



## Значення порушень прооксидантно-антиоксидантних процесів у патогенезі розвитку експериментальної пневмонії та адреналінового пошкодження міокарда

М. С. РЕГЕДА, Н. В. ШКЛЯРСЬКИЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького ВПНЗ  
«Львівський медичний університет» м. Львів, Україна

E-mail: lvivmedinst@gmail.com

**Резюме.** На сьогодні пневмонія належить до найбільш розповсюджених захворювань органів дихання, що становить 35–45 %. Не менш поширеним є ішемічна хвороба серця (ІХС) серед патологій серцево-судинної системи. У медичному світі гостро стоїть проблема коморбідної патології, яка може знижувати адаптаційні можливості, зменшувати ефективність лікування і посилювати розвиток різних ускладнень.

У даний час до кінця не вивчений патогенез розвитку пневмонії та ІХС.

**Мета дослідження:** з'ясувати особливості змін і роль процесів ліпопероксидації і стану антиоксидантної системи в патогенезі розвитку експериментальної пневмонії, поєднаної з адреналіновим пошкодженням міокарда.

**Матеріали та методи дослідження.** Були проведені дослідження на 82 морських свинках (самцях), які розподіляли на три групи: перша група – інтактні тварини – контроль (10); друга (дослідна) група – тварини з експериментальною пневмонією (ЕП) – відповідно на 1-шу, 3-тю, 6-ту і 14-ту доби експерименту (36); третя (дослідна) група – тварини з поєднаною патологією (ЕП і АПМ) – відповідно на 1-шу, 3-тю, 6-ту і 14-ту доби експерименту (36). Фіксовані доби (1-ша, 3-тя, 6-та і 14-та доби) брали до уваги, тому що вони відповідають класичним стадіям гострої запальної відповіді (інкубації, розвиток хвороби, розпал хвороби, реконвалесценції) та перебігу АПМ.

ЕП відтворювали за методом Н. В. Шляпнікова, Т. Л. Солодова через інтраназальне зараження тварин *Staphylococcus aureus*. АПМ моделювали одноразовим внутрішньом'язевим введенням 0,18 % розчину адреналіну гідротартрат («Дарниця», Україна), у дозі 0,5 мг/кг.

Процеси ПОЛ характеризували за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), а активність АОС – за активністю каталази (КТ) і супероксиддисмутази (СОД).

Декапітацію тварин проводили під впливом хлороформного наркозу.

Визначення ДК у тканинах нирок проводили за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної, вміст МДА – за методом Е. Н. Коробейнікова, активність СОД – за методом R. Fried, активність КТ – за методом В. Holmes, C. Masters.

Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

**Результати та обговорення.** ЕП і АПМ (1-ша, 3-тя, 6-та, 14-та доби) супроводжується підвищенням вмісту ДК у тканинах нирок відповідно на 62,5 %, 71,5 %, 79,5 %, 82,9 % ( $p < 0,05$ ), МДА – на 55,0 %, 62,1 %, 72,7 %, 85,7 % ( $p < 0,05$ ), на тлі зниження активності СОД – відповідно на 25,2 %, 27,2 %, 30,6 %, 37,2 % ( $p < 0,05$ ), КТ – на 31,2 %, 34,7 %, 40,3 %, 45,5 % ( $p < 0,05$ ) стосовно контрольної групи тварин, що свідчило про розвиток оксидантного стресу, який посилював перебіг пневмонії та АПМ.

**Висновок:** Отримані нами результати досліджень дають змогу стверджувати, що коморбідна патологія (ЕП і АПМ) зумовлює порушення балансу між прооксидантною та антиоксидантною системами в бік посилення процесів ліпопероксидації в умовах депресії антиоксидантного захисту на всіх етапах їх розвитку з перевагою на 6-ту і 14-ту доби експерименту проти інтактної групи тварин і вказує на важливу роль одного з молекулярних (ліпідних) механізмів пошкодження клітин у патогенезі формування даних моделей хвороб.

**Ключові слова:** експериментальна пневмонія, адреналінове пошкодження міокарда, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

## The significance of prooxidant-antioxidant processes disorders in the pathogenesis of the development of experimental pneumonia and adrenaline myocardial damage

M. S. REGEDA, N. V. SKLYARSKY

*Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky*

*VPNS «Lviv Medical University» Lviv, Ukraine*

*E-mail: lvivmedinst@gmail.com*

**Resume.** Today, pneumonia is one of the most common diseases of the respiratory system, accounting for 35-45%. No less common is coronary heart disease (CHD) among the pathologies of the cardiovascular system. In the medical world, the problem of comorbid pathology is acute, which can reduce adaptive capabilities, reduce the effectiveness of treatment and increase the development of various complications.

