

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК [616-001.17-085.33-092.9:612.015.14

Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова

Харьковский национальный медицинский университет

**ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА
МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ДОКСИЦИКЛИНА
НА СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВЫХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Изучены показатели про- и антиоксидантной системы (содержание диеновых конъюгат, ТБК-активных продуктов, активность каталазы и супероксиддисмутазы) в коже крыс в процессе заживления термического ожога. Установлено, что применение доксициклина приводит к наиболее интенсивному снижению вторичных ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов и повышению активности ферментов антиоксидантной системы по сравнению с тиотриазолином.

Ключевые слова: *ожоговая рана, перекисное окисление липидов, ферменты антиоксидантной системы, доксициклин.*

Анализ механизмов развития ожоговой болезни включает рассмотрение свободнорадикальных нарушений как одного из перво-степенных факторов патогенеза [1]. Дисбаланс про- и антиоксидантной системы – интенсивная генерация радикальных продуктов и усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводит к нарушению структуры и функции клеточных мембран, наблюдается генерализованный характер свободнорадикальной патологии [2]. В связи с этим проблема изучения механизмов коррекции свободнорадикальных процессов и активности ферментов антиоксидантной системы при ожоговой ране является актуальной [3]. Известно, что доксициклин, как ингибитор матричных металлопротеиназ, подавляет протеолиз [4], избыточный протеолиз приводит к нарушению процессов заживления ран, в том числе и ожоговых [5]. Однако состояние прооксидантной системы и активность ферментов антиоксидантной системы при лече-

нии термических ожогов доксициклином в существующей литературе не освещены. Поэтому целью исследования было изучить влияние доксициклина на процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной системы при лечении ожоговых ран в эксперименте.

Материал и методы. Исследования проведены на 96 крысах популяции WAG массой 200–250 г. Животные были разделены на четыре группы: интактные (1-я группа), с экспериментальным ожогом без лечения (2-я группа), леченные тиотриазолином (препарат сравнения) в дозе 30 мг/кг (3-я группа), лечение доксициклином в дозе 2,5 мг/кг (4-я группа). Препараты вводили внутривентрикулярно в крахмальной взвеси однократно с первого дня ожога и на протяжении 28 суток. Животных выводили из эксперимента в соответствии с правилами биоэтики на 7, 14, 21 и 28-е сутки. Состояние ПОЛ в раневом очаге оценивали по содержанию диеновых конъюгат (ДК) согласно методу И.Д. Стальной в мо-

© Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова, 2012

дификации В.И. Скорнякова с соавт. [6] и по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) по методу, описанному в работе [7]. Активность ферментов антиоксидантной системы оценивали по содержанию каталазы методом, основанным на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [8], и супероксиддисмутазы (СОД) методом окисления кверцетина в модификации В.А. Костюка с соавт. [9].

Результаты и их обсуждение. Содержание ДК в коже животных с термическим ожогом без лечения было повышенным по сравнению с нормой на протяжении всего периода эксперимента (рис. 1).

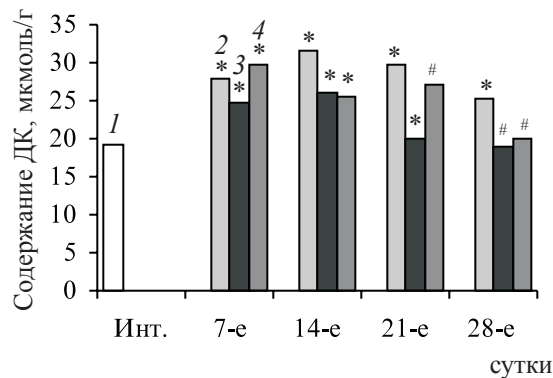


Рис. 1. Содержание ДК в коже крыс при термическом ожоге:

1 – интактные; 2 – с экспериментальным ожогом без лечения; 3 – леченные тиотриазолином; 4 – леченные доксициклином; * относительно интактной группы, # относительно группы без лечения ($p < 0,05$)

Под влиянием тиотриазолина происходило снижение концентрации первичных продуктов ПОЛ до нормы начиная с 21-х суток. При этом в сравнении с группой без лечения содержание ДК в очаге также снижалось с 21-х суток (тенденция) и было достоверно меньше на 28-е сутки.

