

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
„ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я.
ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

ЩЕПАНСЬКИЙ ФЕДІР ЙОСИПОВИЧ

УДК: 616.24-008.7.001:616.056.3-059

**РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ У
ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ
КОРЕКЦІЯ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль-2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник: Заслужений працівник освіти України, доктор медичних наук, професор **Регада Михайло Степанович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти:

Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат державної премії України в галузі науки і техніки, доктор медичних наук, професор **Бажора Юрій Іванович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри клінічної імунології, генетики і медичної біології;

Доктор медичних наук, професор **Роговий Юрій Євгенович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 28 листопада 2008 р. о 14 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м.Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 23 жовтня 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я.Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Алергічні захворювання займають велику питому вагу в клініці внутрішніх хвороб. Вони охоплюють понад 10% населення земної кулі і мають тенденцію до неухильного росту (Акоп'ян А.З., 2000; Хаитов Р.М., 2002; Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я., 2005; Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В., 2006).

Проблема вивчення патофізіологічних механізмів розвитку алергічних захворювань і зокрема екзогенного алергічного альвеоліту, його діагностики та лікування за останні десятиліття стала особливо актуальною і набула як економічного, так і соціального значення (Хоменко А., Мюллер С., Шиллинг В., 1987; Сидоренко Е.Н., 1991; Лисицын Ю.В., 1995; Пыцкий В.И., 1999; Пухлик Б.М., 2004; Баранова А.А., Балаболкин И.И., 2006; Регада М.С., Грицко Р.Ю., 2007).

На сьогодні екзогенний алергічний альвеоліт розглядається як імунно-алергічне захворювання легень, яке характеризується дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол і проявляється у вигляді дифузно-розсіяних альвеолітів (Пухлик Б.М., 2004; Регада М.С., Кресюн В.Й., Федорів Я.М., 2004).

У практичній діяльності лікаря має місце як гіпо-, так і гіпердіагностика цього захворювання. Несвоєчасна, а тим більше неправильна, діагностика, а також неадекватне і недосконале лікування призводить до розвитку різноманітних ускладнень, періодів непрацездатності, інвалідності, економічних збитків (Дуков Л.Г., Борохов А.И., 1988; Пыцкий В.И., 1999).

Зараз уже відомі етіологічні фактори захворювання, про те механізми формування екзогенного алергічного альвеоліту до кінця нез'ясовані. Зокрема, не вивченими залишаються питання, які стосуються функціонального стану та ролі процесів прооксидантної і антиоксидантної систем в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту, тим більше в різні періоди розвитку захворювання в залежності від статі. У доступній нам літературі відсутні дослідження показників пероксидації ліпідів та активності антиоксидантної системи в крові, легеневій та печінкових тканинах при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція.

З огляду на це, проблема екзогенного алергічного альвеоліту є актуальною і потребує подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького "Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекція" (№ державної реєстрації 0106U012669). Дисертант є співвиконавцем теми. Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і АМН України „Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 58 від 26 квітня 2007 р.).

Мета дослідження: З'ясувати роль та порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної та імунної систем в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту в різні періоди його формування в залежності від статі та їх корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом (вітаміном Е ацетатом).

Завдання дослідження:

1. Вивчити стан (неспецифічних та специфічних) клітинних та гуморальних механізмів пошкодження і захисту в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту в залежності від статі.
2. Дослідити вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у крові морських свинок на 30-у, 40-у, 60-у доби експериментального алергічного альвеоліту.
3. Визначити зміну показників пероксидації ліпідів та антиоксидантних ферментів в легеневій тканині при експериментальному алергічному альвеоліті в залежності від статі тварин в різні періоди його формування.
4. З'ясувати рівень активності ферментів антиоксидантної системи та вміст показників перекисного окиснення ліпідів в печінковій тканині морських свинок в динаміці алергічного альвеоліту.
5. Встановити коригуючий вплив антиоксиданта альфа-токоферола ацетату на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної систем в крові, легеневій та печінковій тканинах при експериментальному алергічному альвеоліті.

Об'єкт дослідження: гіперімунокомплексний процес, відтворений на морських свинках із використанням моделі алергічного альвеоліту.

Предмет дослідження: показники процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантної системи, неспецифічної резистентності організму, імунологічної реактивності інтактних тварин і морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом до та після введення альфа-токоферолу ацетату.

Методи дослідження:

- імунологічні: визначення циркулюючих імунних комплексів різних розмірів, вмісту Т і В-лімфоцитів у крові;
- біохімічні: дослідження показників перекисного окиснення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та активної антиоксидантної системи за вмістом в крові, легеневій та в печінковій тканинах супероксиддисмутази і каталази;
- математичні: опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено та охарактеризовано функціональний стан прооксидантних і антиоксидантних систем в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту та доведено їх участь в механізмах його формування.

Вивчено неспецифічні і специфічні механізми пошкодження та захисту на різних рівнях організації організму при експериментальному алергічному альвеоліті, які значно розширюють та поглиблюють існуючі знання про патогенез захворювання.

Вперше показано, що за умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту найшвидше починає знижуватись активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині (на 40 добу), водночас ці показники знаходяться на рівні контрольних величин в печінці та були підвищеними у крові і на 60-у добу різко знижувались у всіх зазначених тканинах з перевагою у легенях. Вперше доведено, що експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується поступовим зростанням показників перекисного окиснення ліпідів – дієнові кон'югати, малоновий диальдегід на 30-у і 40-у доби, досягаючи найвищих величин у пізній період його розвитку (60-а доба) та помірним зниженням активності ферментів антиоксидантної системи – каталази і супероксиддисмутази починаючи з 40-ї доби (в легенях) і особливо у пізній період формування (60-а доба) алергічного альвеоліту. Ці процеси були більше виражені у самок, ніж у самців. Встановлено залучення – Т і В систем імунітету в механізмі розвитку алергічного альвеоліту.

