

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

**ЛАРИЧЕВА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 612.826.33 : 611.24

**ВПЛИВ НАДЛИШКУ ТА НЕСТАЧІ МЕЛАТОНІНУ НА ПРООКСИДАНТНО-  
АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАН ЛЕГЕНЬ**

03.00.04 – біохімія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Тернопіль – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Миколаївському національному університеті імені В.О. Сухомлинського МОН України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, доцент  
**Черно Валерій Степанович**,  
завідувач кафедри лабораторної діагностики,  
Миколаївський національний університет  
імені В.О. Сухомлинського МОН України.

**Офіційні опоненти:** доктор біологічних наук, професор  
**Ушакова Галина Олександрівна**,  
завідувач кафедри біофізики та біохімії,  
Дніпропетровський національний університет  
імені Олеся Гончара МОН України;

кандидат біологічних наук, доцент  
**Лихацький Петро Григорович**,  
доцент кафедри медичної біохімії,  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Захист дисертації відбудеться «22» березня 2017 р. о 14 год на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.04 у ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розіслано «20» лютого 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Т.Я. Ярошенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Серед фізіологічних особливостей живих організмів виділяють ритмічність їх діяльності, яка проявляється в періодичності багатьох функцій, циркадних ритмах, сезонності (Рапопорт С.И., 2012). Вважають, що у генерації добових ритмів ключова роль належить супрахіазматичним ядрам гіпоталамуса, що впливають на епіфіз із добовим ритмом внаслідок зміни освітлення (Арушанян Э.Б., Попов А.В., 2011). Продуктом секреції епіфіза є мелатонін, що регулює біоритми організму, як безпосередньо впливаючи на клітини, так і шляхом зміни секреції інших гормонів та біологічно активних речовин, концентрація яких змінюється залежно від часу доби (Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., 2012).

Використання штучного освітлення кардинально змінило як світловий режим, так і тривалість впливу світла на людину. Дія світла вночі стала суттєвою частиною сучасного способу життя, що супроводжується багатьма серйозними розладами стану здоров'я (Бондаренко Л.А. та співавт., 2013; Kloog I. et al., 2010; Bondarenko L.A. et al., 2011; Anisimov V.N. et al., 2012; Kamdar B.V. et al., 2013). Вважають, що порушення в циклічності продукування мелатоніну порушує гормональний баланс, знижує захисні резерви організму, прискорює процес його старіння і розвитку патологій. Згідно з гіпотезою «циркадної деструкції» (Stevens R.G., 2005), пусковим механізмом патологічних змін, що виникають в організмі людини за дії світла вночі, є порушення добових ритмів організму, пригнічення нічної секреції мелатоніну епіфізом, що призводить до зниження його концентрації у крові (Stevens R.G., 2006).

У цілому слід зазначити, що численні біологічні ефекти мелатоніну реалізуються шляхом різноманітних механізмів, які ще до кінця не з'ясовано.

Незважаючи на наявність наукових робіт, присвячених вивченню антиоксидантних ефектів мелатоніну (Демидов Д.В., Плотникова Н.А., 2011; Заморский И.И., Сопова И.Ю., 2013; Colares J.R. et al., 2016; Parisotto E.V. et al., 2016; Tan D.-X. et al., 2016), питання щодо прооксидантно-антиоксидантного статусу легеневої тканини за умов різної функціональної активності пінеальної залози залишається невирішеним. Клінічні та експериментальні дані свідчать про важливе значення процесів вільнорадикального окиснення в патогенезі легневих захворювань (Марущак М.І., 2012; Регеда М.С., 2012; Колішецька М.А., 2013; Беський В.О. та співавт., 2014). В органах дихання є всі умови для розвитку оксидативного стресу: контакт кисню атмосферного повітря з ліпідними структурами мембран – основним субстратом вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів, наявність альвеолярних макрофагів, що генерують у процесі фагоцитозу активні форми кисню.

З огляду на все вищезазначене, викликає зацікавленість дослідження впливу нестачі та надлишку мелатоніну різної тривалості на інтенсивність вільнорадикального пероксидного окиснення і стан антиоксидантної системи легень як за умов фізіологічної норми, так і при патологічному процесі – карагінаніндукованому плевриті.

**Зв'язок роботи з науковими темами.** Дисертаційне дослідження виконано відповідно до комплексного плану наукових досліджень Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського МОН України та є фрагментом планових наукових тем «Органні ефекти мелатоніну» (№ держреєстрації

0109U002265) і «Вплив біологічно активних речовин епіфізу на морфофункціональний стан вісцеральних систем організму тварин» (№ держреєстрації 0112U002854). Автор є співвиконавцем даних тем.

**Мета дослідження:** з'ясувати особливості прооксидантно-антиоксидантної системи легень шляхом експериментального моделювання нестачі та надлишку мелатоніну в організмі тварин.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити зміни інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в легеневій тканині при різних термінах експериментальної гіпофункції епіфіза.

2. Оцінити прооксидантно-антиоксидантний статус легень за умов експериментальної гіпофункції епіфіза та плевриту.

3. Дослідити стан окиснювального метаболізму в легеневій тканині при різних термінах експериментальної гіперфункції епіфіза.

4. Визначити прооксидантні та антиоксидантні показники в легеневій тканині за умов експериментальної гіперфункції епіфіза і плевриту.

*Об'єкт дослідження* – гіпо- та гіперфункція епіфіза на тлі плевриту і без відтворення патології легень.

*Предмет дослідження* – показники вільнорадикального окиснення, антиоксидантного захисту в тканинах легень за умов різної функціональної активності епіфіза.

*Методи дослідження* – біохімічні, гістологічні, статистичні.

**Наукова новизна.** Уперше проведено експериментальне вивчення впливу надлишку мелатоніну різної тривалості на вільнорадикальні процеси, активність антиоксидантних ферментів та вміст низькомолекулярних антиоксидантів в легеневій тканині щурів. Уперше наведено дані щодо вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи легень при станах коротко- і довготривалої гіпо- й гіперфункції епіфіза у щурів в поєднанні з плевритом.

Доведено, що цілодобове освітлення супроводжується активацією вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів та зменшенням антиоксидантного потенціалу в легенях щурів при різних термінах експерименту, що підтверджується зниженням величини коефіцієнта антиокиснювального захисту на 22,4 % через 10 діб експерименту, на 19,9 % – через 30 діб. За умов запалення легень даний коефіцієнт зменшується на 21,8 % на 10-ту добу та на 25,9 % – на 30-ту відносно групи тварин із плевритом.

Показано позитивний ефект гіперфункції епіфіза при запальному процесі в тканинах легень, що реалізується шляхом опосередкованої антиоксидантної дії за умов 10-добового експерименту і супроводжується зростанням глутатіонпероксидазної активності й коефіцієнта антиокиснювального захисту на 74,2 % та стимуляцією проліферативних процесів за умов 30-добового експерименту.

**Практичне значення.** Результати дослідження доповнюють уявлення про характер змін прооксидантно-антиоксидантної системи легень при гіпо- та гіперфункції епіфіза. Одержані результати можна використовувати для розробки методів корекції асептичного запалення легень організму людини і тварин, засобів профілактики дезадаптаційних змін легеневої тканини за умов порушеного

світлового режиму. Результати дослідження свідчать про необхідність обережного застосування мелатоніну як лікувального засобу з урахуванням тривалості лікування та дози препарату.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у науково-навчальний процес кафедр хімії та біохімії, лабораторної діагностики Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського МОН України, біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, патологічної фізіології, біохімії та медичної хімії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», патофізіології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету, медичної біохімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно здійснила інформаційний пошук та аналіз літературних джерел, визначила мету і завдання дослідження, виконала експериментальні дослідження, необхідні для реалізації завдань даної роботи. Здобувач особисто провела аналіз і узагальнення матеріалу, статистичну обробку результатів експериментів, підготувала наукові дані до публікації, написала всі розділи дисертаційної роботи, сформулювала висновки дисертації.

Спільно з науковим керівником дисертантка здійснила вибір теми дисертаційної роботи, її планування та планування експерименту. Роботу виконано на базі науково-дослідної лабораторії біологічного факультету Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського МОН України (свідоцтво про атестацію від 6 лютого 2015 р. № РН – 0008/2015). У роботах, виконаних у співавторстві, експериментальна частина та висновки належать здобувачу. Дисертантка самостійно здійснила аналіз і статистичну обробку отриманих результатів.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на X Українському біохімічному з'їзді (Одеса, 2010), III науковому симпозіумі «Рослинні поліфеноли й неспецифічна резистентність організму» (Одеса, 2010), X Міжнародних Новорічних біологічних читаннях (Миколаїв, 2010), Фальцфейнівських читаннях (Херсон, 2011), V Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медицини, ветеринарії та фармакології» (Одеса, Лондон, 2011), XII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної біології та здоров'я людини» (Миколаїв, 2012), VIII національній науково-практичній конференції з міжнародною участю (Смоленськ, 2014), IX науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 9 статей, з них 4 – у наукових фахових виданнях України, що реферуються міжнародними наукометричними базами РІНЦ, Index Copernicus, Google Scholar, 1 – в іноземному періодичному виданні (Німеччина), 4 – у наукових виданнях України, 6 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конференцій, з'їздів, симпозіумів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, списку використаних джерел, додатків. Роботу викладено на 148 сторінках комп'ютерного набору, роботу проілюстровано 31 таблицею та 19 рисунками. Список використаних джерел налічує 258 найменувань, із них 88 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Досліди виконано на білих статевозрілих щурах-самцях лінії *Wistar* масою 220–260 г, яких утримували у стандартних умовах віварію (12-годинний цикл дня/ночі;  $t=20-25$  °C; вологість – 40–45 %) при вільному доступі до води та їжі. Дослідження проводили на щурах-самцях, оскільки рівень мелатоніну в плазмі крові самиць залежить від фази менструального циклу (Пішак В.П., 2003). Тварин виводили з експерименту відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), а також Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001). Комісія з етичних питань та біоетики Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського МОН України (протокол від 20 жовтня 2016 р. № 4) визначила, що наукові дослідження відповідають морально-етичним нормам.