Pathogeny of development of pneumonia and CHD is in this time to the end not studied.

**Research aim:** to find out the features of changes and role of lipoperoxidation processes and state of the antioxidant system in pathogenesis of development of experimental pneumonia of connected with the adrenalin damage of myocardium.

**Materials and research methods.** There were undertaken studies on 82 guinea-pigs (males), that distributed on three groups: the first group is intact animals – control (10); the second (experience) group is animals with experimental pneumonia (EP) accordingly on 1th, 3th, 6th and 14th twenty-four hours of experiment (36); the third (experience) group is animals with the united pathology (EP and adrenaline myocardium damage – AMD) accordingly on 1th, 3th, 6th and 14th twenty-four hours of experiment (36). The fixed twenty-four (1th, 3th, 6th and 14th twenty-four hours) hours took into account, because they answer the classic stages of the abrupt used for setting fire reply (incubations, development of illness, height of illness, convalescence) and motion.

EP recreated by the method of Shlapnikov V. N., Solodova T. L. et al. by the way of intranasal infection of animals of *Staphylococcus aureus*. AMD designed by non-permanent intramuscular introduction of 0,18% solution adrenaline hydrotartrate («Darnytsia», Ukraine), in a dose 0,5 mg/kg.

Assessment of lipid peroxidation was carried out by measuring levels of diene conjugates (DC) and malonyldialdehyde (MDA), and activity of antioxidant system was evaluated by catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD).

Euthanasia by decapitation of laboratory animals was conducted under act of chloroform anaesthesia.

Determinations of DC in fabrics of kidney was carried by Gavrilov's method, content of MDA – by the method of Y. N. Korobeynikov, activity SOD – by the method of R. Fried, CAT – by the method of B. Holmes and C. Masters.

The statistical working of the obtained data was carried out by Student's t-test.

**Results and discussions.** EP and AMD (1th, 3th, 6th, 14th twenty-four hours) is accompanied by the increase of content of DC in fabrics of kidneys accordingly on 62,5 %, 71,5 %, 79,5 %, 82,9 % ( $p < 0,05$ ), MDA – on 55,0 %, 62,1 %, 72,7 %, 85,7 % ( $p < 0,05$ ) on a background the decline of activity of SOD accordingly on 25,2 %, 27,2 %, 30,6 %, 37,2 % ( $p < 0,05$ ), CAT – on 31,2 %, 34,7 %, 40,3 %, 45,5 % ( $p < 0,05$ ) in relation to the control group of animals, that testified to development of oxidative stress, that strengthened motion of pneumonia and AMD.

**Conclusion:** the results of researches are got by us allow to assert that comorbidity (EP and AMD) predetermines violation of balance between pro-oxidant and by an antioxidant the systems, strengthening of lipoperoxidation processes in the conditions of depression of the antioxidant securing for all stages of their development with advantage on 6th and 14th twenty-four hours of experiment against the intact group of animals and specifies on the important role of one of molecular (lipid) mechanisms of damage of cages in pathogenesis of formation of these models of illnesses.

**Key words:** experimental pneumonia, adrenaline myocardium damage, lipid peroxidation, antioxidant.

Пневмонія займає особливе місце серед бронхолегеневої патології, оскільки вона належить до найрозповсюдженіших хвороб і становить 35–45 %, а летальність – 50–70 % за умов формування внутрішньохпнотальної пневмонії. Ця патологія зумовлює різноманітні ускладнення (плеврит, дихальну недостатність, пневмосклероз, легеневе серце тощо) та періоди непрацездатності і на сьогодні має соціально-економічне значення [6, 7, 11, 14, 15].

У даний час захворювання серцево-судинної системи (ССС), серед яких найбільшу питому вагу займає ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема стенокардія та інфаркт міокарда, найчастішими причинами яких є атеросклероз коронарних судин, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинаміка, стреси, метаболічні порушення, продовжують займати перші позиції у структурі смертності та захворюваності населення не лише України, а й більшості країн світу [8, 9].