З'ясовано, що стан неспецифічної резистентності організму та імунної системи суттєво змінюється – зростає вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду, В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів великих, середніх і малих розмірів та знижується рівень супероксиддисмутази, каталази, Т-лімфоцитів (на 40-у та особливо на 60-у доби) в легеневій, печінковій тканинах і крові при експериментальному алергічному альвеоліті.

Практичне значення отриманих результатів. Результати виконаних досліджень розширюють існуючі уявлення про патогенез експериментального алергічного альвеоліту, а також роль у цих механізмах циркулюючих імунних комплексів та продуктів пероксидації ліпідів, глибини та серйозності метаболічних змін в легенях та в печінці і вплив на ці процеси альфа-токоферолу ацетату. Виражена антиоксидантна дія альфа-токоферолу ацетату вказує на доцільність подальшого вивчення його в клінічній практиці з метою корекції цих порушень за умов алергічного альвеоліту та розробки методичних рекомендацій.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, Івано-Франківського державного медичного університету, кафедри анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, на кафедрах загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету, кафедри патологічної фізіології

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, що підтверджено актами впровадження.

Практичні та наукові результати можна використати в процесі післядипломної підготовки лікарів-пульмонологів, алергологів, терапевтів, магістрів, у практичній охороні здоров'я алергологам, терапевтам, пульмонологам, сімейним лікарям.

Особистий внесок здобувача. Автором відповідно до поставленої мети та завдань дослідження було здійснено самостійно пошук, огляд літератури за темою роботи, розроблено програму досліджень, відтворено модель алергічного альвеоліту у морських свинок, засвоєно методики дослідження.

Самостійно виконав усю експериментальну частину роботи. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. Особисто проведено статистичне опрацювання одержаних результатів, облік і аналіз первинного матеріалу. Написано самостійно розділи дисертації, сформульовано висновки.

В опублікованих зі співавторами наукових працях здобувачу належать основні ідеї, практичний матеріал та їх узагальнення. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичні дані отримані дисертантом.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на I Міжнародній науково-практичній конференції “Науковий потенціал світу – 2004” (Дніпропетровськ, 2004), на кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту (Львів, 2005), на II Міжнародній науково-практичній конференції “Сучасні наукові дослідження 2006” (Дніпропетровськ, 2006), на V міжнародній науково-практичній конференції „Наука і освіта” (Дніпропетровськ, 2007), на II міжнародній науково-практичній конференції „Ключові аспекти наукової діяльності – 2007” (Дніпропетровськ, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 13 наукових праць, з них 4 статті у провідних фахових виданнях ВАК України, 1 монографія, 4 статті у журналах та збірниках наукових праць, 4 тези доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 151 сторінці комп'ютерного тексту, містить вступ, огляд літератури, розділ з описом матеріалів і методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, висновки, список використаних джерел (всього 336 джерел, з них 94 іноземних), а також 5 додатків. Робота ілюстрована 33 таблицями, 5 рисунками. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 37 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційна робота представляє собою експериментальне дослідження, виконане на різних рівнях організації (клітинному, органному, системному, організмівому) організму.

Дослідження проведено на 208 морських свинках (80 самців і 88 самок з експериментальним алергічним альвеолітом та 40 інтактних тварин) масою 180-220г.

Досліди на тваринах виконувалися з дотриманням ухвали Першого національного конгресу з біоетики про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Київ, 2001). Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №20 від 15 травня 2006 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Усі тварини розподіляли на 5 груп:

перша – 40 інтактні морські свинки складала контроль;

друга – морські свинки (40) з експериментальним АА (30 доба від початку введення антигену), до лікування альфатокоферолом ацетатом (АТФА);

третья – морські свинки (40) з експериментальним алергічним альвеолітом (АА) (40 доба від початку введення антигену), до лікування АТФА;

четверта – морські свинки (40) з експериментальним АА (60 доба від початку введення антигену), до лікування АТФА;

п'ята – морські свинки (48) з експериментальним АА, після лікування АТФА.

Разом з тим для зручності опису і інтерпретації одержаних даних, а також в залежності від часу, який минув з моменту першого введення антигену і до здійснення лабораторних досліджень умовно виділяли два періоди розвитку алергічного альвеоліту – ранній та пізній.

Ранній період – 30-а і 40-а доби експериментального АА від початку введення антигену;

Пізній період – 60-а доба експериментального АА від початку введення антигену.

Експериментальні дослідження проводились на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького. Визначення тестів, які відображають процеси прооксидантної (ДК, МДА) та антиоксидантної систем (СОД, каталаза) в крові та в легеневій і печінковій тканинах і стан імунної системи здійснювали в інтактних морських свинок та у тварин з експериментальним алергічним алвеолітом на 30-у, 40-у і 60-у доби його розвитку, а також після проведеної антиоксидантної терапії альфа-токоферола ацетатом (вітаміна Е ацетатом) (АТФА), який застосовували впродовж 10 діб перорально в дозі 100 мг/кг маси тварини.

Експериментальну модель АА відтворювали методом j.V.Fink, V.L.Moore (1980) в модифікації О.О.Орехова, Ю.А.Кирилова (1985).

Захворювання викликали шляхом введення 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда в задню лапку морської свинки. Через 2 тижні після імунізації 6 разів з інтервалом 10 діб внутрішньотрахеально вводили 0,2 мл суспензії вбитих БЦЖ.

Для першого введення з метою нагромадження антигену в легеневій тканині використовували гомогенат БЦЖ в емульсії вазелінового масла. Як антиген в подальших дослідженнях застосовували 1% суспензію вбитих БЦЖ у фізіологічному сольовому розчині на 30-у, 40-у і 60-у доби.

Після першого введення антигену тварин декапітували під ефірним наркозом і забирали кров для досліджень. Проводили розтин за стандартною методикою А.А.Артишевського, А.С.Леонтьока (1999). Для біохімічних досліджень брали шматочки легень і печінки. З тканин легень та печінки готували наважку, гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні: маса наважки : розчин – 1:1 на мікророзмілчувачі тканин РТ-2. Активність СОД визначали методом R.Fried (1975) за здатністю ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолію супероксиданіонрадикалом. Активність каталази визначали за швидкістю руйнування перекису водню в нмоль за 1 хвилину при довжині хвилі 240 нм за методом В.Holmes, С.Masters (1970).