Експериментальну частину роботи виконано на базі науково-дослідної лабораторії біологічного факультету Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського (свідоцтво про атестацію від 6 лютого 2015 р. № РН – 0008/2015).

Тварин було рандомізовано на 12 груп, що розподілялися за чотирма серіями експериментів: перша серія – визначення стану прооксидантно-антиоксидантної системи (ПАС) легень за умов 10-добової нестачі та надлишку мелатоніну; друга – визначення стану ПАС легень за умов 30-добової нестачі та надлишку мелатоніну; третя – визначення прооксидантно-антиоксидантного балансу досліджуваних органів при 10-добовій нестачі та надлишку мелатоніну за умов експериментального плевриту; четверта – визначення показників ПАС легень при 30-добовій гіпо- та гіперфункції епіфіза за умов експериментального плевриту.

Дослідження наших співробітників (Пшиченко В.В., 2015; Френкель Ю.Д., 2015) вказують на пригнічення функціональних можливостей епіфіза у статевозрілих щурів-самців лінії *Wistar* за умов освітлення, що супроводжується морфологічною перебудовою паренхіми та зменшенням концентрації мелатоніну в крові ( $<10$  пг/мл при нормі у середньому  $(28,5 \pm 2,2)$  пг/мл), тому в наших дослідженнях гіпофункцію епіфіза моделювали цілодобовим освітленням. Експериментальне освітлення здійснювали лампами денного світла інтенсивністю 1500 Лк (Ленга Е.Л., Мещишен І.Ф., 2009; Чеботар Л.Д., 2010). Застосування саме такої моделі було

зумовлене тим, що інші засоби (пінеалектомія, осліплення) супроводжуються додатковим стресуванням експериментальних тварин.

Гіперфункцію залози моделювали шляхом утримування тварин за умов постійної темряви (Пшиченко В.В., 2015) та введенням внутрішньошлунково розчину мелатоніну («Sigma», США) в дозі 1 мг/кг маси тіла (Чеботар Л.Д., 2010). Експериментальні дані щодо морфологічних особливостей епіфіза за умов темряви, отримані нашими співробітниками (Пшиченко В.В., 2015), вказують на підвищення функціональної активності цієї залози. Введення екзогенного мелатоніну супроводжувалося зростанням концентрації мелатоніну в крові  $>35$  пг/мл (Френкель Ю.Д., 2015). Доступ до тварин, які перебували в постійній темряві, здійснювали при слабкому червоному світлі (2 Лк), що забезпечувало підтримання високого рівня мелатоніну, оскільки на мелатонінотворювальну функцію пінеальної залози практично не впливає інфрачервоне та червоне світло (Reiter R.J., 1983).

Для створення моделі неімунного гострого запалення використовували 1 % розчин  $\lambda$ -карагінану («Sigma», США) (Cuzzocrea S. et al., 1999; Gamaro G.D. et al., 2011; da Rocha Lara F. et al., 2012; Talero E. et al., 2012). Експериментальний плеврит було індуковано в анестезованих тварин шляхом внутрішньоплевральної ін'єкції 0,1 мл карагінану за загальноприйнятою методикою. Розчин вводили на 8-му або 28-му добу експерименту, а через 48 год здійснювали забій щурів.

Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Одразу після збору біологічних рідин легені видаляли, перфузували фізіологічним розчином для відмивання крові, визначали їх масу. Далі визначали масовий коефіцієнт органів.

Біохімічні дослідження проводили з використанням спектрофотометричних методів (спектрофотометр СФ-56, Росія). Рівень генерації активних форм кисню (АФК) оцінювали за утворенням супероксидного аніон-радикала ( $\bullet\text{O}_2^-$ ). Концентрацію супероксидного аніона в гомогенатах досліджуваних тканин визначали за реакцією з нітросинім тетразолієм, який перетворюється на диформазан під впливом НАДН («Sigma», США), НАДФН («Sigma», США) та пірогеналу (НДІЕМ ім. Н.Ф. Гамалеї, Росія) (Цебржинский О.И., 2002).

Для оцінки інтенсивності процесів пероксидації в гомогенатах органів визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК) (Стальная И.Д., 1977), кетодієнів (КД) і спряжених триєнів (СТ) (Лебедев А.В. и соавт., 1995), ТБК-активних продуктів за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977).

Ефективність антиоксидантного захисту (АОЗ) досліджуваних тканин оцінювали за активністю каталази (Королук М.А. та співавт., 1988), глутатіонпероксидази (ГПО) (Пахомова В.А. та співавт., 1982), супероксиддисмутази (СОД) (Беркало Л.В. та співавт., 2003) та концентрацією вітаміну А,  $\beta$ -каротину та  $\alpha$ -токоферолу (Параніч А.В., Юхнин Ю.С., 1993).

Загальну протеолітичну активність (ЗПА) нейтральних протеаз як пошкоджувальний фактор у тканинах легень визначали за ступенем гідролізу 2 % розчину казеїну за Гаммерстеном за методикою Kunitz'a (Левицкий А.П., 1974).

Для узагальнення отриманих результатів щодо оцінки стану пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та АОЗ використовували математичний підхід, що ґрунтується на застосуванні модифікованого коефіцієнта антиокиснювального захисту (КАОЗ), запропонованого Нагорневим С.Н. та співавт. (Нагорнев С.Н. та співавт., 1996).

Для морфологічного вивчення тканин легень експериментальних тварин використовували гістологічні методи дослідження серійних парафінових зрізів шляхом світлової мікроскопії та їх мікроскопічного фотографування. Гістологічні дослідження базувалися на проведеному патоморфологічному аналізі 72 препаратів тканин легень щурів усіх експериментальних груп.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, США). Перевірку на нормальний розподіл здійснювали з використанням W-критерію Шапіро–Уїлка. Достовірність різниці між групами з нормальним розподілом ознак оцінювали із застосуванням t-критерію Стьюдента. При порівнюванні двох груп з вільним розподілом ознак використовували непараметричний U-критерій Уїлкоксона (Манна–Уїтні). Розходження вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

*1. Вплив гіпофункції епіфіза на стан легень щурів.* Унаслідок 10-добової гіпофункції епіфіза відмічали вірогідне зростання в гомогенаті легень щурів експериментальної групи концентрації  $\bullet\text{O}_2^-$  різних джерел генерації: мітохондріального електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ) – на 63,3 % ( $p < 0,01$ ), мікосомального ЕТЛ – на 43,9 % ( $p < 0,01$ ) та фагоцитів – на 42,3 % ( $p < 0,01$ ), що свідчило про активацію генерації АФК за умов нестачі мелатоніну. Концентрація первинних продуктів ПОЛ та ЗПА нейтральних протеаз достовірно не змінилася, а концентрація ТБК-активних продуктів у легенях вірогідно збільшилася на 22,2 % ( $p < 0,05$ ). Активність антиоксидантних ферментів у тканинах легень щурів експериментальної групи, порівняно з інтактним контролем, не змінилася, крім активності каталази. У тварин, які перебували за умов нетривалого постійного освітлення, каталазна активність вірогідно зменшилася на 8,1 % ( $p < 0,01$ ). У щурів із короткотривалою гіпофункцією епіфіза спостерігали зниження вмісту вітаміну А на 34,4 % ( $p < 0,05$ ) та  $\alpha$ -токоферолу – на 33,2 % ( $p < 0,01$ ) відносно показників інтактних тварин. Рівень  $\alpha$ -токоферолу зменшився на фоні активації продукування  $\bullet\text{O}_2^-$ , що вказувало на його захисну, і можливо, регуляторну функції.

