

1

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**КОРИЛЬЧУК Тарас Богданович**

УДК 612.015/017-02:616.56+616.61-008.64-185]-092.9

**ПОРУШЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ, ІМУННОЇ І ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ СИСТЕМ  
ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКОВО-НИРКОВОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

14.03.04.-патологічна фізіологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль-2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського, МОЗ України.

**Науковий керівник:** Доктор медичних наук, професор  
**Шманько Володимир Васильович,**  
Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України,  
професор кафедри фармакології з клінічною  
фармакологією і фармацією та фармакотерапією

**Офіційні опоненти:**

Доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович,** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини.

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

Захист відбудеться 26 жовтня 2007 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі,1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 22 вересня 2007 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Одним з факторів зростання захворюваності людей на даний час є суттєве погіршення екологічної ситуації (Ю.І. Губський, 2004; Н.В. Літвінова, 2000). Це, в першу чергу, стосується патології гепатобіліарної системи, оскільки печінка є центральним органом, який забезпечує процеси детоксикації організму (М.С. Игнатов и соавт., 2003), а також органів сечовидільної системи, які є найбільш вразливими по відношенню до ендогенних та екзогенних токсинів, тому що більшість токсичних речовин виводиться через нирки (С.В. Гірін, 2002). Зменшення виділення токсичних метаболітів призводить до їх затримки в організмі й посилення їх пошкоджуючої дії, що сприяє розвитку гострої або хронічної печінково-ниркової недостатності. Клінічні прояви поєданого токсичного ураження печінки й нирок зустрічаються більше ніж у 30 % випадків гострих отруєнь (Ю.И. Губский, 2002). Вивчення механізмів патологічних процесів при токсичних ураженнях цих органів, як і розвитку печінково-ниркової недостатності на рівні клітин, органел, мембран і ферментів, є актуальним завданням теоретичної медицини, розв'язання якого дозволить наблизитись до розуміння молекулярно-біологічних закономірностей патологічних змін в органах під впливом патогенних агентів. Це буде сприяти розробці більш ефективного лікування печінково-ниркової недостатності, оскільки на сьогодні воно залишається незадовільним, а летальність при цьому стані досягає 50-75 % (Е.А. Лужников, Л.Г. Костомаров, 2001).

Виходячи із сучасних уявлень про те, що більшість патологічних процесів у печінці та нирках обумовлено зміною антиокиснювальної активності й посилення процесів перекисного окиснення, перспективним є застосування антиоксидантів у комплексному лікуванні печінково-ниркової недостатності. У цьому плані особливий інтерес викликають мікроелемент селен і його сполуки, що мають антиоксидантні властивості (К.О. Шарипов, 2002).

Іншим напрямком фармакотерапії токсичних уражень печінки, який базується на уявленні про наявність функціонального взаємозв'язку між детоксикаційною та імунною захисними системами організму, а також на фактах участі аутоімунних процесів у патогенезі екзотоксикозів, є використання імуномодулюючих препаратів (О.М. Мінак, 2003). В літературі практично не зустрічаються повідомлення про вплив імуномодуляторів на ті фундаментальні молекулярні процеси, порушення яких за отруєння ксенобіотиками якраз і призводять до розвитку патоморфологічної і патобіохімічної картини гепато-ренальної недостатності.

Зростання концентрації токсичних сполук різного генезу в організмі та нездатність фізіологічних систем детоксикації (печінка, нирки) знешкодити або метаболізувати й вивести їх зумовлює доцільність використання сорбційних методів детоксикації, зокрема ентеросорбції

(В.В. Стрелко и соав., 2003).

Патогенез печінково-ниркової недостатності, викликаній комбінованим введенням тетрахлорметану та етиленгліколю, повністю не з'ясований. Зокрема, не встановлена роль порушень захисних систем організму, не досліджено стан мембранних структур, не вивчено механізми комбінованої дії тетрахлорметану й етиленгліколю на стан імунної системи та показники ендогенної інтоксикації. Дані про способи лікування гепато-ренальної недостатності за комбінованої дії тетрахлорметану й етиленгліколю малочисельні і суперечливі. Це визначає актуальність проведених нами експериментальних досліджень та вказує на доцільність пошуку нових способів корекції викликаних патологічних змін.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Вибраний напрямок дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського “Вивчення патогенетичних основ поєднаної патології гастроуденальної і гепатобіліарної системи у дітей і дорослих з метою розробки оптимальних методів лікування” (№ державної реєстрації 0100U001943). У виконанні якої автор провів дослідження стосовно гепатотоксичного впливу ксенобіотиків та експериментально апробував схеми корекції цих порушень.

Тема дисертації затверджена проблемною комісією «Патологічна фізіологія та імунологія», витяг з протоколу № 52 від 13 квітня 2006 року.

**Мета і завдання дослідження.** З'ясувати особливості функціонування захисних систем організму за умов печінково-ниркової недостатності, зумовленої комбінованою дією тетрахлорметану і етиленгліколю, а також розробити ефективні схеми корекції порушень цих систем.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити рівень активності процесів ліпопероксидації і стан ферментної та неферментної ланок антиоксидантної системи за умов ізольованого введення тетрахлорметану і етиленгліколю та їх комбінованого застосування.
2. З'ясувати стан імунної системи у тварин з печінково-нирковою недостатністю хімічної етіології.
3. Дати оцінку показникам вираженості ендогенної інтоксикації за умов комбінованого застосування тетрахлорметану й етиленгліколю.
4. Встановити вплив препарату селену на стан антиоксидантної, імунної та детоксикуючої систем захисту у тварин з печінково-нирковою недостатністю, викликану комбінованим введенням тетрахлорметану та етиленгліколю.
5. Дослідити ефективність настойки ехінацеї для корекції захисних систем організму за умов

печінково-ниркової недостатності хімічної етіології.

6. Встановити можливість корекції порушень захисних систем організму, викликаних комбінованим введенням тетрахлорметану і етиленгліколю, за допомогою ентеросорбента полісорбу.

7. Провести порівняльний аналіз ефективності легалону з препаратами селену, ехінацеї та полісорбу при експериментальній печінково-нирковій недостатності хімічної етіології.

8. Обґрунтувати доцільність використання комбінації препаратів селену, ехінацеї та полісорбу для корекції порушень захисних систем організму тварин з печінково-нирковою недостатністю хімічної етіології.

*Об'єкт дослідження* – печінково-ниркова недостатність, викликана комбінованим введенням чотирихлористого вуглецю і етиленглікою.