Вміст МДА в крові, в печінці і легенях визначали за методом Э.Н.Коробейникова (1989), ДК – методом В.Б.Гаврилова, М.И.Мишкорудної (1989).

Визначали вміст Т і В-лімфоцитів у крові методом Е.Ф.Чернушенко, Л.С.Когосова (1981), рівень ЦК у крові за методом Haskova V., Kaslik J., Math (1977) з допомогою ПЕГ і КЕМ-тесту.

Статистичне опрацювання цифрових даних проводилось з використанням загальноприйнятого методу Стюдента на ПЕВМ «Robotron» (мова Basic). Статистично достовірними вважалися результати, для яких $P \leq 0,05$.

Основні результати досліджень та їх обговорення. З метою вивчення особливостей функціонального стану прооксидантно-антиоксидантних систем у морських свинок в різні періоди розвитку експериментального АА визначали ДК, МДА, СОД і каталазу, як у крові, так в легеневій та печінковій тканинах.

У результаті проведених досліджень виявлено, що на 30-у, 40-у і 60-у доби розвитку АА у сироватці крові морських свинок поступово зростала інтенсивність утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Так, вміст дієнових кон'югатів у крові морських свинок у ранні, (30 і 40-у доби) і пізні періоди формування експериментального алергічного альвеоліту поступово підвищувався відповідно на 51,3 %, 89,1 % і 100 %, а рівень малонового диальдегіду на 95,2 %, 123,8 % і 133,3 % порівняно з інтактними тваринами, що вказує на активізацію пероксидації ліпідів ($p < 0,05$) (рис.1).

Рис.1. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в крові морських свинок в різні періоди експериментального АА (в % від контролю) ($P < 0,05$).

Результатами наших досліджень встановлено, що активність ферментів АОС змінювалась неоднонаправлено в залежності від періодів формування експериментального АА.

Активність каталази підвищувалась в крові у ранній (30 і 40-у доби) період експериментального АА відповідно на 80,6 % і 12,5 %, а активність СОД зростала лише (на 30-а доба) на 64,1% порівняно з величинами інтактних морських свинок ($p < 0,05$) (рис.1).

Розвиток алергічного альвеоліту на 40-у добу не вплинув на активність супероксиддисмутази. Ці показники залишаються на рівні контрольних величин. Поряд з цим у пізньому періоді (60-а доба) формування експериментального АА відбуваються протилежні зміни в активності ферментів АОС. Вони знижуються в крові СОД і каталаза відповідно на 21,8 % і 25,0 % порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про порушення збалансованого функціонування систем антиоксидантного захисту, яке сприяє ще більшій інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,05$).

Активність СОД і каталази на 40-у добу експерименту в крові знижуються на 37,8 % і 37,7 % порівняно з групою тварин на 30-у добу експериментального АА ($p < 0,05$).

Як видно з одержаних даних при експериментальному АА відбувається активізація процесів ліпопероксидації, що очевидно призводить до посиленого витрачання антиоксидантів на утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Особливої уваги заслуговують зміни співвідношення між активністю супероксиддисмутази і вмістом дієнових кон'югатів у крові, яке характеризує баланс між утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів і можливостями їх утилізації.

Так, на 30-у добу експерименту у морських свинок не виявлено статистично достовірних відмінностей між показниками хворих на експериментальний АА та інтактними тваринами, що свідчить про достатньо функціональну спроможність ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Пізніше на 40-у добу захворювання співвідношення активність СОД/вміст ДК в крові має протилежну тенденцію до зниження відповідно на 46,1 % і 60,9 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$). Ці результати показують, що у морських свинок менше в ранній (на 40-у добу), а більше у пізній періоді розвитку АА виснажується ферментативна активність антиоксидантної системи, яка уже не здатна повністю утилізувати продукти перекисного окиснення ліпідів, що посилено утворюються при експериментальному АА.

Таким чином, визначення ДК, МДА, СОД і каталази в крові морських свинок при експериментальному АА показало поступове зростання продуктів ПОЛ в ранні та пізні періоди розвитку захворювання та підвищення активності ферментів АОС особливо на 30-у добу експериментального алергічного альвеоліту та їх суттєве зниження у пізній період формування даного легеневого захворювання.

Привертають увагу дослідження, які присвячені вивченню вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів і активності ферментів антиоксидантної системи в крові тварин на експериментальний АА в залежності від статі.

В роботі встановлено, що при експериментальному АА підвищується інтенсивність утворення продуктів ПОЛ в крові як у самців, так і у самок з перевагою в останніх. Так, у самок, вміст ДК і МДА в крові тварин зростав на 105,2 % і 137,2 %, а у самців ці показники теж були підвищеними відповідно на 91,6 % і 123,8 % порівняно з інтактними морськими свинками ($p < 0,05$), що свідчить про інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів при експериментальному АА. Поруч з цим у крові самок і самців за умови розвитку алергічного альвеоліту виявлено протилежні зміни активності супероксиддисмутази і каталази. Ці показники знижувались незалежно від статі, проте були більше виражені у самок.

Так, біохімічні дослідження показали, що активність СОД і каталази у крові самок на експериментальний АА знижувалась на 23,7 % і 32,7 %, а у самців відповідно на 19,5 % і 15,6 % порівняно з показниками контрольних величин ($p < 0,05$).

Важливе значення для характеристики функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної систем у крові морських свинок при експериментальному АА в залежності від статі тварин мають зміни співвідношення між активністю СОД і вмістом ДК, за якими можна оцінювати баланс між утворенням продуктів ПОЛ і їх утилізацією.