Цілодобове освітлення (інтенсивністю 1500 люкс) упродовж 30-ти діб не позначилося на генерації  $\bullet\text{O}_2^-$  в гомогенаті легень тварин. У щурів із хронічним зниженням активності епіфіза спостерігали зміну концентрації первинних продуктів пероксидації порівняно з інтактною групою: збільшення концентрації ДК на 19,2 % ( $p < 0,01$ ) та зменшення концентрації КД на 37,0 % ( $p < 0,05$ ). Достовірної різниці між концентрацією СТ і ТБК-активних продуктів у двох групах не виявлено. Активність нейтральних протеаз у легеневій тканині щурів експериментальної групи також вірогідно не змінилася. Тривале освітлення призвело до незначного зниження



активності каталази (на 9,3 %,  $p < 0,01$ ) в гомогенаті досліджуваних органів щурів порівняно з інтактними тваринами без зміни активності СОД та ГПО. Серед неензимних антиоксидантів (АО) спостерігали достовірне зменшення вмісту  $\alpha$ -токоферолу на 28,7 % ( $p < 0,05$ ). Зниження концентрації  $\alpha$ -токоферолу без зростання вмісту  $\bullet O_2^-$ , можливо, пов'язане з активацією інших паралельних процесів, що потребують використання  $\alpha$ -токоферолу як біологічно активної речовини. Крім того, токоферол може переноситись до інших органів за умов його дефіциту в них.

При комплексній оцінці стану ПОЛ та АОЗ у легеневій тканині щурів за умов нестачі мелатоніну різної тривалості встановлено, що дефіцит мелатоніну викликав зміну величини КАОЗ. При цьому вірогідне зниження КАОЗ у тварин із 10-добовою гіпофункцією епіфіза становило 22,4 % ( $p < 0,05$ ) і було зумовлене зростанням загального рівня ПОЛ (рис. 1). У щурів із хронічною гіпофункцією величина КАОЗ була достовірною меншою на 19,9 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою. Коефіцієнт у даній групі тварин зменшувався на фоні зниження потенціалу АОЗ.

Таким чином, за умов гіпофункції епіфіза внаслідок цілодобової світлової експозиції порушується прооксидантно-антиоксидантний баланс на користь першого, що може свідчити про розвиток оксидативного стресу.

10-добова дія світла викликала вірогідне зростання відношення маси легень до маси тіла на 23,6 % ( $p < 0,05$ ). У тварин, які перебували за умов постійного освітлення впродовж 30 діб, масовий коефіцієнт легень був достовірною меншим, ніж у інтактних тварин, на 23,6 % ( $p < 0,01$ ), за рахунок збільшення маси тіла, що, ймовірно, пов'язано з розвитком метаболічного синдрому внаслідок дефіциту мелатоніну.

При моделюванні в експериментальних тварин гіпофункції епіфіза в тканинах легень з'явилися ознаки інтерстиціальної пневмонії, більш виражені в щурів із 30-добовою гіпофункцією епіфіза (рис. 2).

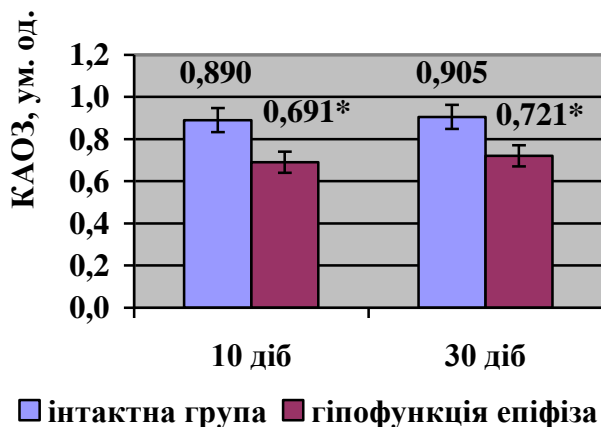


Рис. 1. Коефіцієнт антиокиснювального захисту в легеневій тканині щурів з моделлю гіпофункції епіфіза (статистично вірогідно: \* –  $p < 0,05$ )

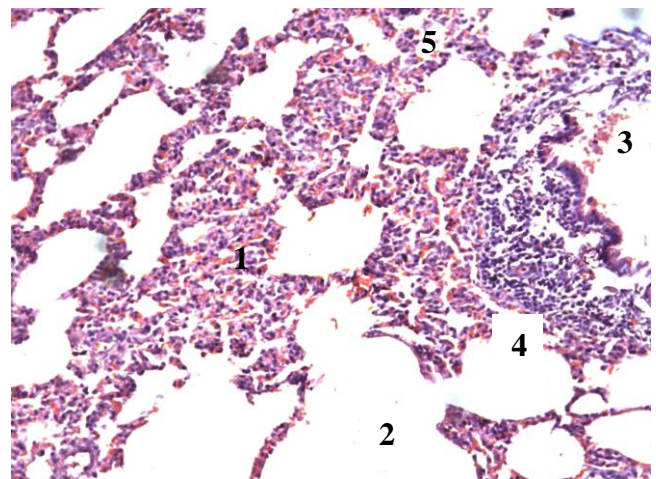


Рис. 2. Інтерстиціальна пневмонія у тварин із 30-добовою гіпофункцією епіфіза. 1 – повнокров'я капілярів; 2 – збільшена площа дисталектазів; 3 – бронхообструкція; 4 – гіперплазія лімфоїдної тканини; 5 – емфізема. Парафіновий зріз. Гематоксилін-еозин. Мікрофото. Об.  $\times 10$ , ок.  $\times 20$ .

Встановлено, що утримування щурів при постійному освітленні призводило до порушення балансу ПАС легень. За цих умов відбувались активація

вільнорадикальних процесів (при 10-добовій гіпофункції епіфіза) і зниження АОЗ (при 30-добовій гіпофункції епіфіза) та з'являлись запальні зміни в легеневій тканині. На нашу думку, одним із механізмів активації вільнорадикальних процесів при дефіциті мелатоніну є порушення транспорту електронів у ланцюзі термінального окиснення, що призводить до гіперпродукування  $\bullet\text{O}_2^-$ , який дає початок іншим видам вільних радикалів. Пов'язана із цим активація процесів ліпопероксидації викликає порушення властивостей біологічних мембран та функціонування клітин.

2. *Вплив гіперфункції епіфіза на стан легень щурів.* За умов короткотривалої гіперфункції епіфіза виявлено гіперпродукування  $\bullet\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ на 16,1 % ( $p < 0,01$ ). Вірогідних змін концентрації ДК та ТБК-активних продуктів не відзначено. Концентрація інших продуктів ПОЛ значно зменшилася. Так, концентрація СТ знизилася на 63,8 % ( $p < 0,05$ ), КД – на 66,9 % ( $p < 0,01$ ). За даних умов ЗПА нейтральних протеаз вірогідно не змінилася.

Цілодобова темрява впродовж 10 діб разом з екзогенним мелатоніном призвела до різноспрямованої зміни активності деяких антиоксидантних ферментів. Так, у експериментальних тварин спостерігали зниження активності каталази на 16,2 % ( $p < 0,01$ ) та зростання активності СОД майже у 2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою щурів, що, можна пояснити стимулювальним впливом мелатоніну на активність СОД. Незмінною залишилась концентрація вітамінів у досліджуваних органах, окрім  $\alpha$ -токоферолу. Його вміст зменшився на 41,9 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, за умов короткотривалої гіперфункції епіфіза відбуваються активація мітохондріального окиснення та різноспрямовані зміни активності основних ферментів антиоксидантної ланки ПАС легень.

Хронічна гіперфункція епіфіза викликала збільшення продукування  $\bullet\text{O}_2^-$  в гомогенаті тканин легень щурів експериментальної групи мітохондріальним ЕТЛ та фагоцитами на 55,9 % ( $p < 0,01$ ) й у 3,4 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно. Тривала світлова депривація та екзогенний мелатонін спричинили зміни процесів пероксидації в тканинах легень, внаслідок чого спостерігали вірогідне зростання концентрації ДК на 29,3 % ( $p < 0,01$ ) та зниження концентрації КД на 41,3 % ( $p < 0,05$ ). За даних умов достовірно зменшилася активність ГПО на 23,7 % ( $p < 0,01$ ), активність інших ферментів вірогідно не змінилася. Серед низькомолекулярних АО легеневої тканини вірогідно зменшилася концентрація  $\alpha$ -токоферолу на 34,0 % ( $p < 0,05$ ).

Порівнявши КАОЗ у легеневій тканині в експерименті різної тривалості, можна констатувати, що за умов 10-добової гіперфункції епіфіза величина даного коефіцієнта залишилась на рівні величини тварин інтактної групи (рис. 3). Тривала світлова депривація та екзогенний мелатонін (у дозі 1 мг/кг) викликали в організмі щурів активацію процесів вільнорадикального пероксидного окиснення (ВРПО) та вірогідне зниження величини КАОЗ на 50,2 % ( $p < 0,001$ ), що може свідчити про прооксидантну дію мелатоніну.

Гіперфункція епіфіза не спричинила вірогідної зміни масового коефіцієнта легень тварин експериментальних груп. Морфологічний стан легень характеризувався наявністю змін, характерних для інтерстиціальної пневмонії (рис. 4).