Інфаркт міокарда (ІМ) – найпоширеніша хвороба, на яку страждає значна частина населення і яка є здебільшого причиною смерті в світі. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні цієї хвороби, розробку багатьох фармакологічних препаратів і втілення сучасних засобів терапії, серцева патологія залишається серйозною проблемою людства [8, 9].

Кількість людей із серцево-судинними захворюваннями становить близько 25 мільйонів, а щорічно помирають від ІХС понад 7,4 мільйонів осіб, що становить 13,2 % від усіх смертей [8, 9].

Як вказує низка науковців, що в медичному світі гостро стоїть проблема коморбідної патології, яка може змінювати фізіологічні процеси в організмі, знижувати його адаптаційні можливості, ефективність лікування, посилювати розвиток різних ускладнень і перебіг хвороб та погіршувати їх прогноз [2, 7, 11].

За останні десятиліття поряд з відомими концепціями патогенезу запальних захворювань легень та ішемічної хвороби серця велику увагу

приділяють активізації процесів ліпопероксидації, що спричиняє деструкцію клітинних мембран. Водночас неконтрольовані реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) пригнічують захисні механізми організму. Це зі свого боку сприяє активізації мікроорганізмів, що викликають посилення запалення та ішемії, гіпоксії міокарда [2, 3, 6, 7].

Продукти ПОЛ здатні викликати безпосереднє пошкодження легеневої тканини, позаяк легені є найбільшою біологічною мембраною організму, поверхня якої постійно контактує з активними ініціаторами ПОЛ [7].

Відомо, що перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із важливих механізмів, що відповідають за стабільність і проникність мембран [2]. Антиоксидантна система (АОС) спрямована на регуляцію інтенсивності процесів ПОЛ та захист від руйнівної дії продуктів ліпопероксидації. Системи ПОЛ і АОС добре збалансовані і функціонують за принципом зворотного зв'язку: підвищення рівня антиоксидантів призводить до гальмування вільнорадикального окиснення, що змінює властивості самих ліпідів: у них з'являються легкоокислювані фракції, які прискорюють процеси ПОЛ [2, 3, 6, 8]. Відомо, що стабільність процесів ПОЛ і АОС сприяє нормальному функціонуванню клітин та організму загалом [3, 6, 7]. Вивчення механізмів вільнорадикального окиснення є актуальною медико-біологічною проблемою, оскільки порушення балансу окисного метаболізму є важливим патогенетичним етапом у розвитку багатьох захворювань, зокрема пневмонії та ішемічної хвороби серця [2, 3, 14, 15].

Активізація продуктів ПОЛ призводить до процесів, небезпечних для життєдіяльності клітин, ускладнюючи тим самим прояв цих захворювань.

На сьогодні етіологічні чинники формування як пневмонії, так і ІХС відомі, проте патогенез їх розвитку до кінця не з'ясований, особливо щодо участі та ролі одного з молекулярних (ліпідних) механізмів поєднаної патології – експериментальної пневмонії (ЕП) та адреналінового пошкодження міокарда (АПМ). Тому метою дослідження було з'ясувати особливості змін і роль процесів ліпопероксидації та стану антиоксидантної системи в патогенезі розвитку експериментальної пневмонії, поєднаної з адреналіновим пошкодженням міокарда.

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження здійснювалися на 82 морських свинках (самцях) масою тіла 0,18–0,22 кг, що утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і служать класичним об'єктом для моделювання запальних та алергічних процесів, АПМ. Морські свинки розподілялися на три групи: перша група – інтактні тварини – контроль (10); друга (дослідна) група – тварини з експериментальною пневмонією (ЕП) відповідно на 1-шу, 3-тю, 6-ту і 14-ту доби експерименту (36); третя (дослідна) група – тварини з поєднаною патологією (ЕП і АПМ) відповідно на 1-шу, 3-тю, 6-ту і 14-ту доби експерименту (36). Фіксовані доби (1-ша, 3-тя, 6-та і 14-та доби) брали до уваги, тому що вони відповідають класичним стадіям гострої запальної відповіді (інкубації, розвиток хвороби, розпал хвороби, реконвалесценції) та перебігу АПМ.

ЕП відтворювали за методом Н. В. Шляпнікова, Т. Л. Солодова через інтраназальне зараження тварин *Staphylococcus aureus* [10]. АПМ моделювали одноразовим внутрішньом'язевим введенням 0,18 % розчину адреналіну гідротартрат («Дарниця», Україна), у дозі 0,5 мг/кг [5].