Так, дане співвідношення у самців і самок при експериментальному АА знижувалось відповідно на 58,3 % і 63,2 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$). Як видно з одержаних даних, що цей індекс був більше виражений у самок ніж у самців, що свідчить про неспроможність АОС утилізувати продукти пероксидації ліпідів.

Суттєві позитивні результати одержано після застосування антиоксиданта альфа-токоферолу ацетата морським свинкам при експериментальному АА перорально в дозі 100 мг/кг маси тварини, впродовж 10 діб. Виявлено, що у тварин, які не піддавались впливу альфа-токоферолу ацетату (АТФА) спостерігалось зростання продуктів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту в крові. Так, вміст дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду в крові морських свинок з АА підвищувався на 100 % і 133,3 %, а активність СОД і каталази знижувалась на 21,8 % і 25 % порівняно з показниками інтактних тварин, що

свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів та пригнічення ферментативної активності АОС ($p < 0,05$).

Одержані результати дають підставу стверджувати, що у морських свинок з алергічним альвеолітом розвиваються порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи.

Нами, з метою визначення коригуючого впливу на вміст продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів, МДА та активності ферментів – СОД і каталази АОС, застосовувався антиоксидант альфа-токоферол ацетат.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у морських свинок з експериментальним АА після проведеної терапії антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом зниження вмісту в крові ДК і МДА відповідно на 45,9 % і 55,1 %, водночас активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази навпаки зростала на 24,0 % і 27,2 % порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу цього антиоксиданту, що свідчить про гальмівну дію його на утворення продуктів пероксидації ліпідів та стимулюючий вплив на активність ферментів антиоксидантної системи в крові ($p < 0,05$).

Таким чином, одержані результати дозволяють зробити висновок про те, що для морських свинок з АА доцільно використовувати антиоксидант альфа-токоферол ацетат, як препарат, що має коригуючий вплив на процеси пероксидації ліпідів і активність ферментів АОС та рекомендувати його для апробації та подальших досліджень у клініці при екзогенному АА.

Для більш всестороннього вивчення зрушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи при експериментальному АА мають результати дослідження, які присвячені визначенню ДК, МДА, СОД і каталази в легеневій тканині тварин та їх корекція антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом.

Нами встановлено, що у легенях морських свинок у ранні та пізні періоди розвитку експериментального АА як і в крові поступово зростають продукти перекисного окиснення ліпідів. Так, виявлено, що на 30-у добу АА в легеневій тканині підвищується вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 93,6 % і 112 %, на 40-у добу відповідно на 107,9 % і 122,3 % і на 60-у добу захворювання на 117,4 % і 130,8 % порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про посилення процесів ПОЛ в легеневій тканині ($p < 0,05$). Поруч з цим активність ферментів антиоксидантного захисту в легенях морських свинок при АА неоднаправлено змінювалась залежно від періоду його розвитку (рис. 2).

На 30-у добу експериментального АА активність каталази і супероксиддисмутази в легенях зростала на 78,8 % і 81,4 % порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про існування рівноваги між утворенням продуктів пероксидації ліпідів та їх утилізацією АОС ($p < 0,05$) (рис. 2).

Пізніше, з 40-ї доби експерименту, спостерігається поступове зниження активності каталази і СОД в легенях на 15,9 % і 9,8 %, яке надалі набуває найнижчих величин цих показників у пізньому періоді формування АА відповідно знижуються на 41,5 % і 63,1 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$).

Таким чином, одержані результати показують на те, що активність ферментів АОС швидше починає знижуватись в легенях морських свинок (уже з 40-ї доби), ніж ці показники у крові, які зазнають змін лише у пізньому періоді (на 60-у добу) експериментального АА.

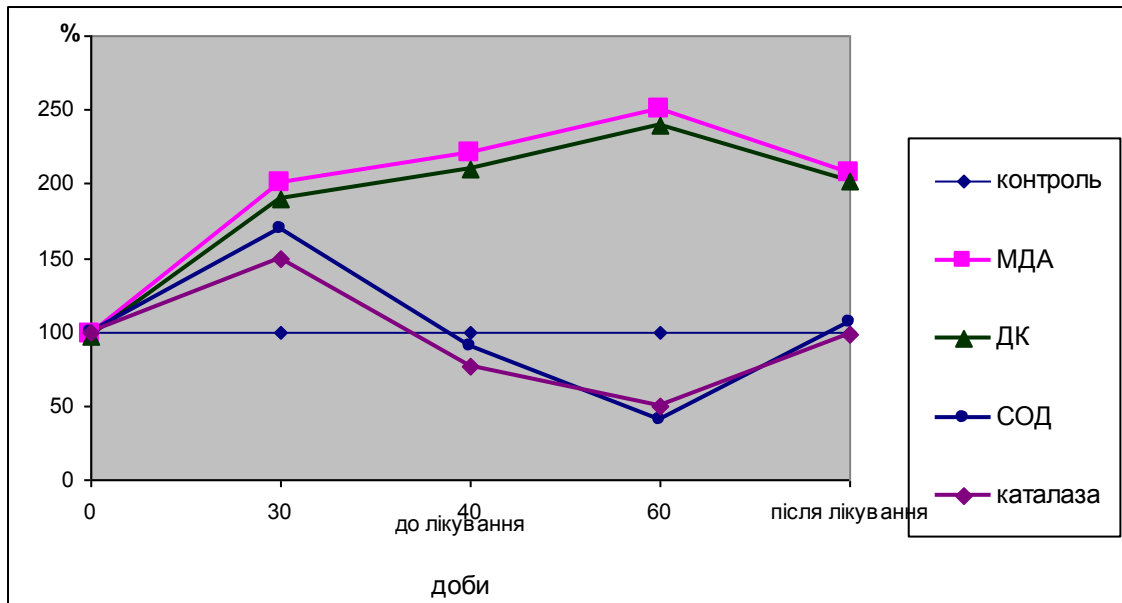


Рис.2. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку АА (в % від контролю).