*Предмет дослідження* – стан ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту, гуморального імунітету, ендогенної інтоксикації у тварин з експериментальною печінково-нирковою недостатністю хімічної етіології. Визначення ефективності препаратів селену, ехінацеї, полісорбу та їх комбінації з метою корекції показників захисних систем організму тварин з печінково-нирковою недостатністю.

*Методи дослідження.* Біохімічні – для визначення показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, вираженості ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету; морфологічні – для дослідження структури тканин печінки і нирок в умовах норми і патології; статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше з'ясовано роль провідних ланок патогенезу експериментальної печінково-ниркової недостатності, викликаній комбінованим введенням тетрахлорметану та етиленгліколю.

Показано, що деструктивний процес у печінці та нирках пов'язаний з різким зниженням у них сульфгідрильних груп, активності супероксиддесмутази, вмісту токоферолу та нагромадженням циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів класів А, М, G, маркерів ендогенної інтоксикації, азотистих продуктів креатиніну і сечовини та зниження їх концентрації в сечі.

Вперше з'ясовано, що введення в період розвитку печінково-ниркової недостатності препаратів селену та полісорбу знижує активність процесів ліпопероксидації, покращує систему антиоксидантного захисту, зменшує вираженість токсичного синдрому, а ехінацеї – сприяло зниженню вмісту імунних комплексів та концентрації в крові імуноглобулінів А, М, G. Доведено, що ефективність досліджуваних середників значно вища при комбінованому використанні препаратів

селену, полісорбу та ехінацеї, що пов'язано з одночасним впливом на різні патогенетичні ланки ушкоджень печінки та нирок за умови токсичного впливу тетрахлорметану та етиленгліколю.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати експериментальних досліджень дозволили патогенетично обґрунтувати використання з метою корекції при токсичних ураженнях печінки і нирок тетрахлорметаном та етиленгліколем селеновмісних антиоксидантів, імуномодулятора рослинного походження та ентеросорбції. Зокрема доведена можливість застосування «Селен-хелату», есберітоксу та полісорбу як ефективних засобів корекції порушень захисних систем організму в умовах експериментальної печінково-ниркової недостатності хімічного генезу. Експериментально показана доцільність комбінованого застосування досліджуваних препаратів, які ефективніше нормалізують показники захисних систем організму в уражених тварин, а також попереджують порушення функції печінки і нирок. Результати роботи впроваджені у навчальний процес і використовуються в науково-дослідній роботі на кафедрах Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка, Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського державного медичного університету, Вінницького державного медичного університету імені М.І. Пирогова, що підтверджено актами на впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведені експериментальні дослідження, статистична обробка результатів, написання та оформлення дисертації. Лабораторні дослідження проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, за що автор виносить щире подяку співробітникам за створення належних умов і сприяння. Формулювання завдань та інтерпретацію результатів здійснено разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднено на науково-практичній конференції “Досягнення і невирішені питання гастроентерології” (Харків, 1998 р.); на підсумковій науковій конференції Тернопільської державної медичної академії імені І.Я. Горбачевського “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”, (Тернопіль, 1999 р.); на II, IV міжнародному конгресі молодих вчених і студентів (Тернопіль, 1998, 2000 роки); міжнародній науково-практичній конференції «Дні науки 2005» (Дніпропетровськ, 2005); IX міжнародній науково-практичній конференції «Наука та освіта - 2006» (Дніпропетровськ, 2006); I міжнародній науково-практичній конференції «Наука и технологи: шаг в будущее - 2006» (Белгород, 2006); міжнародному медико-фармацевтичному конгресі «Ліки та життя» (Київ, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 14 наукових робіт. Основні фрагменти

досліджень викладені у п'ятьох фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, і дев'ять - в матеріалах наукових конференцій і конгресів.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 154 сторінках комп'ютерного друку, з яких 118 сторінок займає основний текст і складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 30 таблицями та 22 рисунками. Список літератури містить 285 джерел, з яких 202 надруковані кирилицею, 83 - латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження** З метою реалізації поставлених завдань проведено досліди на 240 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,14-0,18 кг. Тварин утримували в віварії Тернопільського державного університету імені І.Я.Горбачевського. Годування щурів проводили відповідно до норм інституту харчування АМН України, призначених для даного виду тварин (Наказ МОЗ СРСР № 1179 від 10 жовтня 1983 року. - «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения»). Догляд за тваринами та всі маніпуляції проводили у відповідності з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), а також «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) та вимог додатку до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1977 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин». Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету (протокол № 11 від 2006 р.), порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи на експериментальних тваринах не виявлено.

Всі піддослідні тварини були поділені на такі групи: 1 – контроль (28 тв.), 2 – тетрахлорметан (24 тв.), 3 – етиленгліколь (24 тв.), 4 – тетрахлорметан + етиленгліколь (24 тв.), 5 - тетрахлорметан + етиленгліколь + полісорб (28 тв.), 6 – тетрахлорметан + етиленгліколь + «Селен-хелат» (28 тв.), 7 – тетрахлорметан + етиленгліколь + есберітокс (28 тв.), 8 – тетрахлорметан + етиленгліколь + «Селен-хелат» + есберітокс + полісорб (28 тв.), 9 – тетрахлорметан + етиленгліколь + легалон (28 тв.).

Модель експериментального токсичного ураження тетрахлорметаном викликала за допомогою підшкірного введення токсиканта у дозі 4 мл/кг у вигляді 50 % розчину на рослинній олії щоденно протягом чотирьох діб (А.А. Гудима, М.С. Гнатюк, 1998; А.С. Саратиков и другие, 2003). Токсичне ураження етиленгліколем викликали шляхом введення 1 % розчину його протягом семи діб

з питною водою (Е.Ю. Бонитенко, 2003).

Комбіноване ураження тетрахлорметаном і етиленгліколем моделювали шляхом уведення тваринам тетрахлорметану підшкірно в дозі 4 мл/кг у вигляді 50 % розчину на рослинній олії щоденно протягом чотирьох діб і з тієї ж самої доби 1 % розчину етиленгліколю з питною водою протягом семи діб, що призводить до виражених патологічних змін у печінці і нирках з порушенням їх фільтраційної та реабсорбційної функції. Дослідження проводили на восьму добу.