Процеси ПОЛ характеризували за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), а активність АОС – за активністю КТ і СОД.

Декапітацію тварин проводили під впливом хлороформного наркозу.

Визначення ДК у тканинах нирок проводили за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної [1], вміст МДА – за методом Е. Н. Коробейнікова [4], активність СОД – за методом R. Fried [12], активність КТ – за методом В. Holmes, С. Masters [13].

Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати біохімічних досліджень показали, що в динаміці розвитку ЕП (3-тя, 6-та, 14-та доби) відбувалося поступове зростання вмісту ДК у тканинах нирок відповідно на 44,3 % ( $p < 0,05$ ), 61,3 % ( $p < 0,05$ ), 64,7 % ( $p < 0,05$ ) та МДА відповідно на 11,8 % ( $p < 0,05$ ), 66,2 % ( $p < 0,05$ ), 69,8 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 1) проти контрольної групи тварин, що свідчило про активізацію процесів ліпопероксидації, які поетапно підвищувались залежно від термінів спостереження і досягнули найвищих величин на 14-ту добу експерименту. Виняток становила перша дослідна група тварин з ЕП на 1-шу добу експерименту, в якій ці показники були на рівні контролю. Надмірне утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів зумовлювало суттєві порушення ферментативної ланки антиоксидантної системи (АОС). На початку розвитку ЕП (1-ша доба) активність СОД і КТ у тканинах нирок не змінювалась. Дані ензими знаходилися на рівні інтактної групи тварин. Згодом на 3-тю добу ЕП спостерігалось підвищення активності СОД і КТ відповідно на 26,5 % ( $p < 0,05$ ) і 23,6 % ( $p < 0,05$ ) стосовно першої групи тварин (рис. 1).

Пізніше на 6-ту і 14-ту доби запального процесу в легенях спостерігалось помітне виснаження антиоксидантного захисту, а саме – активність СОД і КТ була зниженою відповідно на 16,8 % ( $p < 0,05$ ) і 15,7 % ( $p < 0,05$ ) та на 21,6 % ( $p < 0,05$ ) і 26,6 % ( $p < 0,05$ ) проти контролю (рис. 1).

Одержані нами результати дослідження свідчать, що в період розвитку запального процесу (3-тя доба) відбувалося нагромадження як первинних, так і кінцевих продуктів ліпопероксидації з паралельним компенсаторним підвищенням активності ферментів (СОД і КТ), а на 6-ту і 14-ту доби експерименту спостерігалось подальше зростання процесів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності зазначених ензимів з розвитком оксидантного стресу і його патогенним впливом на посилення запального процесу в легенях.

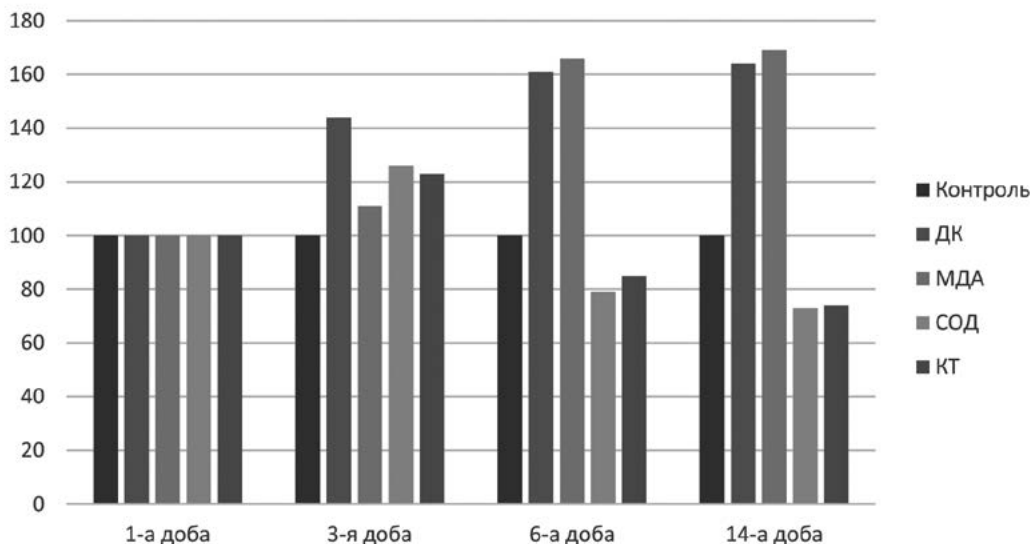


Рис. 1. Стан прооксидантної та антиоксидантної систем у тканинах нирок тварин у динаміці формування ЕП (у % від контролю)

ЕП асоційований з адреналіновим пошкодженням міокарда (АПМ) викликав більш помітні зміни процесів ПОЛ і АОС у нирках, ніж за умов ізолюваного перебігу ЕП проти контролю.

