

КОРЕКЦІЯ ЗМІН СТАНУ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ТВАРИН ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

Проведено аналіз змін показників антиоксидантної та прооксидантної систем у паратрахеальних лімфатичних вузлах тварин з експериментальним алергічним альвеолітом до і після корекції корвітином. Встановлено зростання активності прооксидантної та зниження активності антиоксидантної систем у паратрахеальних лімфатичних вузлах за умов експериментального алергічного альвеоліту і виражений коригувальний вплив корвітину на пізніх етапах розвитку даної патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальний алергічний альвеоліт, антиоксидантна система, прооксидантна система, корвітин, паратрахеальні лімфатичні вузли.

ВСТУП. Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) вперше було описано у 1932 р. J. Samrbell [13]. Це імунопатологічне захворювання, в патогенезі якого основну роль відіграють алергічні реакції III і IV типів (за класифікацією Gell і Coombs) [15]. Антигенами виступають здебільшого алергени грибкового, бактерійного походження, тваринні білки та низькомолекулярні хімічні сполуки. Імунокомплексні реакції (3-й тип) відбуваються в інтерстиції при взаємодії інгальованого антигену та Ig G з розвитком пошкодження інтерстицію і альвеол. Активовані нейтрофіли і макрофаги вивільняють прозапальні й токсичні продукти, що призводить до подальшого пошкодження, посилення гострого запального процесу та підтримання реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Формуються гранульоми та розвивається інтерстиційний фіброз. Проведене ДНК-типуння алелів HLA II класу встановило наявність генетичних маркерів щодо спадкової схильності та резистентності у розвитку ЕАА в дітей і підлітків окремих популяцій [1]. Ступінь пошкодження і незворотність змін легеневої архітекτονіки залежать від багатьох факторів: характеру експозиції антигену, природи інгальованих частинок та імунної відповіді пацієнта.

Враховуючи те, що на пізніх стадіях розвитку ЕАА виникають незворотні зміни, які призводять до інвалідизації хворих [9], дане захворювання слід вважати тяжкою патологією, а вивчення всіх ланок патогенезу цього захворювання та шляхів його корекції – актуальним.

На сьогодні ще не вивченими залишаються стан про- й антиоксидантної систем у паратрахеальних лімфатичних вузлах у пізні періоди розвитку ЕАА та шляхи корекції виявлених змін. З цією метою використовували корвітин – модульовану форму кверцетину [4]. Кверцетин – представник флавонів класу флавоноїдів, який володіє високими антиоксидантними, антирадикальними, металохелатуючими, антигіпоксантичними, антиапоптичними, імуномодуючими, мембраностабілізуючими та капіляроукріплювальними властивостями, має протизапальні, гіполіпідемічні властивості, пригнічує каталітичні властивості тромбіну, проявляє антигістамінну активність [3, 11, 14, 16]. Корвітин є одним з найбільш безпечних та ефективних фармакотерапевтичних засобів у лікуванні багатьох захворювань, що дозволило використати його для корекції ЕАА.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на мурчаках-самцях (n=36) масою 480–500 г, які перебували на стандартному раціоні віварію. Експериментальні дослідження на тваринах виконували з дотриманням ухвали Першого національного конгресу з біоетики про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Київ, 2001), та за погодження комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Мурчаків поділили на три групи (n=12): 1-ша –

© Т. М. Матолінець, О. М. Матолінець, 2013.

контрольні тварини; 2-га – тварини з ЕАА на 94-ту добу експерименту; 3-тя – тварини з ЕАА на 94-ту добу експерименту, яким протягом 10 днів вводили внутрішньочеревно препарат “Корвітин” (Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод) у дозі 40 мг/кг. Відтворювали модель ЕАА за методикою О. О. Орехова та Ю. А. Кірілова [12]. Викликали ЕАА шляхом введення 0,2 мл повного ад’юванту Фрейнда в задню лапку мурчака з метою нагромадження антигену в легеневій тканині. Через 2 тижні після імунізації 6 разів з інтервалом 10 діб внутрішньовенно вводили 0,2 мл 1 % суспензії вакцини БЦЖ (бацила Кальметта-Герена). Для біохімічних досліджень брали тканину паратрахеальних лімфатичних вузлів (ПЛВ), з яких готували гомогенат на мікропідробнювачі тканин РТ-2. Визначення процесів активності вільнорадикального окиснення та функціональний стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом у гомогенаті ПЛВ малонового діальдегіду (МДА) [8], вмістом дієнових кон’югатів (ДК) [5], активністю каталази (КТ) [18], пероксидази (ПО) [2], супероксиддисмутази (СОД) [17], рівнем церулоплазміну (ЦП) [7], активністю глутатіонредуктази (ГР) [10]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми “Statgraphics” із використанням t-критерію Стьюдента. Зміни вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів при ЕАА характеризувався збільшенням МДА і ДК у тканинах ПЛВ порівняно з контрольними тваринами. Так, на 94-ту добу експерименту