Як засоби корекції токсичних уражень тетрахлорметаном і етиленгліколем використовували полісорб (порошок для приготування суспензії по 12 г, Джанкойсько-Сивашський ДЕЗ, АР Крим, Україна), який вводили внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, селеновмісний препарат «Селен-Хелат» (APOZEMA, Німеччина) у дозі 50 мг/кг з третьої по сьому доби експерименту внутрішлунково у вигляді 1 % крохмальної суспензії. Імуномодулюючий засіб – настойка кореня ехінацеї пурпурової (ESBERITOX) (Schaper & Brummer, Німеччина) вводилась у дозі 20 мл/кг маси тварини інтрагастрально з третьої по сьому добу досліду. Комбіноване введення препаратів проводили за наступною схемою: полісорб у дозі 500 мг/кг внутрішньошлунково зондом з четвертої по сьому добу експерименту за 3 год до введення препарату селену та есберітоксу, «Селен-хелат» у дозі 50 мг/кг з четвертої по сьому добу експерименту внутрішньошлунково зондом через 3 год після введення полісорбу, есберітокс у дозі 20 мг/кг внутрішньошлунково зондом з четвертої по сьому добу експерименту разом із препаратом селену. Легалон вводили внутрішньошлунково з четвертої по сьому добу експерименту у дозі 40 мг/кг. Гострі досліди проводили через 24 год після останнього введення корегувальних агентів. Евтаназію проводили під легким ефірним наркозом.

Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) в сироватці крові визначали за методом Reitman-Frankel. Активність процесів вільнорадикального окиснення досліджували у тканині печінки й нирок, а саме малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК) у гомогенатах печінки і нирок проводили за методом Z. Placer.

У гомогенатах печінки і нирок визначали активність (СОД), вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп, вітаміну Е. Концентрацію вітаміну Е визначали флюориметричним методом.

Концентрацію імуноглобулінів класів А, М, G визначали біохімічним методом згідно Badin, Ronsellet у модифікації Є.І.Ларського і М.П.Кравченко. Циркуючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методикою Ю.А.Гриневича і А.Н.Алферової. Стан ендогенної інтоксикації оцінювали за вмісту МСМ, які визначали при довжині хвилі 254 нм (МСМ<sub>1</sub>) і 280 нм (МСМ<sub>2</sub>), за методом Н.І.Габріеляна і співавт. Визначали креатинін по кольоровій реакції Яффе (метод Поппера) і сечовину в сироватці крові і сечі. Морфологічні дослідження печінки і нирки проводились під світловим мікроскопом традиційно підготовлених зрізів забарвлених гематоксилін-еозином.



Всі цифрові результати підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами з розрахунком середнього арифметичного (M), стандартної похибки середнього арифметичного, t – критерію Ст'юдента, рівня значущості P. Зміни вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз отриманих нами результатів показав, що введення тетрахлорметану в дозі 4 мл/кг призводить до ураження печінки й нирок, з перевагою гепатотоксичної дії, на що вказує значне зростання в плазмі крові активності АлАТ – маркерного ферменту цитолізу гепатоцитів. Так, порівняно з контрольною групою активність АлАТ під впливом тетрахлорметану зростала в 1,7 раза ( $P < 0,05$ ), а при застосуванні етиленгліколю – в 1,1 раза ( $P < 0,05$ ). Застосування двох ксенобіотиків призводить до більш виражених токсичних змін, що підтверджуються підвищенням АлАТ на 27 % порівняно з групою ураженою лише чотирихлористим вуглецем ( $P < 0,05$ ) та на 95 % з групою, якій вводили етиленгліколь ( $P < 0,05$ ).

Дослідження вмісту продуктів ліпопероксидації в печінці і нирках, свідчать про посилення перекисного окиснення ліпідів у цих органах. Так, у печінці вміст МДА після введення тетрахлорметану зростав в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ), при використанні етиленгліколю в 1,3 раза ( $P > 0,05$ ), а при введенні етиленгліколю та тетрахлорметану одночасно показник МДА зростав у 2,5 раза ( $P < 0,05$ ). У свою чергу вміст ДК відповідно зростав в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ) і в 1,4 раза ( $P < 0,05$ ), а при поєднаному впливі токсикантів – у 2,7 раза ( $P < 0,05$ ).

Введення тетрахлорметану та етиленгліколю сприяє накопиченню МДА і ДК у гомогенатах нирки. Так, МДА зростав під впливом тетрахлорметану в 1,6 раза та в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ) під впливом етиленгліколю. Поєднання токсикантів призводило до зростання МДА нирок у 5,4 раза ( $P < 0,05$ ). Відповідно зростав і вміст ДК. Порівнюючи концентрації МДА та ДК у тканині печінки та нирок, з'ясувалося, що чотирихлористий вуглець в більшій мірі активує процеси переокиснення ліпідів у печінці, тоді як етиленгліколь має переважно нефротропне спрямування своєї дії. Так, в гомогенатах печінки ураження під впливом тетрахлорметану за показником МДА було вище на 15 %, а ДК – на 50 %, ніж під впливом етиленгліколю. В гомогенатах нирки ураження під впливом етиленгліколю за показником МДА було вище на 38 %, а ДК – на 7 %, ніж під впливом тетрахлорметану. Разом з тим, активність СОД під впливом токсикантів зменшується на 55,9 %, а вміст вітаміну Е - на 37,2 %. Під впливом тетрахлорметану рівень SH-груп у нирках зменшився на 43,1 %, вітаміну Е – на 10,9 %, а активність СОД – на 6,7 %, проте зросла кількість S-S-груп, відповідно в 1,6 раза. Введення етиленгліколю супроводжувалось вираженішими змінами з боку нирок, а також зафіксовано зменшення вмісту SH-груп і вітаміну Е відповідно на 45,3 і 26,6 %, тоді як активність СОД знижувалась на 41,0 %, а вміст S-S-груп зріс у 2 раза в порівнянні з контролем.

При поєднаному застосуванні тетрахлорметану і етиленгліколю рівень SH-груп зменшився в 3,1 раза, вітамін E – на 38,1 %, активність СОД – тільки на 45,6 %, тоді як рівень S-S-груп зріс в 3,1 рази у порівнянні з контрольними тваринами. Під впливом тетрахлорметану відбувалось зростання кількості ЦК у 2 раза та імуноглобулінів, відповідно А – в 1,8, G – в 1,4 і М – в 2,6 раза у порівнянні з контролем. Під впливом етиленгліколю також отримано збільшення вмісту ЦК на 45 %, імуноглобулінів А і G відповідно на 80 і 27 % у порівнянні з контрольними тваринами. Введення етиленгліколю на тлі тетрахлорметану супроводжувалось значно інтенсивнішими змінами імунних процесів – концентрація ЦК збільшилася у 2,95 раза, а рівень імуноглобулінів А і М зріс в 1,45 і 2,76 раза у порівнянні з контрольними тваринами.