Важливе значення для оцінки і характеристики зрушень функціонального стану системно-антисистемних взаємовідносин, пов'язаних з процесами пероксидації ліпідів при експериментальному АА, має співвідношення між активністю СОД та вмістом ДК в легенях.

На 30-у добу експерименту не виявлено статистично достовірних відмінностей цього співвідношення між показниками групи морських свинок з експериментальним АА та інтактних тварин, що свідчить про достатню функціональну спроможність ферментативної ланки АОС.

Пізніше на 40-у (а особливо) на 60-у доби АА встановлено зниження співвідношення активності СОД до вмісту ДК в легенях відповідно на 57,2 % і 83,4 % порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Це дозволяє стверджувати, що в пізньому періоді формування експериментального АА настає виснаження ферментативної активності антиоксидантної системи.

Таким чином, визначення продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях тварин при експериментальному АА показало, що періоди його розвитку суттєво впливають на процеси пероксидації ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи. Зокрема, ранній період (30-а доба) характеризується активізацією процесів ПОЛ та компенсаторним зростанням активності СОД і каталази, на 40-у добу супроводжується подальшим підвищенням вмісту ДК і МДА та незначним зниженням АОС і пізній період проявився найвищим ступенем пероксидації ліпідів та суттєвим зниженням активності СОД і каталази в легенях при алергічному альвеоліті.

Вивчення процесів перекисного окиснення ліпідів в легенях при АА в залежності від статі тварин показало, що у самок міститься більше ДК і МДА на 21,2 % і 5,7 %, а активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази була меншою на 4,1 % і 3,3 %, ніж у самців, що свідчить про те, що у самців є більша функціональна здатність антиоксидантної системи, ніж у самок ($p < 0,05$).

У самок з експериментальним АА спостерігалось підвищення вмісту ДК і МДА на 121,7 % і 121,6 %, а активність СОД і каталази в легенях знижувалась відповідно на 66,7 % і 45,3 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$).

У самців з експериментальним АА, також зростав вміст продуктів ПОЛ – ДК і МДА в легенях на 102 % і 128,2 %, водночас активність СОД і каталази знижувалась на 60,0 % і 36,2 % порівняно з контролем, що свідчить про активізацію процесів ПОЛ та пригнічення активності ферментів АОС ($p < 0,05$).

Експериментальними дослідженнями виявлено, що у морських свинок на АА, які не піддавались дії антиоксиданта альфа-токоферол ацетату (до лікування), спостерігається підвищення продуктів ПОЛ та зниження активності ферментів АОС в легеневої тканині в порівнянні з контрольними величинами в інтактних тварин.

Після проведеної терапії шляхом використання антиоксиданту АТФА встановлено зниження вмісту ДК і МДА на 42,3 % і 38,8 % та підвищення активності СОД і каталази в легеневої тканині відповідно на 66,1 % і 48,1 % порівняно з групою тварин, які не піддавались дії цього антиоксиданту (до лікування) при АА. Отже, одержані дані свідчать про те, що антиоксидант АТФА виявляє гальмівний вплив на синтез продуктів ПОЛ та активізує ферментативну активність АОС в легеневої тканині за умови розвитку АА.

Великий розділ роботи присвячений вивченню функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в печінковій тканині морських свинок в залежності від періодів розвитку АА та статі тварин. Результати проведених досліджень показали, що у морських свинок в ранній період (30-а доба) спостерігається зростання продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС, - зокрема вміст ДК і МДА підвищувався на 65,0 % і 45,4 %, а активність СОД і каталази на 81,2 % і 84,5

%, порівняно з контролем, що свідчить про активізацію процесів як прооксидантної так і антиоксидантної систем в печінці тварин ($P < 0,05$).

Пізніше, на 40-у добу експерименту, встановлено подальше підвищення вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 73,8 % і 52,1 %, а показники активності СОД і каталази в печінці знаходились на рівні інтактних тварин ($p < 0,05$).

Через 60 діб від початку введення антигену виявлено найвищий ступінь пероксидації ліпідів – зростає вміст ДК і МДА на 78,5 % і 97,1 % ($p < 0,05$) та зниження активності СОД і каталази відповідно на 9,5 % і 23,8 % порівняно з контролем, що показує на порушений баланс між утворенням та утилізацією продуктів ПОЛ. Встановлено, що у самок, як і у самців при експериментальному АА зростають показники ПОЛ та знижуються активність ферментів АОС в печінці. Це свідчить про те, що в незалежності від статевих особливостей організму тварин, активізуються процеси перекисного окиснення ліпідів та пригнічується активність ферментів антиоксидантної системи в печінці однаково як у самок, так і самців.

Результатами проведених досліджень встановлено, що у морських свинок при АА (до лікування) – підвищення продуктів ПОЛ та зниження активності АОС в печінковій тканині в порівнянні з величинами контролю.

Після здійснення антиоксидантної терапії з використанням АТФА морським свинкам вдалося знизити вміст ДК і МДА на 31,5 % і 25,7 % та підвищити активність СОД на 8,7 % ($p < 0,05$) в печінковій тканині порівняно з групою тварин, яким не призначали даний препарат (до лікування). Водночас слід зазначити, що антиоксидант АТФА не вплинув на активність каталази в печінці при АА. Вміст її в печінці знаходився на рівні величин морських свинок, які не піддавалися дії цього препарату. Отже, проведені експериментальні дослідження показали, що антиоксидант АТФА має коригуючу дію на вміст ДК, МДА і активність СОД в печінковій тканині при АА.

Важливу роль у вивченні патофізіологічних механізмів розвитку алергічного альвеоліту відіграє імунна система.

У роботі встановлено, що вміст Т-лімфоцитів в крові тварин поступово знижувався, а рівень В-лімфоцитів підвищувався в залежності від періодів формування експериментального АА.

Так, у морських свинок в ранній період (30-а доба) експериментального алергічного альвеоліту спостерігалось зниження вмісту Е-РОЛ на 13,2 % та зростання рівня В-лімфоцитів у крові на 25,8 % порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про пригнічення клітинного та стимуляцію гуморальної ланок імунітету при АА ($p < 0,05$).