вміст МДА зростав в 1,85 раза в ПЛВ (рис.) порівняно з контролем ($p < 0,05$). Достовірно збільшеним був і рівень ДК – у 2,24 раза порівняно з 1-ю групою тварин. Також спостерігали вірогідне зменшення активності антиоксидантних ферментів у мурчаків з ЕАА. Так, активність СОД становила відносно контролю 41,0 %, активність КТ – 52,4 % та активність ПО – 50,5 % відносно контрольної групи тварин. Аналогічно зниженими були активність ГР на 94-ту добу експерименту та рівень ЦП. Активність ГР становила у ПЛВ 41,2 % від контролю ($p < 0,05$), а рівень ЦП – 41,08 % ($p < 0,05$) відносно контролю.

Таким чином, у процесі розвитку ЕАА на 94-ту добу відбувалося порушення рівноваги між про- та антиоксидантною системами, що свідчило про ймовірне виснаження ресурсів АОС та патогенетичне значення активації пероксидного окиснення ліпідів для розвитку ЕАА.

Для корекції виявленого дисбалансу про- та антиоксидантної систем було застосовано корвітин, який істотно вплинув на досліджувані показники. Після введення корвітину активність антиоксидантних ферментів зазнала підвищення порівняно з нелікованими тваринами. Так, у ПЛВ активність СОД вірогідно зростала на 70,4 %, активність КТ – на 64,6 % ($p < 0,05$), активність ПО – на 71,7 % порівняно з мурчаків 2-ї групи ($p < 0,05$). Достовірно підвищеною була активність ГР – на 193,3 % порівняно з групою нелікованих тварин. Рівень ЦП зростав на 88,9 % відносно тварин з ЕАА ($p < 0,05$). Помітно знижувався рівень ДК і МДА у ПЛВ мурчаків після введення корвітину. Так,

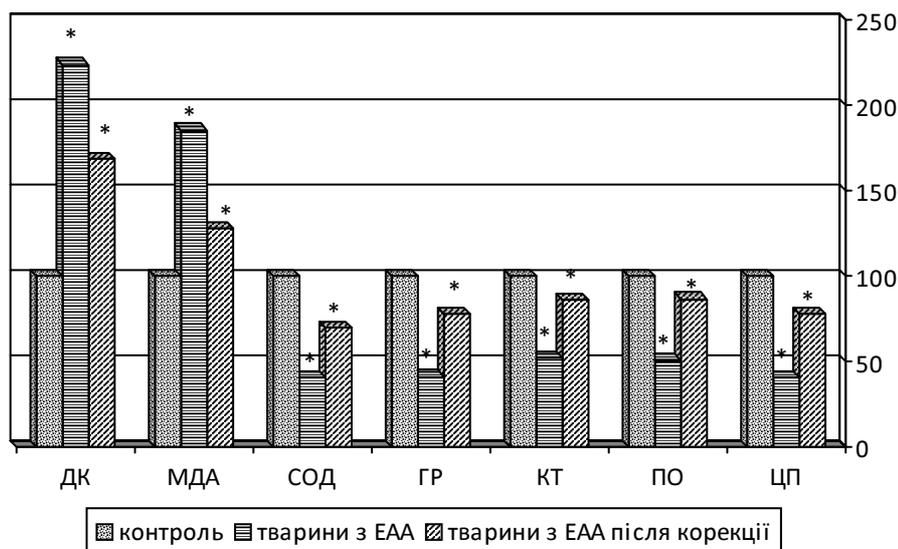


Рис. Стан про- та антиоксидантної систем у ПЛВ тварин з ЕАА та після корекції корвітином (у % від контролю) (* – ймовірна різниця порівняно з контрольною групою тварин, $p < 0,05$).

рівень ДК становив 75,3 % відносно нелікованих мурчаків ($p < 0,05$), вміст МДА складав 69,1 % відносно тварин 2-ї групи ($p < 0,05$). Такі отримані дані свідчать про те, що корвітин проявляє виражену антиоксидантну дію. Його антирадикальні властивості дозволили попередити інтенсифікацію вільнорадикальних реакцій та накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, усунули дестабілізацію ланок АОС захисту організму та розвиток розповсюдженої мембранопатії даної експериментальної моделі ЕАА.