Інтоксикація тварин тетрахлорметаном та етиленгліколем супроводжувалась значним зростанням показників ендогенної інтоксикації. Так, після введення тетрахлорметану спостерігалось підвищення вмісту  $MCM_1$  на 20,1 %, а  $MCM_2$  – у 2,4 раза у порівнянні зі здоровими щурами. Інтоксикація етиленгліколем в меншій мірі стимулювала накопичення проміжних продуктів обміну, ніж тетрахлорметан. Вміст  $MCM_1$  суттєво не змінювався, а  $MCM_2$  – зростав на 68,6 % у порівнянні з контрольною групою тварин. При поєднаному введенні тетрахлорметану і етиленгліколю виявлено зміни показників, які вказують на значне зростання ендотоксикозу, а саме: концентрація  $MCM_1$  у крові збільшувалась в 1,8 раза, а  $MCM_2$  – у 6 разів у порівнянні з контрольними тваринами.

Аналіз результатів дослідження вмісту креатиніну в крові показав, що введення в дозі 4 мл/кг призводить до зростання цих показників. Так, при застосуванні тетрахлорметану креатинін крові збільшувався на 83 % в порівнянні до групи контролю, використання етиленгліколю - на 116 %. Комбіноване ураження токсикантами призводило до підвищення креатиніну крові на 134 % більше за показник контрольної групи ( $P<0,05$ ). Відмічено негативний вплив токсикантів й на показники сечовини крові. Під дією тетрахлорметану вміст сечовини зріс в 1,6 раза ( $P<0,05$ ). Введення етиленгліколю також призводило до збільшення концентрації сечовини в 1,7 раза, а поєднане введення токсикантів - до 1,8 раза ( $P<0,05$ ). При застосуванні тетрахлорметану та етиленгліколю відмічено наростання креатиніну та сечовини в сечі. Введення тетрахлорметану супроводжувалося зниженням показників креатиніну сечі на 24,5 %, в порівнянні із групою контролю. Введення етиленгліколю призводило також до зниження цього показника на 29,2 %, а поєднане введення токсикантів викликало зменшення рівня креатиніну сечі на 31,5 % ( $P<0,05$ ). При застосуванні тетрахлорметану концентрація сечовини у сечі порівняно з групою контрольних тварин була на 26,2 % нижчою. Відмічено більш виражений негативний вплив етиленгліколю. Так рівень сечовини був на 39 % нижчим за контрольну величину. Поєднане введення токсикантів зумовлювало ще більше відхилення вмісту сечовини в сечі, а саме на 46,3 % нижче у порівнянні з групою контролю ( $P<0,05$ ).

Результати вказували, що комбіноване введення тетрахлорметану й етиленгліколю приводило до дискоординації захисних механізмів: значно активуються процеси ліпідної пероксидації, порушується ферментна та неферментна ланки антиоксидантної системи, зазнають значних змін показники імунного захисту та ендогенної інтоксикації. Це вимагає пошуку патогенетично обґрунтованих засобів корекції викликаних ксенобіотиками порушень. З цією метою нами було вивчено ряд середників, які, на наш погляд, можуть мати нормалізуючий вплив на ті процеси, які зазнали порушень під впливом тетрахлорметану та етиленгліколю.

За останні роки зріс інтерес дослідників до вивчення ролі селену в регуляції різноманітних метаболічних функцій організму. Зокрема, встановлено, що препарати селену беруть участь у процесах детоксикації продуктів пероксидації арахідонової кислоти, синтезу гормонів щитовидної залози, а також контролюють стан гуморального та клітинного імунітету. Снітинський В.В. та Антонюк Г.Л. (2006) у своїх роботах по вивченню селену вказують, що недостатність мікроелемента селену посилює токсичний вплив ксенобіотиків. Тому з метою зниження токсичної дії тетрахлорметану та етиленгліколю на організм, ми використовували препарат селену – «Селен-хелат».

Аналіз отриманих нами результатів показав, що застосування препарату селену при комбінованому ураженні печінки і нирок тетрахлорметаном і етиленгліколем сприяє покращенню функціонально-біохімічного стану печінки і нирок. Так, активність АлАТ при цьому зменшувалась на 38,7 % у порівнянні з нелікованими тваринами. Відмічено зменшення МДА у плазмі крові на 29,5 %, відносно уражених тварин, яким корекція не проводилась ( $P < 0,05$ ). Дослідження процесів перекисного окиснення ліпідів у печінці та нирках також засвідчило наявність у препарату селену вираженої антиокиснювальної дії. Так, вміст МДА в печінці під впливом селену знижувався. Вміст МДА в нирках теж зменшувався ( $P < 0,05$ ).

Позитивний вплив селену відмічено також відносно концентрації ДК. Так, вміст ДК у печінці зменшився в порівнянні з нелікованими тваринами ( $P < 0,05$ ). Рівень ДК нирок теж знижувався під впливом селену. Оскільки селен входить до складу глутатіонпероксидази – одного з ключових ферментів глутатіонової ланки антиоксидантної системи, важливо було дослідити вплив препарату селену на показники антиоксидантного захисту у тварин з печінково-нирковою недостатністю. Отримані нами результати вказують на позитивний вплив препарату селену на досліджувані нами показники. Так, рівень SH-груп під впливом препарату селену в печінці зростав в 1,7 рази, а S-S-груп – зменшувався в 1,1 рази. Відмічалась також позитивна динаміка показників антиоксидантного захисту в нирках під впливом селеновмісного препарату. Ці зміни були більш вираженими, ніж у печінці. Рівень SH-груп зростав у гомогенаті нирок у 2,6 рази, а рівень S-S-груп знижувався в 1,6

рази. Нами відмічено також значне зростання активності СОД, що достовірно перевищувало рівень показників уражених тварин і практично досягало рівня здорових. Так, під впливом селену активність СОД печінки зростала у 2,3 рази і досягала рівня контролю, а активність СОД у нирках - в 1,7 рази. Концентрація вітаміну Е у печінці та нирках теж змінювалася під впливом селену. Вона зросла на 39,9 % у печінці та на 35,6 % – у нирках.

Позитивні зміни відмічені й у гуморальній ланці імунітету. Так, відмічено зменшення ЦІК на 23,7 %, тенденція до зменшення імуноглобулінів А і G та зниження концентрації імуноглобулінів М у 2,1 рази. Під впливом селену змінювалася концентрація середніх молекул, так МСМ<sub>1</sub> зменшились на 27,9 %, а МСМ<sub>2</sub> – на 73,9 %.

Позитивні зміни спостерігалися й при дослідженні креатиніну та сечовини. Так, після введення селену концентрація креатиніну в крові зменшилася на 51,8 %, а сечовини - на 35,0 %.