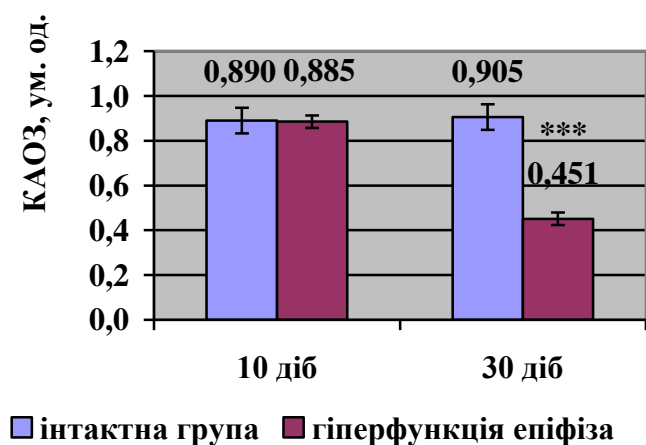


Рис. 3. Коефіцієнт антиокиснювального захисту в легеневій тканині щурів з моделлю гіперфункції епіфіза (статистично вірогідно: \*\*\* –  $p < 0,001$ )

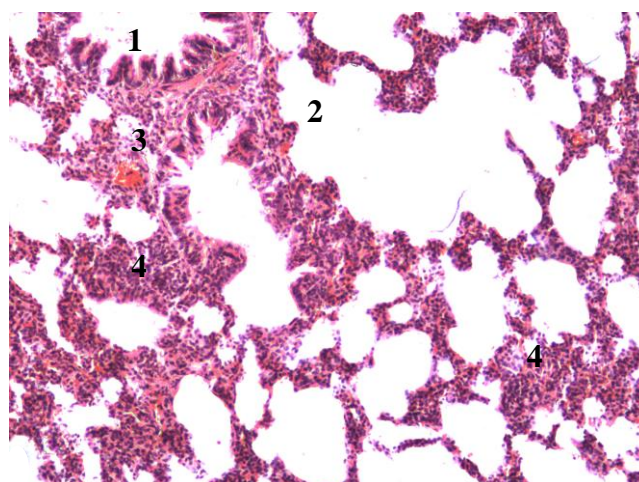


Рис. 4. Інтерстиціальна пневмонія у тварин з гіперфункцією епіфіза. 1 – бронхоспазм; 2 – дистелектази; 3 – інтерстиціальний набряк; 4 – гіперплазія лімфоїдної тканини. Парафіновий зріз. Гематоксилін-еозин. Мікрофото. Об.  $\times 10$ , ок.  $\times 10$ .

Отже, результати досліджень свідчать про прооксидантний ефект мелатоніну за умов хронічної гіперфункції епіфіза, що проявляється в гіперпродукуванні  $\bullet\text{O}_2^-$  в легеневій тканині щурів унаслідок можливого стимулювального впливу мелатоніну на функціональну активність фагоцитів.

3. *Вплив мелатоніну на стан легень при карагінаніндукованому плевриті за умов короткотривалого експерименту.* При дослідженні утворення  $\bullet\text{O}_2^-$  в легеневій тканині щурів встановлено, що відтворення плевриту призвело до його гіперпродукування при індукції НАДН на 62,7 % ( $p < 0,001$ ), НАДФН – на 50,1 % ( $p < 0,001$ ), пірогеналом – на 25,5 % ( $p < 0,001$ ) відносно інтактних тварин, що вказувало на розвиток запалення. В щурів відмічали зростання інтенсивності ПОЛ у легеневій тканині порівняно з інтактними тваринами: вміст ДК збільшився на 31,9 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активних продуктів – на 21,3 % ( $p < 0,001$ ). Активація ВРПО у тварин даної групи свідчила про ураження легеневої тканини внаслідок дії карагінану. Антиоксидантна активність ферментів у легеневій тканині щурів відносно інтактної групи значно підвищувалась, на що вказувало збільшення показників супероксиддисмутазної активності у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) та каталазної – на 35,9 % ( $p < 0,001$ ).

Встановлено, що за умов 10-добової гіпофункції епіфіза на тлі плевриту основним джерелом продукування  $\bullet\text{O}_2^-$  є мітохондріальний ЕТЛ, оскільки у тварин експериментальної групи його вміст збільшився у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) відносно інтактної групи та на 33,7 % ( $p < 0,01$ ) порівняно зі щурами, в яких відтворювали плеврит. Даний факт можна, пояснити гіпоксією, що виникає в легеневій тканині внаслідок запалення. Індукція НАДФН та пірогеналом також сприяла гіперпродукуванню  $\bullet\text{O}_2^-$  у тварин цієї групи. У першому випадку показник зріс на 57,3 % ( $p < 0,001$ ), у другому – на 34,6 % ( $p < 0,001$ ) відносно інтактних щурів.

За умов комплексної дії 10-добової світлової експозиції та плевриту значно зростали показники ПОЛ у легеневій тканині щурів відносно інтактної групи. Так,

концентрація ДК збільшилася на 21,0 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активних продуктів – на 96,6 % ( $p < 0,001$ ).

При порівнянні біохімічних показників щурів експериментальної групи та показників контрольної групи щурів із плевритом показано, що під дією світла концентрація ДК достовірно не змінилася, вміст вторинних продуктів ПОЛ у групі експериментальних тварин збільшився на 62,0 % ( $p < 0,01$ ). ЗПА нейтральних протеаз вірогідно не змінилася в жодній з експериментальних груп щурів.

При порівнянні показників АОЗ щурів з 10-добовою гіпофункцією на тлі карагінаніндукованого плевриту та показників інтактних тварин виявлено зростання активності каталази на 11,0 % ( $p < 0,01$ ), зниження глутатіонпероксидазної активності на 29,6 % ( $p < 0,01$ ) та зменшення вмісту  $\alpha$ -токоферолу на 33,3 % ( $p < 0,01$ ) й вітаміну А на 32,1 % ( $p < 0,05$ ) в легеневій тканині щурів експериментальної групи.

За дії світла в щурів із плевритом відмічали зниження активності антиоксидантних ферментів відносно контрольної групи тварин із плевритом. Так, активність каталази зменшилася на 18,3 % ( $p < 0,01$ ), а СОД – на 55,7 % ( $p < 0,01$ ), що можна пояснити інактивацією ферменту гідроген пероксидом, який утворився внаслідок дисмутації  $\bullet\text{O}_2^-$ . Також у тканинах легень щурів при 10-добовому освітленні на тлі плевриту виявлено зниження концентрації  $\alpha$ -токоферолу на 42,0 % ( $p < 0,01$ ) без зміни вмісту інших низькомолекулярних АО.

Отже, за умов запалення та короткотривалого дефіциту мелатоніну відбуваються активація вільнорадикальних процесів, процесів ліпопероксидації та зниження потенціалу АОЗ у легенях.

У щурів із плевритом, які перебували за умов світлової депривації та отримували мелатонін, при порівнянні з інтактними тваринами, активними джерелами  $\bullet\text{O}_2^-$  були і мітохондріальний ланцюг (збільшення на 73,5 %,  $p < 0,001$ ), і мікросомальний (збільшення на 66,2 %,  $p < 0,001$ ), і фагоцити (збільшення на 25,6 %,  $p < 0,001$ ). Генерація  $\bullet\text{O}_2^-$  в легенях щурів з 10-добовою функціональною активністю епіфіза на тлі карагінаніндукованого плевриту вірогідно не змінилася порівняно з показниками тварин із плевритом. Таким чином, 10-добовий надлишок мелатоніну сприяв стабілізації генерації  $\bullet\text{O}_2^-$  за умов запалення, що свідчило про його антиоксидантну дію.

При порівнянні показників ПАС у легенях щурів із плевритом за умов 10-добової гіперфункції епіфіза та показників інтактних тварин виявлено вірогідне зростання концентрації ТБК-активних продуктів на 19,6 % ( $p < 0,01$ ), активності СОД у 3,2 раза ( $p < 0,01$ ) і каталази – на 36,6 % ( $p < 0,01$ ). Достовірних змін активності ГПО та показників низькомолекулярних АО не спостерігалось. За цих умов відзначалося підвищення в легеневій тканині ЗПА нейтральних протеаз на 48,9 % ( $p < 0,05$ ). Факт зростання активності нейтральних протеаз може бути пов'язаний з індукуючим впливом мелатоніну через ядерні рецептори на синтез даних ензимів.

Відносно тварин із плевритом у щурів з гіперфункцією епіфіза та плевритом виявлено зміни в процесах пероксидації та антиоксидантного захисту: достовірне зниження вмісту СТ (на 64,8 %,  $p < 0,001$ ) та КД (на 45,3 %,  $p < 0,01$ ) і підвищення активності ГПО (на 37,5 %,  $p < 0,01$ ), але при цьому значно зменшувався вміст  $\alpha$ -

токоферолу (на 38,8 %,  $p < 0,05$ ). Супероксиддисмутазна активність за умов функціональної активності епіфіза на тлі плевриту вірогідно не змінилася і залишилася на рівні показників щурів із плевритом. У даному випадку, можливо, протекторна роль мелатоніну реалізувалася за механізмом, що включав активацію експерсії генів ГПО.