Пізніше на 40-у добу АА рівень Т-лімфоцитів був ще нижчим, (знижувався на 16,8 %), а вміст В-лімфоцитів у крові набув вищих цифрових величин (зростав на 48,8 %) порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Надалі у пізній період (60-а доба) АА у морських свинок виявлено зниження вмісту Е-РОЛ на 28,9 %, а рівень В-лімфоцитів підвищувався на 62,3 %, що показує на порушення функціонального стану імунної системи при експериментальному алергічному альвеоліті ($p < 0,05$).

Вивчення Т і В-лімфоцитів у крові тварин з експериментальним АА в залежності від статевих особливостей організму морських свинок показало зростання у самок і самців вмісту В-лімфоцитів на 42,5 % і 47,1 % та зниження рівня Т-лімфоцитів відповідно на 20,1 % і 18,4 % порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про активізацію гуморального та пригнічення клітинного імунітету при експериментальному АА ($p < 0,05$).

З огляду на це можна стверджувати, що Т і В-система імунітету приймає активну участь в механізмах формування експериментального АА.

Важливе значення для діагностики екзогенного АА, а також для виявлення наявності одного з провідних імунокомплексного механізму пошкодження тканин при цьому захворюванні має дослідження циркулюючих імунних комплексів.

Наші експериментальні дослідження показали, що різні періоди формування експериментального АА суттєво впливають на рівень ЦІК у крові.

На 30-у добу експерименту загальна кількість ЦІК у тварин становила $445,0 \pm 22,4$ о.щ., що значно перевищує аналогічний показник у контрольній групі – $293,1 \pm 6,8$ (на 51,8 %) ($p < 0,05$). Цей тест особливо зріс насамперед за рахунок ЦІК середніх та малих розмірів (відповідно на 54,8 % і 56,2 %) і у меншій мірі були підвищені ЦІК великих розмірів (на 37,1 %) в порівнянні з контрольними величинами ($p < 0,05$).

Пізніше, на 40-у добу АА встановлено, що загальна кількість ЦІК і надалі зростала на 75,6 %, а показники ЦІК великих, середніх та малих розмірів у крові були підвищеними відповідно на 44,2 %, 84,9 % і 82,6 % до контрольних величин ($p < 0,05$).

Пізній період формування (60-а доба) алергічного альвеоліту супроводжувався подальшим зростанням загальної кількості ЦІК на 91,6 %, ЦІК великих, середніх та малих розмірів підвищувалась відповідно на 47,9 %, 103,4 % і 102,5 % в порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,001$).

Таким чином, одержані дані показали, що різні періоди розвитку (30-а, 40-а, 60-а доби) алергічного альвеоліту суттєво впливають на загальну кількість і відповідно на ЦІК великих, середніх та малих розмірів у крові – зростають ЦІК поступово, починаючи з раннього (30-а доба) і найвищих величин досягають у пізній період формування експериментального АА, що свідчить про наявність одного з провідних механізмів пошкодження тканин – III типу алергічних реакцій.

Отже, дана наукова робота є експериментальним дослідженням, виконаним на різних рівнях організації організму (клітинному, органному, системному та організмовому) показала

участь неспецифічних (загальнофізіологічних) та специфічних (імунних) клітинних і гуморальних процесів у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту на різних етапах його розвитку.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального наукового завдання, що знайшло своє відображення у встановленні особливостей ферментної антиоксидантної системи, активності процесів пероксидації ліпідів, імунологічної реактивності за умови формування експериментального алергічного альвеоліту в залежності від періодів його розвитку та статі тварин. Запропоновані нові підходи щодо корекції порушень, викликаних експериментальним алергічним альвеолітом за допомогою альфа-токоферола ацетату.

1. Ранній період (30-а доба) експериментального алергічного альвеоліту характеризувався активізацією процесів перекисного окиснення ліпідів та компенсаторним підвищенням активності ферментів антиоксидантної системи: в крові підвищувався вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 51,3 % ($P < 0,05$) і 95,2 % ($P < 0,05$) та активність каталази і супероксиддисмутази відповідно на 80,6 % ($P < 0,05$) і 64,1 % ($P < 0,05$), водночас аналогічні зміни цих показників відбувалися у легеневій та печінковій тканинах.

2. Експериментальний алергічний альвеоліт (40-а доба) супроводжувався незначним підвищенням активності каталази у крові та подальшим накопиченням продуктів пероксидації ліпідів; водночас у печінці зростанням вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 73,8 % ($P < 0,05$) і 52,1 % ($P < 0,05$) за відсутності достовірних змін показників антиоксидантного захисту.

3. За умови розвитку експериментального алергічного альвеоліту (40-а доба) спостерігалось зростання вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду на 107,9 % ($P < 0,05$) і 122,3 % ($P < 0,001$) в легеневій тканині та помірне зниження активності ферментів антиоксидантної системи ($P < 0,05$).

4. Пізній період (60-а доба) експериментального алергічного альвеоліту проявляється найвищим рівнем пероксидації ліпідів та найнижчими показниками ферментів антиоксидантного захисту з таким послідовним ступенем вираження цих змін: легені→кров→печінка ($P < 0,05$).

5. Експериментальний алергічний альвеоліт суттєво впливає на рівень пероксидації ліпідів та стан антиоксидантного захисту і залежить від ступеня ушкодження тканин і статевих особливостей організму та періодів його розвитку: найбільше посилювались процеси перекисного окиснення ліпідів у легенях, в меншій мірі у крові та ще менше у печінці, особливо на 60-у добу експерименту, водночас пригнічувалась активність ферментів антиоксидантної системи, причому ці зміни були більше виражені у самок, ніж у самців.