Популярним імуномодулятором та адаптогеном в Україні, також як в Європі і Америці, є ехінацея пурпурова у вигляді різних препаратів: таблеток сухого соку, рідкого екстракту, настоянки, льодяників, мазі, гомеопатичних засобів, тощо (Н.Горчакова, 2002; И.С.Чекман, 2001). При застосуванні нами ехінацеї, ми виявили позитивний вплив на стан плазматичних мембран гепатоцитів. Відмічена тенденція до зниження активності АлАТ (на 27,5 % у порівнянні з ураженими тваринами).

Подібна закономірність спостерігалась і відносно одного з показових параметрів активності ліпідної пероксидації – МДА, вміст якого знижувався під впливом ехінацеї на 17,3 % відносно уражених тварин ( $P > 0,05$ ). Дослідження процесів перекисного окиснення ліпідів у печінці та нирках також засвідчило наявність в ехінацеї певної антиокиснювальної активності. Так, вміст МДА у печінці знизився під впливом ехінацеї на 62,5 %, а ДК - на 21 %, що було достовірно меншим, ніж в уражених тварин, котрим медикаментозну корекцію не проводили ( $P < 0,05$ ). У нирках також відмічено зміни показників перекисного окиснення ліпідів. Введення ехінацеї призводило до зниження рівня МДА на 32,1 %, а ДК – на 22,6 %, порівняно з нелікованими тваринами.

Відмічено позитивний вплив ехінацеї на показники антиоксидантного захисту в тканині печінки і нирок уражених тварин. Так, рівень SH-груп у печінці під впливом коригуючого середника зріс в 1,4 рази, порівняно з групою тварин, уражених токсикантами, а показник S-S-груп зменшився в 1,3 рази.

Нами відмічено також зростання активності СОД в тканині печінки в 1,5 рази. Концентрація вітаміну Е збільшувалась під впливом ехінацеї в 1,3 рази порівняно з групою тварин уражених токсикантами. Під впливом ехінацеї система антиоксидного захисту в нирках також зазнавала позитивної динаміки. Рівень SH-груп зростав у гомогенаті нирок у 2 рази, а рівень S-S-груп

знижувався в 1,2 рази. Активність СОД в нирках сягала майже рівня контрольної групи, а вміст вітаміну Е був вищим в 1,3 рази, порівняно з тваринами, яким корекція не проводилась.

Позитивні зміни від застосування ехінацеї були виявлені й з боку показників гуморального імунітету організму. Під впливом препарату зменшувався вміст ЦІК у крові в 1,4 рази. Спостерігалось зменшення вмісту імуноглобулінів А, G та М (відповідно на 15,8, на 12,7 та 44,5 %). Вміст, МСМ<sub>1</sub> під впливом препарату ехінацеї знижувався всього на 4,7 % ( $P > 0,05$ ). Концентрація МСМ<sub>2</sub> зменшувалася на 65,8 % ( $P < 0,05$ ) порівняно з групою тварин уражених тетрахлорметаном та етиленгліколем.

Суттєві зміни спостерігалися також при дослідженні креатиніну та сечовини крові та сечі. Зокрема, після введення препарату ехінацеї концентрація креатиніну в крові зменшувалась на 42,5 % в порівнянні з групою тварин, уражених ксенобіотиками ( $P < 0,05$ ), а вміст сечовини в крові зменшувався на 28,7 % ( $P < 0,05$ ). Позитивні зміни відмічено з боку показників азоту сечі.

Праці Кравчик А.А. (2004 р.) та інших вказують, що зв'язуючи в кишечнику ендотоксин грамнегативних бактерій і знижуючи ступінь ендотоксемії, ентеросорбція покращує функціональний стан нирок, дозволяє зменшити навантаження на печінку і в той же час попередити її ушкодження. З цією метою нами використовувався препарат полісорб.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що полісорб зумовлює стабілізуючий вплив на плазматичні мембрани гепатоцитів. На це вказує зниження активності АлАТ на 26,2 % порівняно з тваринами, ураженими тетрахлорметаном та етиленгліколем ( $P < 0,05$ ). При цьому змінювалась також активність переокиснення ліпідів. Так, вміст МДА у крові за введення полісорбу знижувався на 41,0 % відносно уражених тварин ( $P < 0,05$ ). Активність процесів ПОЛ у печінці та нирках також послаблювалася під впливом сорбенту. У печінці вміст МДА знизився в 1,4 рази, в порівнянні з величиною, що спостерігалась при ураженні, а в нирках - в 3,5 рази. Концентрація ДК в органах під впливом полісорбу теж суттєво змінювалась. Так, відмічено зменшення ДК у печінці в 1,4 рази, а в нирках – в 1,2 рази ( $P < 0,05$ ). Рівень SH-груп у печінці під впливом ентеросорбенту дещо зростав, хоча зміни виявились статистично достовірними. Поряд з цим вміст S-S-груп зменшився в 1,4 рази ( $P < 0,05$ ). Концентрація вітаміну Е у печінці за цих умов підвищувалась. Так, під впливом полісорбу вміст вітаміну Е підвищувався 16,1 %, відповідно до групи ураження. Активність СОД зростала на 55,9 %.

Система антиоксидного захисту в нирках змінювалась під впливом коригуючого середника в напрямку її стабілізації. Так, вміст SH-груп зростав у 2,5 рази, вміст S-S-груп зменшувався у 2,4 рази. Активність СОД зростала в 1,6 рази, а вміст вітаміну Е підвищився в 1,4 рази під впливом полісорбу. Застосування полісорбу позитивно впливало й на досліджувані показники гуморального

імунітету. На це вказує зменшення вмісту ЦК у крові у 2,2 рази. Спостерігалася тенденція до зменшення імуноглобуліну А та істотно знижувалися концентрації імуноглобулінів G та M.

В роботах В.А. Пайкуш, Л.С. Виговської та інших (2002) вказують, що механізм ентеросорбції при застосуванні сорбентів подібний до кишечного діалізу. Тобто, наголошується на високу поглинальну здатність сорбентів стосовно до інтегрального показника ендогенної інтоксикації організму – середніх молекул. Як свідчать результати наших досліджень полісорб зменшував рівень ендогенної інтоксикації. Так, під впливом сорбенту вміст МСМ<sub>1</sub> знижувався на 27,2 %, а МСМ<sub>2</sub> зменшувалися на 74,6 % ( $P < 0,05$ ). При застосуванні полісорбу в групах тварин на фоні дії ксенобіотиків спостерігалися зниження вмісту креатиніну та сечовини в крові. Так, концентрація креатиніну в крові зменшилася на 37,4 %, а сечовини крові – на 16,5 %. У сечі рівень креатиніну збільшився на 30,1 %, а сечовини зріс під впливом сорбента на 41,7 %.