Порівнявши прооксидантно-антиоксидантний баланс у легеневій тканині щурів з різною функціональною активністю епіфіза на тлі плевриту і тварин з відтворенням патології, можна констатувати, що в межах короткотривалого експерименту за умов комплексної дії світла та плевриту порушувався стан рівноваги ПОЛ ↔ АОЗ, про що свідчило вірогідне зниження КАОЗ на 32,1 % ( $p < 0,001$ ) відносно інтактної групи та на 21,8 % ( $p < 0,05$ ) – щодо тварин із плевритом (рис. 5). У щурів з гіперфункцією епіфіза та плевритом значно зростала величина КАОЗ – на 51,1 % ( $p < 0,05$ ) і 74,2 % ( $p < 0,01$ ) відносно інтактних тварин та контрольної групи щурів із плевритом на тлі інтенсифікації процесів АОЗ за дії мелатоніну.

За умов 10-добової гіпофункції епіфіза та плевриту спостерігали вірогідне зростання легеневого коефіцієнта на 29,5 % ( $p < 0,05$ ) відносно інтактної групи та на 23,0 % ( $p < 0,05$ ) щодо тварин із запаленням. Встановлено, що при моделюванні 10-добової гіпофункції епіфіза на тлі плевриту розвивалася помірно виражена інтерстиціальна пневмонія зі значними порушеннями кровообігу, але деструктивні зміни легеневої тканини були менш вираженими, ніж у контрольній групі щурів із плевритом. Можливо, даний факт пов'язаний з біологічною активністю екстрапінеального мелатоніну, продукування якого не залежить від умов освітлення. У тварин із плевритом за умов надлишку мелатоніну в тканинах легень інтерстиціальна пневмонія зберігалась тією ж мірою, що й у контрольних тварин із плевритом (рис. 6).

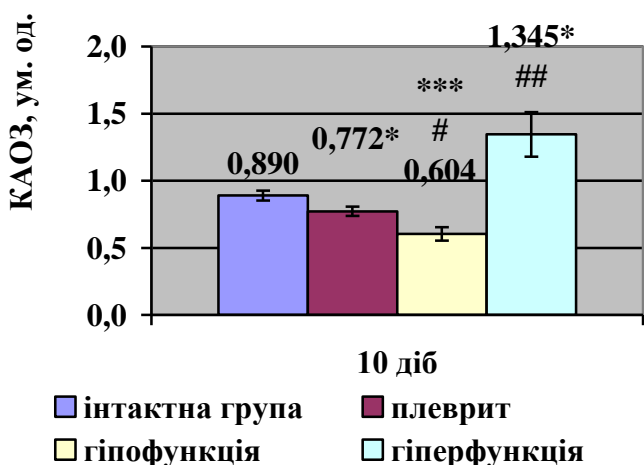


Рис. 5. Зміни величини КАОЗ у тканинах легень тварин із плевритом за умов різної функціональної активності епіфіза впродовж 10 діб (статистично вірогідно: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  відносно інтактної групи; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$  відносно групи тварин із плевритом)

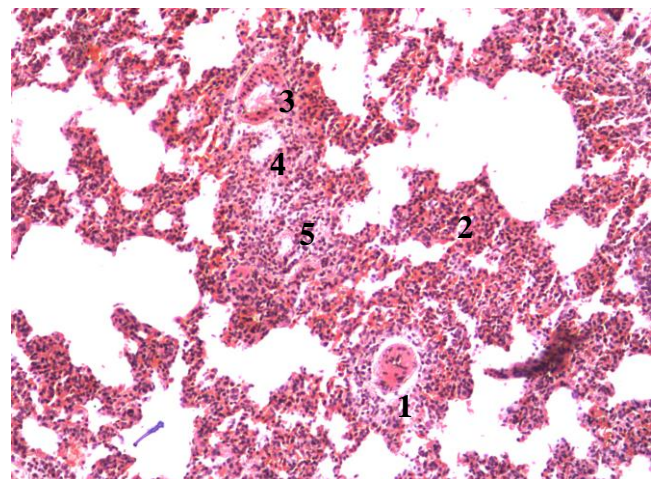


Рис. 6. Інтерстиціальна пневмонія зі значними порушеннями кровообігу у тварин за умов 10-добової гіперфункції епіфіза та плевриту. 1 – периваскулярний набряк; 2 – інтерстиціальний набряк; 3 – васкуліт; 4 – геморагії; 5 – гіперплазія лімфоїдної тканини. Парафіновий зріз. Гематоксилін-еозин. Мікрофото. Об.  $\times 10$ , ок.  $\times 10$ .

Отже, за умов надлишку мелатоніну у тварин із плевритом відбуваються зміни прооксидантно-антиоксидантного стану легеневої тканини в бік зростання потенціалу АОЗ, що, ймовірно, пов'язано або з компенсаторними механізмами, або із захисною дією мелатоніну за антиоксидантним механізмом.

4. *Вплив мелатоніну на стан легень при карагінаніндукованому плевриті за умов хронічного експерименту.* При оцінці інтенсивності процесів утворення АФК як в контрольній групі тварин із плевритом, так і в щурів із 30-добовою гіпофункцією епіфіза та плевритом відмічали вірогідне зростання вмісту  $\bullet\text{O}_2^-$  в тканинах легень усіх джерел його генерації порівняно з інтактними тваринами. При відтворенні карагінаніндукованого плевриту у тварин даної експериментальної серії вміст  $\bullet\text{O}_2^-$  у легнях щурів відносно інтактної групи збільшився при індукції НАДН у 2,5 раза ( $p < 0,01$ ), НАДФН – в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) та пірогеналом – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Також відзначали активацію процесів пероксидації в легеневій тканині відносно інтактної групи щурів, а саме: зростання вмісту ДК на 20,9 % ( $p < 0,01$ ), СТ – у 2,2 раза ( $p < 0,01$ ) та КД – на 50,2 % ( $p < 0,01$ ).

Зміни показників АОЗ легеневої тканини тварин з відтворенням плевриту відбулися на рівні активності СОД і каталази. Активність цих ферментів зросла на 79,5 % ( $p < 0,01$ ) та 27,5 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що спостерігалось й у попередній серії досліджень.

Хронічна гіпофункція епіфіза у тварин з експериментальним плевритом зумовила активацію генерації  $\bullet\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ на 54,6 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з карагінановою групою щурів. Значних змін показників ПОЛ відносно карагінанового контролю не відбувалося.

У легнях щурів із плевритом за тривалої дії світла спостерігали напруження антиоксидантної ланки, оскільки було відмічено вірогідне зменшення супероксиддисмутазної активності та зниження вмісту низькомолекулярних АО в легеневій тканині відносно групи тварин із плевритом. Так, активність СОД знизилася на 44,9 % ( $p < 0,001$ ) (внаслідок інактивації гідроген пероксидом, як і за умов 10-добового експерименту), концентрація вітаміну А зменшилася на 35,0 % ( $p < 0,05$ ),  $\beta$ -каротину – на 37,5 % ( $p < 0,05$ ) та  $\alpha$ -токоферолу – на 34,9 % ( $p < 0,01$ ).

Отже, хронічна гіпофункція епіфіза на тлі карагінаніндукованого плевриту викликає активацію ВРПО, що проявляється гіперпродукуванням  $\bullet\text{O}_2^-$ , з напруженням АОЗ.

Стимуляція мітохондріального та мікросомального окиснення в легеневій тканині призвела до гіперпродукування  $\bullet\text{O}_2^-$  у тварин із плевритом та хронічною гіперфункцією епіфіза – на 64,4 % ( $p < 0,001$ ) та на 84,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно відносно щурів інтактної групи. Надлишок мелатоніну знизив рівень генерації  $\bullet\text{O}_2^-$  фагоцитами в тканинах досліджуваних органів у тварин експериментальної групи на 30,7 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з карагінановим контролем, що свідчить про дихотомічну дію мелатоніну на імунну систему.

Порівняно з інтактними тваринами тривала дія мелатоніну на тлі плевриту викликала активацію окиснювальних процесів у легеневій тканині щурів, що супроводжувалося зростанням продукування ДК на 21,9 % ( $p < 0,001$ ), СТ – у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), КД – в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) та ТБК-активних продуктів – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Показники прооксидантної ланки щурів експериментальної групи в ході хронічного експерименту залишилися на рівні контрольної карагінанової групи.

Супероксиддисмутазна активність у легенях щурів із плевритом за умов хронічної функціональної активності епіфіза вірогідно не змінилася порівняно з тваринами як карагінанової, так й інтактною груп. Активність каталази при дії мелатоніну знизилася на 22,1 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з показниками щурів із плевритом і залишилась без змін порівняно з інтактними тваринами. Встановлено, що вміст  $\alpha$ -токоферолу в легенях тварин даної групи вищий на 37,4 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою, що має важливе значення для АОЗ легеневої тканини за умов запалення. Імовірно, мелатонін має стимулювальний вплив на біосинтез та/або розподіл низькомолекулярних АО в організмі. Іншим поясненням даного факту може бути реалізація мелатоніном прямого антиоксидантного ефекту.