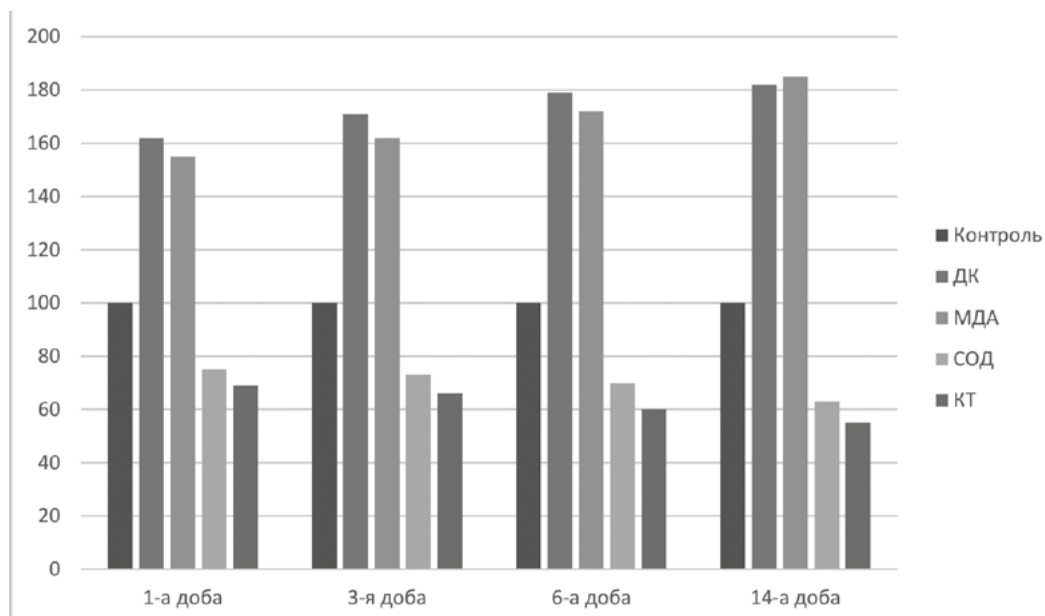


Рис. 2. Стан прооксидантної та антиоксидантної систем у тканинах нирок тварин у динаміці формування ЕП, асоційованого з АПМ (у % від контролю)

На початкових етапах (1-ша, 3-тя доби) формування коморбідної патології (ЕП і АПМ) відбувалося послідовне зростання рівня ДК у нирках відповідно на 62,5 % ( $p < 0,05$ ) і 71,5 % ( $p < 0,05$ ), МДА – відповідно на 55,0 % ( $p < 0,05$ ) і 62,1 % ( $p < 0,05$ ) проти контролю (рис. 2).

У більш пізні періоди (6-та і 14-та доби) розвитку ЕП і АПМ спостерігалася подальше нагромадження як первинних, так і кінцевих метаболітів ПОЛ, а саме – зростання вмісту ДК відповідно на 79,5 % ( $p < 0,05$ ) і 82,9 % ( $p < 0,05$ ) і МДА відповідно в тканинах нирок – на 72,7 % ( $p < 0,05$ ) і 85,7 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з першою групою тварин, що вказувало на перманентне надмірне підвищення активності процесів ліпопероксидації, яке спричиняло дисбаланс у системі антиоксидантного захисту (рис. 2).

Активність СОД у тканинах нирок зазнавала суттєвих депресивних змін протягом усіх етапів (1-ша, 3-тя, 6-та, 14-та доби) розвитку ЕП, асоційованого з АПМ. Вона знижувалася відповідно на 25,2 % ( $p < 0,05$ ), 27,2 % ( $p < 0,05$ ), 30,6 % ( $p < 0,05$ ), 37,2 % проти контролю. Аналогічного напрямку порушень зазнавала активність КТ, яка також поступово знижувалась у нирках відповідно на 31,2 % ( $p < 0,05$ ), 34,7 % ( $p < 0,05$ ), 40,3 % ( $p < 0,05$ ) і 45,5 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою тварин, що свідчило про розвиток оксидантного стресу, який виявляв патогенний вплив на посилення запального процесу в легенях і перебіг АПМ (рис. 2).