Роздільне введення препаратів селену, ехінацеї та полісорбу супроводжувалось переважаючим впливом кожного з них на окремі ланки патогенезу печінково-ниркової недостатності, викликаной введенням тетрахлорметану та етиленгліколю, однак жоден з цих середників не спричиняв нормалізації всіх досліджуваних нами ланок захисних систем організму. Зважаючи на це, ми досліджували ефективність комбінованого застосування цих препаратів. З метою порівняння ефективності досліджуваних нами засобів, ми використовували легалон – препарат з гепатопротекторними властивостями, який входить у схеми традиційної терапії токсичних уражень печінки.

Аналізуючи отримані нами результати можна констатувати, що досліджувана нами комбінація в більшій мірі стабілізує плазматичні мембрани гепатоцитів, ніж кожен з цих препаратів окремо, а також гепатопротектор легалон. На це вказує нормалізація активності АлАТ. Так, ензимна активність порівняно з ураженими тваринами була нижчою у 2,05 рази і знаходилась майже на рівні контролю. Виявилось, що величина АлАТ при комбінованому застосуванні препаратів була на 17,0 % нижчою порівняно з групою тварин, яка отримувала легалон. Вміст у сироватці крові МДА також знижувався в 1,7 рази і лише на 5,0 % перевищував показник контрольних тварин ( $P > 0,05$ ), а у групі з застосуванням легалону – на 7 % ( $P > 0,05$ ).

Досліджувана нами комбінація препаратів у значно більшій мірі, ніж кожний препарат окремо, впливала на нормалізацію показників ліпідної пероксидації в печінці та нирках. Так, вміст МДА у печінці знизився в 1,7 рази, ніж в нелікованих тварин. Встановлено, що поєднане застосування препаратів зумовлює на 24,0 % більше зниження цього показника, в порівнянні з групою тварин, які одержували легалон. Вміст МДА нирки під впливом комбінованого застосування коригуючих середників зменшився у 5 разів і фактично досягнув рівня контрольної групи. Отримано, що

комбіноване застосування препаратів ехінацеї, полісорбу та селену на 66,7 % мало вищі показники за групу з легалоном, за даними МДА нирок.

Позитивні результати нами зафіксовані й під впливом комбінування препаратів і при визначенні ДК печінки та нирок. Так, вміст ДК у печінці зменшився в 2,1 рази під впливом комбінації коригувальних середників. Порівняння впливу легалону та комбінації препаратів вказувало, що група з застосуванням селену, ехінацеї та полісорбу ефективніша за даними ДК печінки на 25,0 %, а нирок – на 26,9 %. Аналіз динаміки показників ДК нирок під впливом комбінацій препаратів засвідчив зниження в 1,6 рази порівняно до групи уражених тварин. Вміст вільних SH-груп у печінці зріс в 1,7 рази стосовно групи ураження, а при використанні легалону показники були на рівні контролю. Порівнюючи групу з застосуванням легалону та групу з комбінуванням препаратів, ми з'ясували, що препарати селену, полісорбу та ехінацеї в 1,3 раза ефективніші за групу з легалоном. Рівень S-S-груп знизився в 1,6 раза під впливом комбінованих середників, а під впливом легалону 1,2 раза, тобто комбіноване введення середників на 24,2 % виявилось дієвіше за групу з легалоном. Активність СОД при введенні селену, полісорбу та ехінацеї в порівнянні з ураженими тваринами підвищилась в 1,9 рази, що на 21,5 % вище, ніж після введення легалону. Вміст вітаміну Е під впливом комбінації препаратів зріс в 1,5 рази ( $P>0,05$ ).

Аналіз показників антиоксидантної системи захисту в нирках за даних умов також вказував на позитивну динаміку змін при застосуванні селену, полісорбу та ехінацеї при токсичному ураженні органів. Свідченням того було зростання вмісту вільних SH-груп. Порівнюючи групи комбінованого введення лікувальних середників було виявлено більшу ефективність на 16,0 %, ніж при застосування легалону. Відмічено при цьому зниження S-S-груп під впливом комбінацій препаратів у 2 рази порівняно з групою контролю. Препарат полісорб, селен та ехінацея виявилися на 22,6 % дієвіші при комбінованому їх застосуванні, ніж введення легалону. Активність СОД зросла в 1,8 рази і практично досягнула рівня контрольних тварин ( $P>0,05$ ), а це на 10,7 % вище за введення легалону, особливе значення в активації цього ферменту мав препарат ехінацеї. Вміст вітаміну Е підвищувався у порівнянні з ураженими щурами в 1,5 рази, під впливом комбінованої дії середників. Комбінація селену, полісорбу та ехінацеї за підрахунками, виявилася ефективнішою за легалон на 12,8 %.

Досліджуваний нами комплекс препаратів виявився ефективнішим в нормалізації показників гуморального імунітету, ніж при окремому застосуванні цих середників. Так, концентрація в крові ЦІК зменшилася у 2,4 рази стосовно уражених тварин. Порівнюючи групу комбінованих середників та групу з легалоном виявилось, що перша ефективніша на 42,3 %. Окреме введення досліджуваних нами середників не призводило до нормалізації вмісту імуноглобулінів. Однак їх комбінація

дозволила нормалізувати ці показники. Зокрема вміст Ig A зменшився в 1,5 рази і майже досягнув рівня контрольних тварин. Концентрація Ig G та Ig M знижувалась відповідно в 1,3 та 2,4 рази. Обидва показники не відрізнялись від контролю, що вказує на виражений імуномодулюючий ефект даної комбінації. Група з легалоном виявилася менш ефективною, за показниками імуноглобулінів класу A, G та M на 27,3, 19,5, і 40,7 % у порівнянні з групою, що отримувала комбіноване лікування.

При аналізі показників ендогенної інтоксикації, нами також виявлено потенціюючий ефект досліджуваної комбінації. Під впливом коригуючого комплексу виявлено зменшення концентрації МСМ<sub>1</sub> на 38,0 %, ніж в уражених тварин. Дана комбінація мала більш виражений позитивний вплив, ніж легалон на 18,4 %. Вміст МСМ<sub>2</sub> під впливом комбінацій полісорбу, селену та ехінацеї зменшився на 76,5 % від рівня уражених тварин, що статистично достовірно, ніж при окремому введенні кожного з препаратів. Причому введення комбінації цих середників, має на 28,5 % вищі показники, ніж при використанні легалону ( $P < 0,05$ ).