Лечение доксициклином также приводило к уменьшению содержания продуктов ПОЛ в очаге, однако характер изменений был не столь выраженным по интенсивности и времени, как при лечении тиотриазолином. Так, снижение показателя до нормы происходило только к 28-м суткам. В это время наблюдалось снижение содержания ДК в очаге на 20 % по сравнению с группой без лечения.

Что касается содержания вторичных продуктов ПОЛ, то в динамике развития ожога повторилась направленность изменений – увеличение концентрации их в очаге на протяжении всего времени исследования (рис. 2).

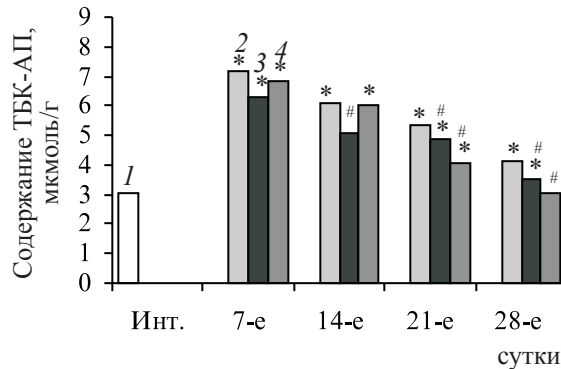


Рис. 2. Содержание ТБК-активных продуктов в коже крыс при термическом ожоге.

1–4 – те же, что и на рис. 1

Под влиянием тиотриазолина содержание ТБК-АП (как и ДК) прогрессивно снижалось до физиологических значений начиная с 21-х суток и до конца эксперимента. В эти сроки отмечалось достоверное снижение концентрации вторичных продуктов ПОЛ в сравнении с группой без лечения.

В группе крыс, получавших лечение доксициклином, содержание ТБК-АП имело направленность, аналогичную таковой при лечении тиотриазолином: снижение до нормы к 28-м суткам эксперимента. Начиная с 21-х суток отмечалось достоверное уменьшение вторичных продуктов ПОЛ по сравнению с группой без лечения.

Параллельное исследование каталазы в группе животных без лечения выявило достоверное снижение активности энзима на протяжении всего эксперимента, особенно выраженное в первые две недели наблюдения (рис. 3).

Применение тиотриазолина не приводило к восстановлению активности каталазы. Ни в одном сроке наблюдения не обнаруживалось достоверных отличий по сравнению с группой без лечения. И только под влиянием доксициклина происходило восстановление активности каталазы к 28-м суткам. На 21-е и 28-е сутки активность энзима была выше соответствующих показателей без лечения в 1,2 раза.

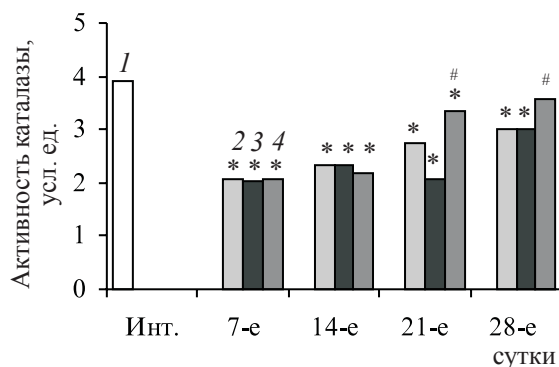


Рис. 3. Активность каталазы в коже крыс при термическом ожоге. 1–4 – те же, что и на рис. 1

Активность СОД в очаге термического ожога (как и каталазы) была сниженной на протяжении 28 суток с минимальными значениями на протяжении первых 14 суток.

Под влиянием тиотриазолина активность СОД, хотя и не достигала показателей интактных животных, но на 21-е сутки оказывалась выше, чем в группе без лечения (рис. 4).

