили під ефірним наркозом.

Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у бронхах визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) за методом В.Г. Гаврилова, М.І. Мишкорудної (1989) [1], малонового діальдегіду (МДА) за методом Е.Н. Коробейникова (1989) [3]. Ступінь активності антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом фер-

ментів — супероксиддисмутази (СОД) за методом R. Fried (1975) [6], каталази (КТ) за методом R. Holmes, C. Masters (1970) [7], глутатіонпероксидази (ГПО) за методом Архиповой О.Г. (1988) [4]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стюдента.

Результати та їх обговорення

При вивченні про- та антиоксидантної систем у легенях мурчаків при ЕБА та ЕВХШ нами проводилось порівняння одержаних даних не лише з контрольною групою тварин, але й між різними дослідними групами тварин, які піддавались впливу антигенного чинника та зокрема тривалості його дії. Під час дослідження ДК було виявлено збільшення його концентрації на 21,4 % ($p < 0,05$) на 19-у і на 47,6 % ($p < 0,05$) на 26-у доби експерименту проти 5-ї доби модельного процесу ЕБА та ЕВХШ. Далі, на 33-ю добу ЕБА та ЕВХШ, встановлено ще активніше їх зростання на 96,5 % ($p < 0,05$) в порівнянні з мурчакми II групи.

Аналогічний напрямок мали зміни з боку наступного показника ліпопероксидації — малонового діальдегіда. Відмічаємо його поступове підвищення в залежності від тривалості патологічного процесу: на 19-у, 26-у і 33-ю доби МДА збільшується відповідно на 26 % ($p < 0,05$), 49,8 % ($p < 0,05$) і 64,7 % ($p < 0,05$) відносно групи мурчаків на 5-у добу експерименту. Отже, результати досліджень ПОЛ в легенях за умов ЕБА та ЕВХШ встановили його поступову активізацію в залежності від тривалості алергічного процесу, особливо найбільше виражене в мурчаків п'ятої групи (33-я доба).

Аналіз рівня ферментної ланки АОС ми вивчали за допомогою супероксиддисмутази, каталази та пероксидази. Активність СОД в досліджуваному біологічному матеріалі (легені) на 19-у

добу ЕБА та ЕВХШ показали її зменшення на 35,1 % ($p < 0,05$) при порівнянні з 5-ою добою експерименту. Регресія активності цього показника відбувається і надалі відповідно на 52,2 % ($p < 0,05$) і 61 % ($p < 0,05$) на 26-у і 33-ю доби експерименту напроти мурчаків II групи. Подібна тенденція спостерігалась і з боку наступного фермента АОС — каталази. Відмічаємо поступове зниження даного показника в залежності від тривалості патологічного процесу: на 19-у, 26-у і 33-ю доби КТ відповідно на 26,1 % ($p < 0,05$), 45,2 % ($p < 0,05$) і 73,4 % ($p < 0,05$) відносно групи мурчаків на 5-у добу експерименту.

Відносно ще одного показника антиоксидантної системи, нами виявлено суттєве зменшення ГПО в легенях по мірі розвитку ЕБА та ЕВХШ. Зменшення даного фермента спостерігалось на 19-у добу на 43,8 % ($p < 0,05$), на 26-у добу на 49,1 % ($p < 0,05$) і на 33-ю добу на 63,7 % ($p < 0,05$) напроти п'ятої групи мурчаків.

Застосування тіотриазоліну впродовж 10 діб (з 24-ї по 33-ю доби), який має антиоксидантну, імуномодулюючу, мембраностабілізуючу дії, призводило до зниження вмісту ДК та МДА у легенях відповідно на 31,3 % ($p_1 < 0,05$) та 21,6 % ($p_1 < 0,05$) та зростання активності СОД на 29,6 % ($p_1 < 0,05$), КТ на 28,2 % ($p_1 < 0,05$), ГПО на 34,3 % ($p_1 < 0,05$) при ЕБА та ЕВХШ в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про його антиоксидантну дію на зазначені показники (рис. 1).