Отже, проведене нами комплексне біохімічне дослідження, яке стосувалося вивчення особливостей змін процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, вказало на суттєві порушення прооксидантно-антиоксидантних процесів та на участь одного з провідних молекулярних (ліпідних) механізмів пошкодження клітин у патогенезі розвитку ЕП, асоційованого з АПМ.

### Висновки.

1. Експериментальна пневмонія на певних етапах свого розвитку (3-тя, 6-та, 14-та доби) супроводжується поступовим нагромадженням продуктів ліпопероксидації (ДК, МДА) на тлі компенсаторного зростання активності СОД і КТ у тканинах нирок (3-тя доба), з наступним виснаженням активності ферментативної ланки АОС (6-та і 14-та доби) стосовно контрольної

групи тварин та формуванням оксидантного стресу, що виник у пізній період (6-та, 14-та доби) запального процесу в легенях.

2. Експериментальна пневмонія, поєднана з адреналіновим пошкодженням міокарда, викликає більш суттєві порушення процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту з перших діб експерименту (1-ша, 3-тя доби) і ранній розвиток оксидантного стресу, який проявлявся посиленням прооксидантних процесів на тлі депресії активності ферментів антиоксидантної системи в тканинах нирок проти контролю.

#### ПОСИЛАННЯ

1. Гаврилов В. Б., Мишкорудна М. І. Спектрофотометричне дослідження вмісту гідроперекисів ліпідів у плазмі крові. Лабораторна діагностика ішемічної хвороби серця. К. : Здоров'я, 1989. С. 170–171.
2. Городецький О. Т., Регада М. С. Значення процесів ліпопероксидації та активності антиоксидантної системи в міокарді за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда при експериментальному пародонтиті та корекція їх порушень корвітином // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019. № 2. С. 93–98.
3. Городецький О. Т., Регада М. С. Роль процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в міокарді в патогенезі формування адреналінового ушкодження міокарда // Медична та клінічна хімія. 2019. Т. 21. № 1. С. 38–42.
4. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. 1989. № 7. С. 8–10.
5. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. Тернопіль : Укрмедкнига. 1998. 152 с.
6. Регада М. С., Регада-Фурдичко М. М., Регада С. М. Запалення: механізми пошкодження та захисту. Монографія. Львів, 2021. С. 177.
7. Регада М. С., Регада-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О. Пневмонія. Монографія. Львів, 2021. С. 228.
8. Сатурська Г. С. Зміни показників перекисного окиснення ліпідів у тканині міокарда щурів із різною індивідуальною стійкістю до гіпоксії при розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу // Здобутки клін. та експерим. мед. 2014. № 2 (21). С. 159–163.
9. Сатурська Г. С. Особливості змін цитокінового профілю крові при застосуванні триметазидину для корекції експериментального дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу у щурів з різною стійкістю до гіпоксії // Здобутки клін. та експерим. мед. 2015. № 1 (22). С. 106–111.
10. Шляпников В. Н. Експериментальні моделі гострих пневмоній, які викликані умовно-патогенними бактеріями та їх асоціацією. Методичні вказівки. 1998. С. 30.
11. Ferents N. M. Violation of specific indicators pigment and lipid metabolism in experimental pneumonia in immobilization stress and correction of Corvitin // Journal of Education, Health and Sport. 2015. Vol. 9. P. 709–713.
12. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii // Biochemie. 1975. Vol. 57, № 5. P. 657–660.
13. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett. 1970. Vol. 11. № 1. P. 45–48.
14. Individual Risk Factors Associated With Nasopharyngeal Colonization With Streptococcus pneumonia and Haemophilus influenza: A Japanese Birth Cohort Study / Taketo Otsuka et al. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2013. Vol. 32, № 7. P. 709–714.
15. Kravets B. B. The corvitini role in the corrections disturbances of proteinase inhibitors system in blood under conditions of the development of experimental bacterial keratitis on the background of experimental bronchial asthma and pneumonia // Journal of Education Health and Sport. 2015. Vol. 5. № 10. P. 141–145.