Після введення цих середників концентрація креатиніну в крові зменшилась на 53,2 % від рівня нелікованих тварин. Рівень креатиніну в крові був нижчим на 28,5 % від групи, що отримувала легалон. Концентрація сечовини в крові при цьому на 35,6 % була меншою від уражених тварин. Рівень сечовини в крові при застосуванні комбінації препаратів селену, ехінацеї та полісорбу був на 23,0 % ефективніший, ніж при застосуванні легалону ( $P < 0,05$ ). Аналіз креатиніну в сечі вказував, що комбіноване введення препаратів підвищує показник на 30,6 %, стосовно нелікованих тварин. А порівнюючи нашу комбінацію з групою, що лікована легалоном, виявлено більш позитивний вплив селену, ехінацеї та полісорбу на 15,2 % ( $P < 0,05$ ).

Гістологічні дослідження печінки піддослідних тварин в умовах комплексного лікування після отруєння етиленгліколем та тетрахлорметаном показали покращення структури органу у порівнянні з нелікованими щурами. Значно менше розширення та кровонаповнення судин, тільки на окремих ділянках синусоїдні гемокапіляри потовщені, а їх просвіти заповнені форменими елементами крові. Лейкоцитарна інфільтрація строми незначна, наявна лише біля триад. Нормалізується структура часточок, балкове розташування гепатоцитів. Більшість клітин печінки мають базофільні ядра, оксифільну цитоплазму. Проте наявні гепатоцити з пікнотичними ядрами та просвітленою цитоплазмою. Такі ділянки невеликі за площею.

Гістологічні дослідження нирки в умовах застосування коригуючих препаратів показали, що деструктивні зміни структурних компонентів органу менш виражені, ніж у нелікованих тварин. Встановлене помірне кровонаповнення судин, крововиливи майже відсутні. Частина ниркових тілець збільшена за розмірами, має добре виражені судинні клубочки і невелику капсулу. Звивисті і прямі каналці нефронів тільки на окремих ділянках мають пошкоджений епітелій та розширені просвіти.



Гемокапіляри перитубулярної сітки також помірно змінені, вогнищево розширені і кровонаповнені лише окремі ділянки.

Впливаючи на різні ланки патогенезу печінково-ниркової недостатності, викликані введенням тетрахлорметану і етиленгліколю, значно ефективніше впливала комбінація препаратів на показники захисних систем організму, ніж ізольоване введення кожного з досліджуваних препаратів. Зокрема, завдяки їй застосуванню вдалося нормалізувати імунний статус організму, на що вказують показники циркулюючих імунних комплексів, рівень імуноглобулінів А, G, М, вітаміну Е, чого не вдавалось отримати при окремому застосуванні жодного з препаратів.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що знайшло своє відображення у встановленні особливостей ферментної та неферментної антиоксидантної системи, активності процесів пероксидації ліпідів, імунологічної реактивності, ендогенної інтоксикації та детоксикаційних систем за умови печінково-ниркової недостатності хімічної етіології та підвищення ефективності корекції порушень захисних систем організму шляхом включення селеновмісних, імуномодулюючих препаратів та ентеросорбції.

1. Чотирихлористий вуглець та етиленгліколь при їх введенні, призводять до зростання активності процесів ліпідної пероксидації та пригнічення антиоксидантного захисту. Комбіноване застосування цих токсикантів супроводжується посиленням їх негативного впливу, на що вказує ще більше зростання в печінці МДА – у 2,1 раза і в нирках - 2,4 раза та ДК відповідно – в 1,7 та в 3,2 раза у нирках порівняно зі здоровими тваринами, а також зниження показників антиоксидантного захисту, особливо у нирках: рівень SH-груп знизився в 3,1 рази, активність СОД - на 46 %, вміст вітаміну Е – 39 %.

2. Токсичне ураження тетрахлорметаном і етиленгліколем, а особливо їх комбінацією, супроводжується порушенням показників гуморального імунітету, що проявляється зростанням вмісту в крові циркулюючих імунних комплексів (у 2,9 рази) та імуноглобулінів класів А в 1,4 рази та М – у 2,8 рази порівняно зі здоровими тваринами.

3. Дискоординація метаболічних процесів, що виникає внаслідок інтоксикації тетрахлорметаном і етиленгліколем, як наслідок цього є наростання ендогенної інтоксикації: концентрація в крові МСМ<sub>1</sub> збільшується в 1,8 раза, МСМ<sub>2</sub> – у 4,9 раза, а також сечовини і креатиніну у плазмі крові (відповідно в 1,8 та 2,3 раза), за одночасного зниження їх вмісту у сечі (в 1,5 та 1,3 раза) порівняно з контрольними тваринами.

4. Застосування селеновмісного препарату «Селен-хелат» у тварин з печінково-нирковою недостатністю, викликаного комбінованим ураженням тетрахлорметаном та етиленгліколем, знижує активність у сироватці крові АлАТ (на 38,7 %), вміст в органах малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів, дисульфідних груп і підвищує вміст сульфгідрильних груп, токоферолу, активність супероксиддесмутази (у 2,3 рази).

5. Препарат ехінацеї пурпурової «Есберітокс» володіє помірною ефективністю стосовно впливу на переокиснення ліпідів та антиоксидантну систему, не впливає на показники ендогенної інтоксикації, однак більш виражено нормалізує показники гуморального імунітету (вміст ЦК зменшується в 1,3 рази, та концентрації імуноглобулінів класів А в 1,3 рази, G - 1,2 рази та М – у 1,5 рази).

6. Ентеросорбція полісорбом за умови поєднаної дії тетрахлорметану та етиленгліколю запобігає деструкції печінки і нирок та призводить до зниження в крові активності аланінамінотрансферази, вмісту продуктів пероксидації ліпідів, підвищення рівня токоферолу, зростання активності супероксиддесмутази (на 55,9 % - у печінці та у 2,5 рази – у нирках), а також зниження вмісту дисульфідних груп, циркулюючих імунних комплексів у крові (у 2,2 рази), імуноглобулінів класів А, G і М, рівня ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси, концентрації в крові креатиніну і сечовини та підвищення екскреції їх сечею.

7. Комбіноване введення «Селен-хелату», есберітоксу та полісорбу, впливаючи на різні ланки патогенезу печінково-ниркової недостатності, викликаній токсичним ураженням чотирихлористого вуглецю й етиленгліколю, супроводжується найбільш вираженим нормалізуючим впливом на показники захисних систем організму, у порівнянні з ізольованим застосуванням цих середників та препаратом легалонем, на що вказує нормалізація співвідношення ПОЛ/АОС, відновлення показників гуморального імунітету та детоксикаційної системи.

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

1. Корильчук Т.Б. Корекція печінково-ниркових порушень, викликаних токсичними ураженнями хімічної етіології // Медична хімія. - 2006. - Т. 8, № 4. - С.70-73.
2. Корильчук Т.Б. Застосування корекційних схем з препаратом селену при печінково-нирковому ураженні хімічної етіології // Biomedical and biosocial anthropology. - 2006. - № 7. - С.139-141.
3. Корильчук Т.Б. Функціонально-біохімічний стан печінки та нирок за умов токсичного ураження // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2006. - №1. - С.68-70.