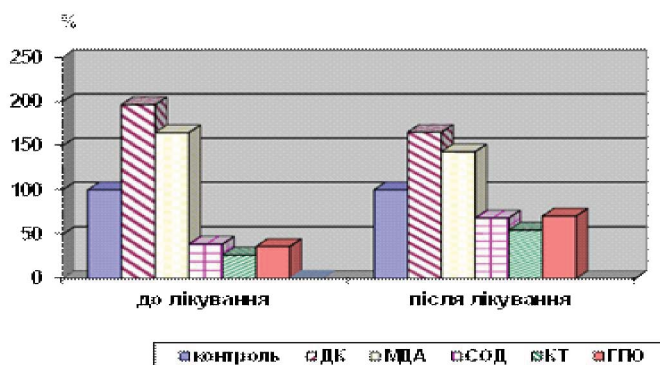


Рис. 1. Вплив тіотриазоліну на рівень ПОЛ-АОС у легенях морських свинок у динаміці формування ЕБА та ЕВХШ

Висновки

Підсумовуючи отримані результати дослідження, можна стверджувати, що усі періоди розвитку ЕБА та ЕВХШ характеризуються порушенням функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, яке проявляється надмірним накопиченням продуктів ПОЛ в легенях (зростає рівень ДК і МДА) та зниженням активності ферментів СОД, КТ, ГПО, що свідчить про порушення клітинного гомеостазу та розвиток оксидативного стресу, особливо на 33-ю добу дослідження, що посилює запальний процес і водночас ініціює каскад інших механізмів пошкодження.

Застосування антиоксиданту тіотриазоліну показало його коригуючий вплив на змінені показники вільнорадикального окиснення, які зазнавали суттєвого зниження, помітну активацію антиоксидантного захисту в легенях морських свинок за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми та експериментальної виразкової хвороби шлунка.

Література

1. 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.
2. Гільмутдінова М. Ш. Рівень первинних про-

- дуктів пер оксидного окиснення ліпідів за умов різноманітної функціональної активності скелетних м'язів в комбінації зі змінами фотоперіоду / М. Ш. Гільмутдінова, В. С. Черно, В. В. Кошарний // Світ медицини та біології. 2018. № 3 (65) 215 -218. ISSN 2079-8334.
3. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.
 4. Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. — М.: Медицина, 1988. — С. 153.
 5. Тяжка О. В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку / О. В. Тяжка, Я. М. Загородня // Перинатология и педиатрия. — 2016. — № 2. — С. 101-105.
 6. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilli / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, № 5. — P. 657–660.
 7. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, № 1. — P. 45–48.
 8. Nimse S. B., Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // Rsc Advances. — 2015. — T. 5. — No. 35. — p. 27986-28006.
 9. Pisoschi A M., Pop A The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // European journal of medicinal chemistry. — 2015. — T. 97. — p. 55–74.
 - 171.
 2. HilNmutdinova VSh, Chernov VS, Kosharnyy VV RivenN pervynnykh produktiv per oksydnoho okysnennya lipidiv za umov riznomanitnoyi funktsionalNnoyi aktyvnosti skeletnykh myaziv v kombinatsiyi zi zminamy fotoperiodu. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2018. № 3 (65) 215 -218.
 3. Korobeynikova E.N. Modifikation of determination of LP products in reaction with thiobarbituric acid. Laboratornoe delo 1989; 7: 8-10.
 4. Arkhipova O.H. Opredelenie aktivnosti peroksidazy v krvi. Metody issledovaniya v profpatologii. Moscow, Meditsina, 1988. p. 153.
 5. Tjashka O.V., Zagorodnja J.M. State of lipid peroxidation and antioxidant system in children of all ages. Perynatologia and pediatria. 2016.2. 101-105.
 6. Fried R. Enzymatic and nonenzymatic assay of superoxide ifilli. Biochemie 1975; 57 (5): 657-660.
 7. Holmes R., Masters With. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett 1970; 11 (1): 45-48.
 8. Nimse S. B., Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // Rsc Advances. — 2015. — T. 5. — No. 35. — p. 27986-28006.
 9. Pisoschi A M., Pop A The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // European journal of medicinal chemistry. — 2015. — T. 97. — p. 55–74.

References

1. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa. Kiev, Zdorovye, 1989. 170-

*Впервые поступила в редакцию 12.06.2022 г.
 Рекомендована к печати на заседании
 редакционной коллегии после рецензирования*