И только в группе животных, получавших доксициклин, активность СОД достоверно восстанавливалась на 28-е сутки. На 21-е сутки активность энзима в 1,3 раза, а на 28-е сутки в 1,2 раза превышала соответствующий показатель в группе без лечения

Таким образом, синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ доксициклина в дозе 2,5 мг/кг оказывает положитель-

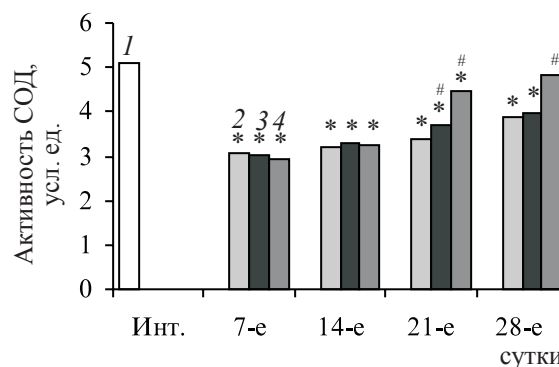


Рис. 4. Активность СОД в коже крыс при термическом ожоге. 1–4 – те же, что и на рис. 1

ное воздействие на состояние окислительных процессов в очаге термического ожога – подавляет процессы перекисидации и восстанавливает активность ключевых антиоксидантных ферментов.

Выводы

1. Применение синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина в дозе 2,5 мг/кг при термическом ожоге приводит к снижению содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в очаге, превосходя препарат сравнения тиотриазолин по влиянию на вторичные продукты ПОЛ.

2. Доксициклин наиболее активно повышает активность антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы в очаге по сравнению с препаратом тиотриазолин.

Список литературы

1. Звягинцева Т. В. Лечебно-профилактическое действие мази тиотриазолина при местных лучевых повреждениях кожи в эксперименте / Т. В. Звягинцева, С. И. Миронченко, Е. В. Желнин // Эксперим. і клін. медицина. – 2009. – № 3. – С. 54–57.
2. Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a Review / C. Fendri, A. Mechri, G. Khiari [et al.] // Encephale. – 2006. – Mar–Apr. – Vol. 32. – P. 244–252.
3. Oxidative stress and antioxidative mobilization in burn injury / A. Parihar, M. S. Parihar, S. Milner, S. Bhat // Burns. – 2008. – Vol. 34 (1). – P. 6–17.
4. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial / D. L. Brown, K. K. Desai, V. A. Vakili [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 733–738.
5. Абаев Ю. К. Биология заживления острой и хронической раны // Ю. К. Абаев // Мед. новости. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
6. Скорняков В. И. Продукты перекисного окисления липидов в спинно-мозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой / В. И. Скорняков, Л. А. Кожемякин, В. В. Смирнов // Лаб. дело. – 1988. – № 8. – С. 14–16.
7. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов // Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы); под ред. проф. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1997. – С. 48–52.

8. *Барабой В. А.* Методические особенности исследования перекисного окисления / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаух // Перекисное окисление и радиация. – К. : Наук. думка, 1991. – С. 52–75.

9. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

Т.В. Звягинцева, А.В. Александрова

ВПЛИВ СИНТЕТИЧНОГО ІНГІБІТОРА МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ДОКСИЦИКЛІНУ НА СТАН ПРОЦЕСІВ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ

Вивчено показники про- і антиоксидантної систем (вміст дієнових кон'югат, ТБК-активних продуктів, активності каталази та супероксиддисмутаз) у вогнищі в процесі загоювання термічного опіку. Встановлено, що застосування доксицикліну призводить до найбільш інтенсивного зниження вторинних ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів і підвищення активності ферментів антиоксидантної системи в порівнянні з тіотриазоліном.

Ключові слова: опікова рана, перекисне окиснення ліпідів, ферменти антиоксидантної системи, доксициклін.

T.V. Zvyagintseva, A.V. Aleksandrova

INFLUENCE OF SYNTHETIC INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES DOXYCYCLINE ON STATE OF PROCESS PRO- AND ANTIOXYDATIVE SYSTEM

Indices of pro- and antioxydative system (contents of dienic conjugates, TBA-active products, activity of catalase and superoxyddismutase) in skin during burn healing have been studied. Usage of doxycycline resulted in decrease TBA-active products of peroxydative oxydation of lipids and increase activity of antioxydative system enzymes that were more pronounced in comparison with thiotriazolin.

Key words: burn injury, peroxydative oxidation of lipids, enzymes of antioxydative system, doxycycline.

Поступила 22.03.12