При порівнянні біохімічних зрушень параметрів прооксидантно-антиоксидантної системи за умов різної функціональної активності епіфіза впродовж 30 діб відносно показників контрольної групи тварин із плевритом варто зазначити, що значні зміни балансу ПАС відбувалися за умов нестачі мелатоніну на тлі запалення (рис. 7). Так, у щурів даної експериментальної групи КАОЗ зменшився на 47,7 % ( $p < 0,001$ ) відносно інтактних тварин, на 25,9 % ( $p < 0,01$ ) щодо щурів з патологією. За умов надлишку мелатоніну на тлі плевриту КАОЗ знизився на 32,7 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою, а порівняно з тваринами із плевритом його величина вірогідно не змінилася.

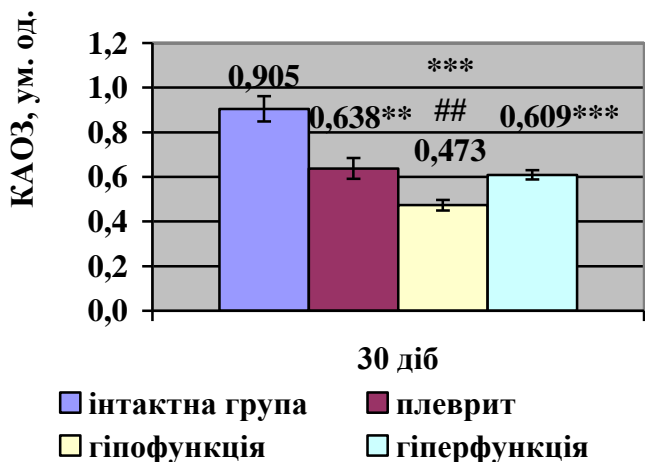


Рис. 7. Зміни величини КАОЗ у тканинах легень тварин із плевритом за умов різної функціональної активності епіфіза впродовж 30 діб (статистично вірогідно: \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  відносно інтактною групи; ## –  $p < 0,01$  відносно групи тварин із плевритом)

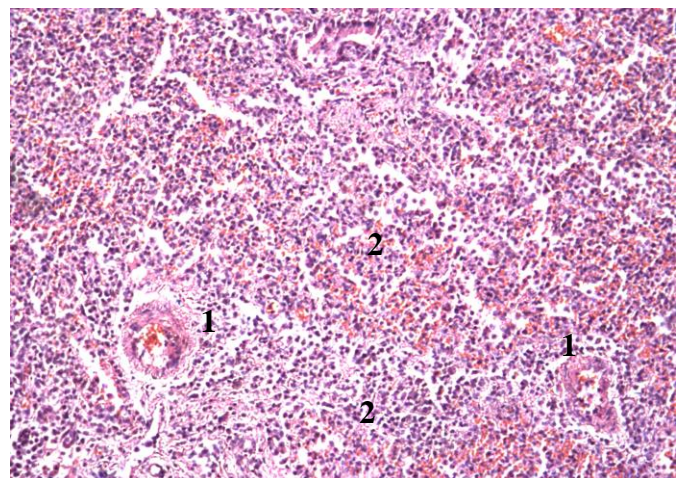


Рис. 8. Інтерстиціальна пневмонія з бронхітом та паренхіматозною пневмонією на стадії проліферації у тварин за умов 30-добової гіперфункції епіфіза та плевриту. 1 – периваскулярний набряк; 2 – виражені проліферативні зміни без відновлення ацинусів. Парафіновий зріз. Гематоксилін-еозин. Мікрофото. Об.  $\times 10$ , ок.  $\times 20$

При дослідженні морфологічного стану легеневої тканини за умов плевриту і різної функціональної активності епіфіза в хронічному експерименті встановлено, що у тварин при цьому розвивалася виражена інтерстиціальна пневмонія з бронхітом та паренхіматозною пневмонією. У щурів із хронічною гіперфункцією епіфіза гістологічна картина препаратів відповідала стадії проліферації у патогенезі запалення (рис. 8). За даних умов відбувалися швидкі за часом процеси розвитку запалення, хоча легенева тканина заміщалася сполучною без відновлення ацинусів. Цей факт, імовірно, свідчить про захисну роль мелатоніну при запальних процесах легень.

Підсумовуючи результати досліджень, можна констатувати, що дефіцит мелатоніну в організмі щурів внаслідок зниження функціональної активності епіфіза (утримання тварин за умов цілодобового освітлення) призводить до дисбалансу ПАС, що проявляється зниженням КАОЗ у легеневій тканині експериментальних тварин.

Надлишок мелатоніну внаслідок збільшення функціональної активності епіфіза (утримання щурів за умов цілодобової темряви та введення мелатоніну в дозі 1 мг/кг на добу) викликав неоднозначні зміни показників прооксидантно-антиоксидантного балансу залежно від експериментальних умов (рис. 9, 10).

Таким чином, у результаті проведеного експериментального дослідження виявлено значні порушення окиснювальних процесів у легеневій тканині за умов відтворення гіпофункції епіфіза. Доведено протекторну роль мелатоніну при розвитку патологічного процесу легень. Встановлено, що 10-добова світлова депривація та екзогенний мелатонін відновлюють прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в легеневій тканині.

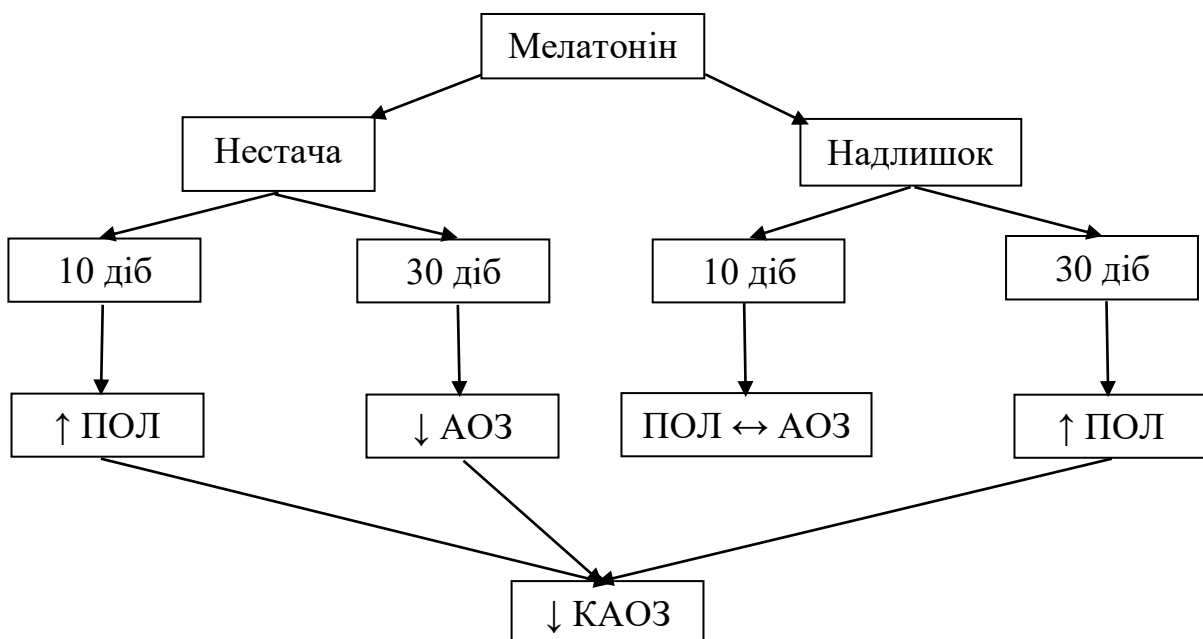


Рис. 9. Механізми впливу надлишку та нестачі мелатоніну на прооксидантно-антиоксидантний баланс легеневої тканини