6. У патогенезі експериментального алергічного альвеоліту доведена участь специфічних клітинних і гуморальних імунних механізмів. Встановлено поступове зростання вмісту В-лімфоцитів і циркулюючих імунних комплексів та зниження рівня Т-лімфоцитів у крові самок і самців у залежності від періодів його розвитку: ранній період (30-а доба) характеризувався помірною стимуляцією показників гуморального та пригніченням клітинного імунітету і на 40-у добу – супроводжувався подальшим зростанням рівня циркулюючих імунних комплексів особливо середніх та малих розмірів на 84,8 % ($P<0,05$) і 82,6 % ($P<0,05$) та вмісту В-лімфоцитів на 48,8 % ($P<0,05$) і зниженням показників Т-лімфоцитів у крові та 16,8 % ($P<0,05$); пізній період проявлявся найвищим ступенем активізації гуморального та пригніченням клітинного імунітету.

7. Застосування альфа-токоферолу ацетату на тлі експериментального алергічного альвеоліту призвело до зниження вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та зростання активності супероксиддисмутази і каталази в крові, легеневій та печінковій тканині, що свідчить про коригуючий вплив цього антиоксиданта на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи ($P<0,05$).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Щепанський Ф. Й. Роль про- та антиоксидантних процесів у патогенезі алергічного альвеоліту в тканині печінки морських свинок / Ф. Й. Щепанський, М. С. Регада // Фізіологічний журнал. – 2005. – Т 51, № 6. – С. 46-48 (Здобувачем проведено моделювання експериментального АА, дослідження ДК, МДА, СОД і каталази в печінці, оцінені результати і зроблені висновки).
2. Вплив антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту / Ф. Й. Щепанський, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, М. С. Регада // Досягнення біології та медицини. – 2005. - № 2(6). – С. 56-58 (Здобувачем здійснено моделювання експериментального АА, дослідження ДК, МДА, СОД і каталази в легенях, аналіз отриманих результатів).
3. Порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи у сироватці крові самців при модельному процесі алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом / Ф. Й. Щепанський, В. Й. Кресюн, В. К. Напханюк, М. С. Регада // Одеський медичний журнал. – 2005. - № 2(88). – С. 45-47 (Здобувачем проведено моделювання експериментального АА, дослідження ДК, МДА, СОД і каталази в крові, застосування альфа-токоферолу ацетату, аналіз отриманих результатів).
4. Регада М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт: патогенез, клініка, діагностика та лікування / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський // Лікування та діагностика. – 2005. - № 2-3. – С. 47-51 (Здо-

бувачем проведено пошук і проаналізовано літературні джерела, підготовлено матеріал до друку).

5. Загальна алергологія / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський, І. В. Поляниц, О. А. Ковалишин. – Львів : В-во «Сполом», 2006. – 70 с. (Здобувачем проведено пошук і проаналізовано літературні джерела, підготовлено матеріал до друку).
6. Регада М. С. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи у крові морських свинок за фізіологічних умов / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гай дучок // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології : науково-практичний журнал. – 2004. - № 1. – С. 14-16 (Здобувачем проведено дослідження ДК, МДА, СОД і каталази в крові інтактних тварин, аналіз отриманих результатів).
7. Особливості змін функціонального стану процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у крові морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт та його корекція / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гайдучок, О. А. Ковалишин, М. М. Регада // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології : науково-практичний журнал. – 2006. - № 2. – С. 56-62 (Здобувачем здійснено моделювання експериментального АА, визначення ДК, МДА, СОД і каталази в крові, аналіз отриманих результатів).
8. Регада М. С. Активність супероксиддисмутази у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті на різних етапах його розвитку / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський // Вибрані питання пульмонології : збірник наукових праць. – Львів, 2004. – Вип. 1. – С.10-11 (Здобувачем здійснено моделювання експериментального АА, дослідження СОД в крові, аналіз отриманих результатів).
9. Регада М. С. Перекисне окиснення ліпідів в легеневій тканині самців морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту та корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом (вітаміном Е ацетатом) / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський // Вибрані питання пульмонології : збірник наукових праць. – Львів, 2005. – Вип. 2. – С. 33-36 (Здобувачем здійснено моделювання експериментального АА, дослідження ДК і МДА у крові, застосування вітаміну Е, аналіз отриманих результатів).
10. Регада М. С. Вплив альфа-токоферолу ацетату на вміст в крові дієнових кон'югат та малонового діальдегіду при модельному процесі алергічного альвеоліту / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський // Науковий потенціал світу – 2004 : I міжнародна науково-практична конференція, 1-15 листопада 2004 року : матеріали конференції. – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2004. – Т. 34. – С. 10-11 (Здобувачем здійснено моделювання експериментального АА, визначення ДК і МДА в крові, аналіз отриманих результатів).
11. Регада М. С. Ендогенна антиоксидантна ферментативна система у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та вплив на неї екзогенного антиоксиданта

- альфа-токоферола ацетату / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, О. А. Ковалишин // Сучасні наукові дослідження – 2006 : II міжнародна науково-практична конференція, 20-28 лютого 2006 року : матеріали конференції. – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2006. – Т. 13. – С. 43-44. (Здобувачем здійснено моделювання експериментального АА, дослідження СОД і каталази в крові, аналіз отриманих результатів).
12. Щепанський Ф. Й. Вміст Т-лімфоцитів у крові морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт в різні періоди формування захворювання / Ф. Й. Щепанський // Наука і освіта – 2007 : V міжнародна науково-практична конференція, 3-15 січня 2007 року : матеріали конференції. – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2007. – Т. 4. – С.62-63
13. Щепанський Ф. Й. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт / Ф. Й. Щепанський // Ключові аспекти наукової діяльності – 2007 : II міжнародна науково-практична конференція, 16-31 січня 2007 року : матеріали конференції. – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2007. – Т. 4. – С.36-37.