ВИСНОВКИ. На пізніх етапах розвитку ЕАА корвітин проявляє виражену антиоксидантну дію, інгібує вільнорадикальні процеси. Усе це робить обґрунтованою і адекватною корекцію корвітином змін в імунних органах тварин у пізні періоди розвитку ЕАА. Таким чином, політропність фармакодинамічних ефектів з одночасною відсутністю побічної дії дозволяє стверджувати, що корвітин є одним з найбільш перспективних для вивчення сучасних препаратів фармакотерапії багатьох патологічних процесів, зокрема ЕАА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдуллаев Ф. М. Иммуногенетические маркеры риска развития экзогенного аллергического альвеолита у детей и подростков Азейбарджанской популяции / Ф. М. Абдуллаев, А. А. Эюбова, Л. И. Аллахвердиева // Иммунология. – 2004. – № 2. – С. 98–100.
2. Архипова О. Г. Методы исследований в профпатологии / О. Г. Архипова. – М.: Медицина, 1988. – 230 с.
3. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин) / [Максютина Н. П., Мойбенко А. А., Мохорт Н. А. и др.]; под общ. ред. А. А. Мойбенко. – К.: Наукова думка, 2012. – 274 с.
4. Вигівська О. А. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину / О. А. Вигівська, М. І. Загородний, Н. О. Горчакова // Ліки. – 2004. – № 1. – С. 8–12.
5. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мышкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
6. Добрянський С. Б. Активність супероксиддисмутазы в тимусі морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту / С. Б. Добрянський // Здобутки клініч. і експерим. мед. – 2010. – № 2. – С. 123.
7. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск, 1982. – 358 с.
8. Коробейников Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейников // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
9. Косарев В. В. Экзогенный аллергический альвеолит в терапевтической и профпатологической практике семейного врача / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2012. – № 1. – С. 56–63.
10. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. – Л.: Ленингр. ун-т, 1982. – С. 70–71.
11. Мойбенко А. А. Патогенетическое обоснование эффективности отечественного кардиопротектора Корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда / А. А. Мойбенко // Вісник фармакол. та фармац. – 2008. – № 5. – С. 38–47.
12. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Арх. патологии. – 1985. – № 10. – С. 54–61.
13. Регада М. С. Экзогенный алергічний альвеоліт / М. С. Регада. – Львів: Сполом, 2007. – 165 с.
14. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватутін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна, С. Захма // Ліки. – 2005. – № 3–4. – С. 19–27.
15. Шмелев Е. И. Экзогенные аллергические альвеолиты / Е. И. Шмелев // Пульмонолог. и алергол. – 2003. – № 4. – С. 3–9.
16. Bozzi A. Induction of apoptosis by quercetin: different response of human chronic myeloid (K562) and acute lymphoblastic (HSB-2) leukemia cells / A. Bozzi // Mol. and Cell. Biochem. – 2007. – **296**, № 1–2. – P. 137–149.
17. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxidedismutase / R. Fried // Biochemie. – 1975. – **57**, № 5. – P. 657–660.
18. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver colase / R. Holmes, C. Masters // FEBS lett. – 1970. – **11**, № 1. – P. 45–48.

КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ АЛЬВЕОЛИТОМ

Резюме

Проведен анализ изменений показателей антиоксидантной и прооксидантной систем в паратрахеальных лимфатических узлах животных с экспериментальным аллергическим альвеолитом до и после коррекции корвитином. Установлено возрастание активности прооксидантной и снижение активности антиоксидантной систем в паратрахеальных лимфатических узлах в условиях экспериментального аллергического альвеолита и выраженное корригирующее влияние корвитина на поздних этапах развития данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальный аллергический альвеолит, антиоксидантная система, прооксидантная система, корвитин, паратрахеальные лимфатические узлы.

T. M. Matolinets, O. M. Matolinets
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

CORRECTION OF THE CHANGES IN THE STATE OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS OF ANIMALS WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS

Summary

The analysis of the results showed that after correction by Corvitin it was found a gradual increase in the activity of antioxidant enzymes and decreasing the level of diene conjugates and malonic dialdehyde in the paratracheal lymphadens of guinea pigs with experimental allergic alveolitis on the 94-th day of the experiment.

KEY WORDS: experimental allergic alveolitis, antioxidant system, prooxidant system, Corvitin, paratracheal lymphadens.

Отримано 11.01.13

Адреса для листування: Т. М. Матолінець, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: moksanam@ukr.net.