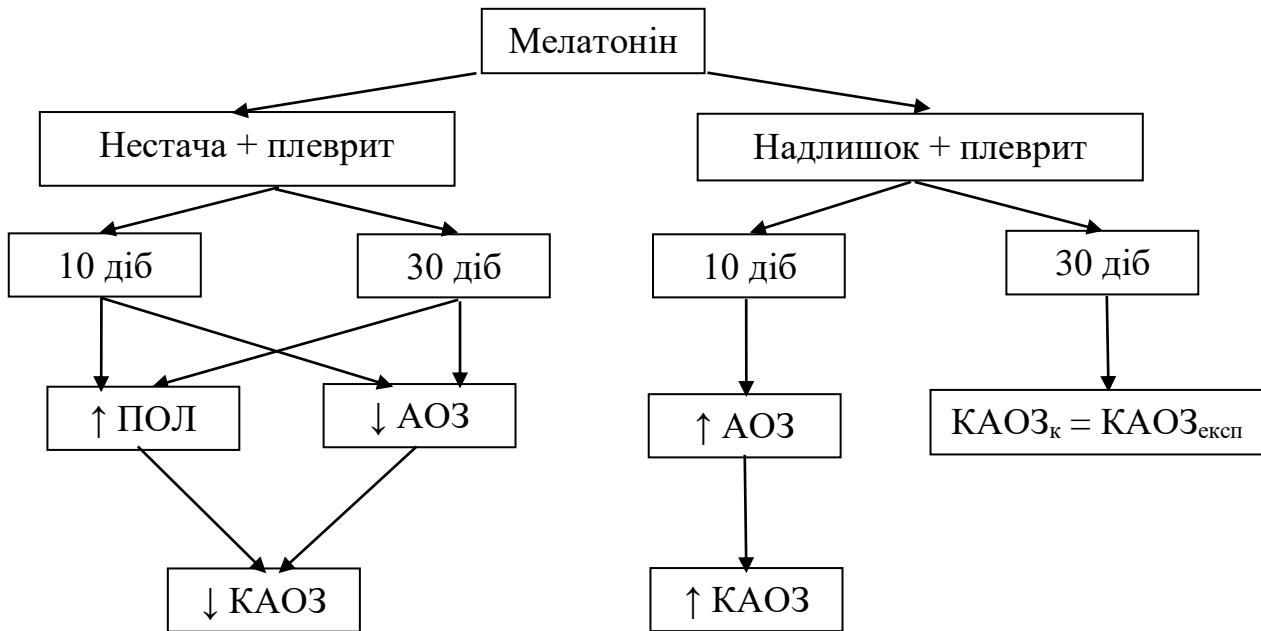


Рис. 10. Механізми впливу надлишку та нестачі мелатоніну на тлі плевриту на прооксидантно-антиоксидантний баланс легеневої тканини (порівняно з тваринами із плевритом) (КАОЗ<sub>к</sub> – коефіцієнт антиокиснювального захисту контрольної групи щурів із плевритом; КАОЗ<sub>експ</sub> – коефіцієнт антиокиснювального захисту тварин з гіперфункцією епіфіза та плевритом)

Отримані нами експериментальні дані розширюють існуючі уявлення про біохімічні зміни в легеневій тканині за умов різної функціональної активності епіфіза та є теоретичним підґрунтям для подальшого дослідження в цій галузі.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі теоретичного узагальнення та аналізу власних експериментальних досліджень вирішено актуальне наукове завдання, що полягає у з'ясуванні особливостей прооксидантно-антиоксидантного стану легень шляхом моделювання нестачі й надлишку мелатоніну в організмі тварин. Експериментально встановлено механізми впливу його надлишку та нестачі на легеневу тканину залежно від умов експерименту, а саме тривалості та наявності або відсутності запального процесу в тканинах легень.

1. Експериментальна гіпофункція епіфіза тривалістю 10 діб викликає дисбаланс прооксидантно-антиоксидантної системи в бік активації прооксидантної ланки в легеневій тканині щурів, що проявляється зниженням коефіцієнта антиокиснювального захисту на 22,4 % внаслідок гіперпродукування супероксидного аніон-радикала мітохондріальним ланцюгом окиснення на 63,3 %, НАДФН-оксидазними комплексами мікросом – на 43,9 % і фагоцитами – на 42,3 % та зростанням вмісту вторинних продуктів пероксидації (ТБК-активних продуктів) на 22,2 %.

2. 30-добова нестача мелатоніну проявляється змінами прооксидантно-антиоксидантного балансу, про що свідчать зниження коефіцієнта антиокиснювального захисту на 19,9 %, зростання рівня дієнових кон'югатів на 19,2 % та зменшення концентрації  $\alpha$ -токоферолу на 28,7 %.

3. Цілодобове освітлення на тлі карагінаніндукованого плевриту супроводжується зрушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що

проявляється зменшенням коефіцієнта антиокиснювального захисту на 21,8 % (на 10-ту добу експерименту) та 25,9 % (на 30-ту добу) внаслідок гіперпродукування супероксидного аніон радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом на 33,7 % (на 10-ту добу), мікросомальним ланцюгом – (на 54,6 % на 30-ту добу), зростанням рівня ТБК-активних продуктів на 62 % (на 10-ту добу експерименту), зниженням активності супероксиддисмутази (на 10-ту добу – на 55,7 % на 30-ту – на 44,9 %) і каталази (на 10-ту добу – на 18,3 % на 30-ту – 21,6 %), концентрації  $\alpha$ -токоферолу (на 10-ту добу – на 41,5 %, та 30-ту – на 34,9 %), вітаміну А та  $\beta$ -каротину (на 30-ту добу – на 35 % та 37,5 % відповідно) порівняно з контрольною групою щурів із плевритом.

4. Прооксидантно-антиоксидантна система легень за умов світлової депривації та введення мелатоніну в дозі 1 мг/кг маси тіла впродовж 10 діб характеризується рівновагою процесів окиснювального метаболізму, що проявляється відсутністю вірогідної зміни величини коефіцієнта антиокиснювального захисту в експериментальній групі тварин.

5. За умов хронічної гіперфункції епіфіза спостерігається активація процесів пероксидації, що призводить до зменшення коефіцієнта антиокиснювального захисту в легеневій тканині на 50,2 %. Про це свідчать зростання продукування супероксидного радикала при індукції НАДН на 55,9 %, пірогеналом – у 3,4 рази, збільшення вмісту дієнових кон'югатів на 29,3 %. Надлишок мелатоніну при відтворенні хронічної функціональної активності епіфіза проявляє прооксидантний ефект у легеневій тканині щурів.

6. За умов 10-добової гіперфункції епіфіза та плевриту мелатонін стимулює антиоксидантну активність, що проявляється збільшенням коефіцієнта антиокиснювального захисту на 74,2 % та зростанням глутатіонпероксидазної активності на 37,5 % відносно групи тварин із плевритом.

7. За умов світлової депривації та введення мелатоніну в дозі 1 мг/кг маси тіла впродовж 30 діб на тлі плевриту зберігається дисбаланс прооксидантно-антиоксидантної системи легень, що проявляється відсутністю вірогідних змін величини коефіцієнта антиокиснювального захисту легеневої тканини експериментальних тварин порівняно зі щурами контрольної карагінанової групи. При цьому в легеневій тканині щурів з експериментальним плевритом розвиваються зміни, характерні для стадії проліферації в патогенезі запалення.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ларичева О. М. Вплив світлової експозиції на вільнорадикальні процеси в легенях щурів із плевритом / О. М. Ларичева // Мед. та клініч. хімія. – 2016. –Т. 18, № 3 (64). – С. 34–37.

2. Ларичева О. М. Вплив світлової експозиції на антиоксидантні процеси в легенях щурів з плевритом / О. М. Ларичева // Укр. Біофармац. журн. – 2016. – № 5 (46). – С. 33–36.

3. Ларичева О. М. Процеси вільнорадикального перекисного окиснення та стан антиоксидантного захисту легень щурів із зниженою активністю епіфізу / О. М. Ларичева // Вісн. проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 4, Т. 1 (124). – С. 110–114.

4. Ларичева О. М. Прооксидантно-антиоксидантний баланс в легенях при моделюванні короточасної гіпомелатоніемії / О. М. Ларичева // Світ медицини та біології. – 2010. – № 1. – С. 36–38.

5. Larycheva O. M. Prooxidant-antioxidant balance in lungs under conditions of carrageenan pleurisy and short-term hyperfunction of epiphysis / O. M. Larycheva, O. I. Tsebrzhynskiy, V. S. Cherny // Deutscher wissenschaftsberod. – 2016. – № 2. – P. 23–27. (*Особиста участь дисертантки – в аналізі літературних даних, організації та проведенні досліджень, інтерпретації результатів, написанні статті*).

6. Ларичева О. Вільнорадикальні та антиоксидантні процеси в легенях за умов різних світлових режимів / О. Ларичева, О. Цебржинський // Вісн. Київ. нац. ун-ту імені Тараса Шевченка. Проблеми регуляції фізіологічних функцій. – 2015. – Вип. 2 (19). – С. 56-60. (*Особиста участь дисертантки – в аналізі літературних даних, організації та проведенні досліджень, інтерпретації результатів, написанні статті*).

7. Ларичева О. М. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантної системи легень у щурів в умовах різної активності епіфізу / О. М. Ларичева // Наук. вісн. Миколаїв. державного ун-ту імені В.О. Сухомлинського : зб. наук. праць. 2014. – Вип. 6.3 (113). С. 63–68. – (Серія «Біологічні науки»).

8. Ларичева О.М. Вплив мелатоніну та цілодобового освітлення на прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів / О. М. Ларичева, С. В. Семенчук, О. О. Цвях, Л. Д. Чеботар, О. І. Цебржинський // Наук. вісн. Миколаїв. державного ун-ту імені В.О. Сухомлинського : зб. наук. праць. – 2014. – Випуск 6.2 (107). – С. 40-45. – (Серія «Біологічні науки»). (*Безпосередньо здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в легенях щурів за умов надлишку мелатоніну та цілодобового освітлення*).

9. Ларичева О. М. Короткочасна гіпермелатоніемія та прооксидантно-антиоксидантний баланс в легенях / О. М. Ларичева, О. І. Цебржинський // Природничий альм. – 2008. – Вип. 11. – С. 95–99. (*Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, в організації та проведенні досліджень, інтерпретації результатів, написанні статті*).

10. Ларичева О. М. Окислювальний метаболізм у легенях щурів з каррагінановим плевритом в умовах хронічної світлової експозиції / О. М. Ларичева // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали ІХ наук.-практ. конф. (Тернопіль, 29–30 верес. 2016 р.). – Тернопіль, 2016. – С. 43–44.