АНОТАЦІЯ

Щепанський Ф.Й. Роль порушень прооксидантно-антиоксидатних процесів у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2008.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей функціонального стану клітинної і гуморальної ланок імунної, а також прооксидантно-антиоксидантної систем в патогенезі алергічного альвеоліту в залежності від періодів розвитку алергічного альвеоліту і статі тварин та корекція їх порушень альфа-токоферолом ацетату. Дослідження проведено на 208 морських свинках. Встановлено, що за умови розвитку експериментального АА найшвидше починає знижуватись активність ферментів АОС в легеневій тканині (на 40-у добу), водночас ці показники знаходяться на рівні контрольних величин в печінці та були підвищеними у крові і на 60-у добу різко знижувались у всіх зазначених тканинах з перевагою в легенях. Доведено, що експериментальний АА супроводжується поступовою активізацією процесів перекисного окиснення на 30-у і 40-у доби, досягаючи найвищих величин на 60-у добу. Ці процеси були більше виражені у самок, ніж у самців. Встановлено активну участь Т і В-систем імунітету в механізмах розвитку АА. Доведено наявність імунокомплексного механізму пошкодження тканин. Показано коригуючий вплив антиоксиданта альфа-токоферола ацетату (вітаміну Е ацетату) на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи при АА в крові, легеневій та печінковій тканинах.

Ключові слова: експериментальний алергічний альвеоліт, пероксидне окиснення, антиоксидантна система, альфа-токоферол ацетат.

АННОТАЦІЯ

Щепанский Ф.Й. Роль нарушений прооксидантно-антиоксидантных процессов в патогенезе экспериментального аллергического альвеолита и их коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Государственное высшее учебное заведение " Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского" МЗ Украины, Тернополь, 2008.

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей функционального состояния клеточных и гуморальных звеньев иммунной, а также прооксидантно-антиоксидантной систем в патогенезе аллергического альвеолита в зависимости от периодов его развития и пола животных и коррекция их нарушений альфа-токоферолом ацетатом. Исследования проведено на 208 морских свинок. Установлено, что при АА прежде всего снижается активность ферментов АОС в легочной ткани (на 40 сутки), в тоже время эти показатели находятся на уровне контрольных тестов в печени и отмечалось повышение их в крови и на 60 сутки наблюдалось резкое снижение во всех обозначенных тканях с преобладанием в легких. Показано, что экспериментальный АА сопровождается постепенным возрастанием процессов пероксидного окисления липидов на 30 и 40 сутки, достигающей наибольших показателей на 60 сутки заболевания. В легочной ткани на 30-е сутки аллергического альвеолита повышается содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на 93,6 % и 112 %, на 40-е сутки соответственно на 107,9 % и 122,3 %, на 60-е сутки – на 117,4 % и 130,8 % по сравнению с интактными животными. Вместе с тем активность ферментов антиоксидантной защиты в легких морских свинок при АА неоднаправлено изменялась в зависимости от периода его развития.

На 30-е сутки экспериментального АА активность каталазы и супероксиддисмутазы в легких возросла на 78,8 % и 81,4 % по сравнению с интактными животными, что свидетельствует о равновесии между образованием продуктов перекисидации липидов и утилизацией АОС. Позже на 40-е сутки эксперимента наблюдается постепенное снижение активности каталазы и СОД в легких на 15,9 % и 19,8 %. В поздний период развития АА соответственно эти показатели снижались на 41,5 % и 63,1 % по сравнению с контролем. Эти процессы были больше выражены у самок, чем у самцов. Установлено активное участие Т и В-систем иммунитета в механизмах развития АА. Доказано наличие иммуннокомплексного механизма повреждения тканей. Показано корригирующее влияние антиоксиданта альфа-токоферола ацетата (витамина Е ацетат) на нарушенное функциональное состояние прооксидантно-антиоксидантной системы при АА в крови, легочной и

печеночной тканях. Определено, что состояние неспецифической резистентности организма и иммунной системы существенно изменяется – возрастает уровень диеновых конъюгат, малонового диальдегида, В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов больших, средних и малых размеров и снижается содержание супероксиддисмутазы, каталазы, Т-лимфоцитов на 40 сутки, а особенно на 60 сутки эксперимента в легочной, печеночной тканях и крови при экспериментальном АА. В работе показано, что активизация ПОЛ - неотъемлемая составная часть, важное звено аллергического процесса, которая отражает и характеризует его остроту, тяжесть, особенность протекания и определяет степень эффективности назначенной терапии.

Ключевые слова: экспериментальный аллергический альвеолит, пероксидное окисление, антиоксидантная система, альфа-токоферол ацетат.

ANNOTATION

Shchepanskyi F.J. Role of peroxidant – antioxidant processes disturbances – in experimental allergic alveolitis pathogenesis, and their correction. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of candidate of medical sciences, on speciality 14.03.04 – pathological physiology. Ternopil' state medical university, named after. I.Ya.Gorbachevskiyi, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil', 2008.

The dissertation work is devoted to the study of peculiarities of functional condition of cell and humoral chains of immune system/ and also of prooxidant-antioxidant system – of Allergic alveolitis pathogenesis, depending on periods of development of the disease and sex of animals, use of alpha-tokoferol acetate for complex therapy of patients with exogenic Allergic Alveolitis.

The investigation has been carried out on 208 Guinea pigs.

It was estimated that in condition of experimental Allergic Alveolitis development – the AOS ferments activity begins to decrease most rapidly in lung tissue on the 40-th day, at the same time these indexes are located at the level of control values in, liver, and the were increased in blood, and on the 60-th day of disease – they were sharply lowered in all marked tissues with prevalence – in lungs. It was proved, that the experimental Allergic Alveolitis is accompanied by gradual activation of peroxide oxidation processes on 30-40-th day, reaching the highest amount on the 60-th day of disease. These processes were more, expressed in females than in males.

The active participation of T and B-immunity systems in mechanisms of Allergic Alveolitis development – was established. The presence of immunocomplex mechanism of tissues' injury was proved.

The correcting influence of antioxidant of Alpha-tokoferol acetate /E-vitamin Acetate/ on disturbed functional condition of prooxidant-antioxidant system in Allergic Alveolitis in blood, lung tissue, and in liver tissues.

Key words: experimental allergic alveolitis, peroxide oxidation, antioxidant system, alpha-tocopherol acetate.