11. Влияние недостатка мелатонина на прооксидантно-антиоксидантный статус органов / Л. Д. Чеботарь, Е. И. Антонова, Я. Н. Анасевич, М. Ш. Гильмутдинова, Н. А. Дмитренко, Е. Н. Ларичева, С. В. Семенчук, Ю. Д. Френкель, О. А. Цвях, О. И. Цебржинский // Активные формы кислорода, оксида азота, антиоксиданты и здоровье человека: материалы VIII нац. науч.-практ. конф. с междунар. участие. (Смоленск, 25–29 мая 2014 г.). – Смоленск, 2014 – С. 222–225. (*Безпосередньо здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в легенях щурів за умов нестачі мелатоніну*).

12. Ларичева О. М. Генерація активних форм кисню при гіпо- та гіпермелатоніемії в тканинах нирок та легень щурів в хронічному експерименті / О. М. Ларичева // Фальцфейнівські читання. – Херсон : ПП Вишемирський, 2011. – С. 83–84.

13. Влияние избытка мелатонина на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у крыс / О. И. Цебржинский, А. Л. Гаркович, Е. Н. Ларичева, С. В. Семенчук, Л. Д. Чеботарь, О. А. Цвях // Modern trends in medicine, veterinary sciences and pharmacology development. – Odessa : In Press, 2011. – С. 72–75. (*Безпосередньо*

здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в легенях щурів за умов надлишку мелатоніну).

14. Влияние недостатка и избытка мелатонина на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крыс / О. И. Цебржинский, Е. Н. Ларичева, С. В. Семенчук., О. А. Цвях, Л. Д. Чеботарь, В. С. Янишевская // Укр. Біохім. журн. – 2010. – Т. 82, № 4 (дод. 1). – С. 254–255. *(Безпосередньо здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в легенях щурів за умов надлишку та нестачі мелатоніну).*

15. Влияние недостатка и избытка мелатонина на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы / С. В. Семенчук, Е. Н. Ларичева, О. А. Цвях, Л. Д. Чеботарь, Ю. Д. Френкель, Н. А. Дмитренко, Е. И. Антонова, О. И. Цебржинский // Вісн. стоматології. – 2010. – № 5 (73). – С. 40. *(Безпосередньо здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в легенях щурів за умов надлишку та нестачі мелатоніну).*

### АНОТАЦІЯ

**Ларичева О.М. Вплив надлишку та нестачі мелатоніну на прооксидантно-антиоксидантний стан легень.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2017.

Дисертація присвячена дослідженню особливостей прооксидантно-антиоксидантної системи легень шляхом експериментального моделювання нестачі та надлишку мелатоніну в організмі тварин.

Встановлено, що дефіцит мелатоніну в організмі щурів внаслідок зниження функціональної активності епіфіза (утримування тварин за умов цілодобового освітлення) призводить до активації утворення активних форм кисню, продуктів пероксидації ліпідів та супроводжується зменшенням потужності антиоксидантного захисту, що створює умови для розвитку оксидативного стресу. Мелатонін за умов хронічної гіперфункції епіфіза проявляє прооксидантні властивості, активуючи процеси пероксидації в легеневій тканині. При запаленні 10-добова світлова депривація та екзогенний мелатонін відновлюють прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в легеневій тканині.

**Ключові слова:** мелатонін, гіпофункція епіфіза, гіперфункція епіфіза, прооксидантно-антиоксидантна система, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, плеврит.

### АННОТАЦИЯ

**Ларичева Е.Н. Влияние избытка и недостатка мелатонина на прооксидантно-антиоксидантное состояние легких.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – биохимия. Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, 2017.

Диссертация посвящена исследованию особенностей прооксидантно-антиоксидантной системы легких при экспериментальном моделировании недостатка и избытка мелатонина в организме животных.

Экспериментальные исследования выполнены на белых половозрелых крысах самцах линии *Wistar*. Для изучения состояния прооксидантно-антиоксидантной системы легких в условиях разной функциональной активности эпифиза продолжительностью 10 и 30 суток проведено 4 серии экспериментов, во время которых были использованы следующие функциональные состояния: гипофункция эпифиза, гиперфункция эпифиза и каррагинан-индуцированный плеврит. Гипофункцию моделировали путем содержания животных в условиях круглосуточного освещения, гиперфункцию – в условиях круглосуточной темноты и перорального введения раствора мелатонина в дозе 1 мг/кг в сутки. Экспериментальный плеврит индуцировали внутривнеплевральной инъекцией 1 % раствора каррагинана на 8-й или 28-й день эксперимента.

Установлено, что дефицит мелатонина в организме крыс вследствие снижения функциональной активности эпифиза приводит к активации образования активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов и сопровождается уменьшением потенциала антиоксидантной защиты, что создает условия для развития оксидативного стресса. У животных, которым моделировали гипофункцию эпифиза, наблюдаются признаки изменения легочной ткани в виде нарушения кровообращения с признаками воспаления. Установлено, что признаки интерстициальной пневмонии более выраженные у животных с 30-суточной гипофункцией эпифиза. Прооксидантно-антиоксидантная система легких в условиях световой депривации и введения мелатонина в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 10 суток характеризуется равновесием процессов окислительного метаболизма, что проявляется отсутствием достоверного изменения величины коэффициента антиокислительной защиты легких у экспериментальной группы животных. Экспериментально доказано, что мелатонин в условиях хронической гиперфункции эпифиза проявляет прооксидантные свойства, активируя процессы перекисидации в легочной ткани. Морфологическое состояние легких в условиях гиперфункции эпифиза также характеризуется наличием изменений, характерных для интерстициальной пневмонии. Круглосуточное освещение на фоне плеврита сопровождается сдвигом прооксидантно-антиоксидантного равновесия, что проявляется в уменьшении коэффициента антиокислительной защиты вследствие гиперпродукции супероксидного радикала, увеличении уровня ТБК-активных продуктов, снижении активности супероксиддисмутазы, каталазы и концентрации низкомолекулярных антиоксидантов. При 10-суточной гиперфункции эпифиза и плеврита мелатонин стимулирует антиоксидантную активность, что проявляется в увеличении коэффициента антиокислительной защиты и глутатионпероксидазной активности. Установлено, что при моделировании 10-суточной гипо- и гиперфункции эпифиза на фоне плеврита развивается умеренно выраженная интерстициальная пневмония со значительными нарушениями кровообращения. У крыс с плевритом, которые находились в условиях 30-суточного освещения, выявлены диффузные изменения ткани легких, которые характеризовались наличием интерстициальной пневмонии с выраженным бронхитом и паренхиматозной пневмонией. При световой депривации и введении мелатонина в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 30 суток на фоне плеврита сохраняется дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы легких, проявляющийся отсутствием достоверных изменений величины коэффициента антиокислительной защиты легочной ткани экспериментальных животных по сравнению с животными контрольной каррагинановой группы. В данных условиях в легочной ткани крыс с экспериментальным плевритом

розвиваються зміни характерні для стадії проліферації в патогенезі запалення.

**Ключевые слова:** мелатонин, гіпофункція епіфіза, гіперфункція епіфіза, прооксидантно-антиоксидантна система, пероксидне окислення ліпідів, антиоксидантна захиста, плеврит.

#### ANNOTATION

**Larycheva O.M. Influence of redundancy and deficit of melatonin on prooxidant-antioxidant state of lungs.** – Manuscript.

Thesis for a Candidate's Degree in Biology, Speciality 03.00.04 – Biochemistry. – The State Higher Education Institution «I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2017.

The thesis deals with the investigation of characteristics of prooxidant-antioxidant system of lungs by means of experimental modeling of redundancy and deficit of melatonin in animal organisms.

It is revealed that melatonin deficit in rat organisms as a result of reduction of epiphysis functional activity (maintenance of animals under the exposure of continuous lighting) causes increase in formation of reactive oxygen species, products of peroxidation processes, and is attended by decrease of antioxidant protection, which results in the development of oxidative stress. Melatonin, under the epiphysis hyperfunction, reveals prooxidant properties, activating peroxidation processes in lung tissue. Under inflammation, 10-day lighting deprivation and exogenous melatonin redress prooxidant-antioxidant balance in lung tissue.

**Key words:** melatonin, epiphysis hypofunction, epiphysis hyperfunction, prooxidant-antioxidant system, lipid peroxidation, antioxidant defence, pleurisy.

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АО – антиоксиданти
- АОЗ – антиоксидантний захист
- АФК – активні форми кисню
- ВРПО – вільнорадикальне пероксидне окиснення
- ГПО – глутатіонпероксидаза
- ДК – дієнові кон'югати
- ЗПА – загальна протеолітична активність
- ЕТЛ – електронно-транспортний ланцюг
- КАОЗ – коефіцієнт антиокиснювального захисту
- КД – кетодієни
- ПАС – прооксидантно-антиоксидантна система
- ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
- СОД – супероксиддисмутаза
- СТ – спряжені триєни
- ТБК – тіобарбітурова кислота
- O<sub>2</sub><sup>-</sup> – супероксидний аніон-радикал