4. Корильчук Т.Б. Ефективність комбінованого застосування полісорбу, препарату «Селен-хелат», трекрезану і есберітоксу при експериментальній печінково-нирковій недостатності хімічної етіології // Мед. хімія. - 2000. - Т.2, № 3. - С.41-42.

5. Шманько В.В., Корильчук Т.Б. Ефективність препарату «Селен-хелат», трекрезану та есберітоксу при експериментальній печінково-нирковій недостатності хімічної етіології // Ліки. – 2000. - № 5-6. - С.18-22. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та підготовлено роботу до друку).

6. Шманько В.В., Корильчук Т.Б. Ефективність трекрезану, селеновмісного препарату, та полісорбу при експериментальній печінково-нирковій недостатності // Матеріали республіканської науково-практичної конференції «Досягнення та невирішені питання гастроентерології».- Харків, 1998.- С.221. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

7. Корильчук Т., Мисак А., Твердохліб В. Ефективність селеновмісного препарату, есберітоксу та полісорбу при експериментальній печінково-нирковій недостатності // Матеріали II Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль, 1998. - С. 78. (Здобувачем проведено підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено до друку).

8. Вплив фуросеміду на гепато- і нефротоксичність тетрахлорметану. / Т.Б.Корильчук, В.В.Шманько, І.П.Мосейчук та ін. // Матеріали підсумк. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». - 1999. - Тернопіль. - С.404-408. (Здобувачем проведено огляд літератури, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження, підготовлено роботу до друку).

9. Ефективність імуномодуючого засобу есберітокс при експериментальній печінково-нирковій недостатності з переважним ураженням печінки / Т.Корильчук, І.Когут, О.Шманько, І.Мосейчук // Матеріали IV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених.- Тернопіль, 2000. - С. 361-362. (Здобувачем проведено, підбір та лабораторне дослідження тварин, зроблено аналіз дослідження та статистичний аналіз, підготовлено роботу до друку).

10. Корильчук Т.Б. Препарати селену, як метод корекції печінково-ниркової недостатності, хімічної етіології // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Дні науки – 2005».- Дніпропетровськ, 2005.-Т.20.-С.41-42.

11. Корильчук Т.Б. Вплив токсичного ураження на морфологічну структуру печінки та нирок // Матеріали I міжнародної науково-практичної конференції «Наука и технологии: шаг в будущее – 2006».- Белгород, 2006.- Т.15.-С.66-67.

12. Корильчук Т.Б. Зміни імунного статусу під впливом корегуючих схем печінково-ниркових уражень хімічної етіології // Матеріали другої науково-практичної конференції «Сучасність, наука, час. Взаємодія та взаємовплив» - Київ, 2006.- С.8-10.

13. Корильчук Т.Б. Деякі аспекти корекції печінково-ниркової недостатності, хімічної етіології, препаратами ехінацеї // Матеріали ІХ міжнародної науково-практичної конференції «Освіта та наука». - Дніпропетровськ, 2006.- Т.16.-С.11-13.

14. Корильчук Т.Б. Вплив корегуючих середників на показники креатиніну та сечовини при токсичному ураженні печінки та нирок // Матеріали міжнародного медико-фармацевтичного конгресу «Ліки та життя».- Київ, 2007.-С.82-83.

### АНОТАЦІЯ

Корильчук Т.Б. Порушення антиоксидантної, імунної і детоксикаційної систем організму за умов експериментальної печінково-ниркової недостатності та шляхи їх корекції. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2007.

Дисертація присвячена вивченню впливу тетрахлорметану та етиленгліколю на характер виникнення та динаміку розвитку основних ланок патогенезу печінково-ниркової недостатності хімічної етіології. В експерименті показано, позитивний вплив на показники антиоксидантної, імунної та детоксикаційної систем організму препаратів селену, ехінацеї та полісорбу в окремому та комбінованому їх уведенні. Проведено порівняльний аналіз показників ендогенної інтоксикації, перекисного окислення ліпідів, даних імунного статусу, параметрів креатиніну і сечовини крові та сечі в уражених тварин ксенобіотиками та пролікованими селеном, ехінацеєю та полісорбом по відношенню до групи тварин лікованих легалонем.

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що відображене у встановленні особливостей ендогенної інтоксикації, стану антиоксидантної та детоксикаційної систем та функціональної активності мембран за умови печінково-ниркової недостатності хімічної етіології та підвищенням ефективності корекції порушень захисних систем організму шляхом включення селеновмісних, імуномодулюючих препаратів та ентеросорбції.

Ключові слова: тетрахлорметан, етиленгліколь, печінково-ниркова недостатність, селен, ехінацея, полісорб, легалон.

**АННОТАЦИЯ**

Корильчук Т.Б. Нарушения антиоксидантной, иммунной и детоксикационной систем организма при условии экспериментальной печёчно-почечной недостаточности и пути их коррекции. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2007.

Диссертация посвящена актуальным вопросам патологических изменений в печени и почках, возникающих в условиях действия токсических веществ – тетрахлорметана и этиленгликоля. Изучено влияние этих ксенобиотиков на ферментативную и неферментативную антиоксидантную систему, активность процессов перекисидации липидов, иммунологическую реактивность, эндогенную интоксикацию и детоксикационную систему, как основное звено патогенеза экспериментальной печёчно-почечной недостаточности.

Комплексное экспериментальное исследование показало резкое снижение сульфгидрильных групп, изменения активности супероксиддесмутаза, содержания токоферола и циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM, маркеров эндогенной интоксикации, азотистых продуктов креатинина и мочевины в следствии влияния токсикантов.

В работе изучено влияние препаратов селена «Селен-хелат», эхинацеи «Эсберитокс» и полисорба на печёчно-почечную недостаточность, вызванную введением тетрахлорметана и этиленгликоля. Показано, что препарат селена и полисорб снижают активность процессов липопероксидации, улучшают систему антиоксидантной защиты, снижают токсический синдром. Эхинацея в свою очередь снижает содержание иммунных комплексов и концентрацию в крови иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM.

В серии исследований по комбинированному применению комплекса препаратов селена, полисорба и эхинацеи отмечена высокая эффективность на разные патогенетические цепи поражения печени и почек при условии токсического воздействия ксенобиотиков. Так, концентрация в крови циркулирующих иммунных комплексов уменьшалась в 2,4 раза по отношению к пораженным крысам. Результаты исследования показывают, что наиболее существенно на снижение этого показателя воздействовал полисорб. Концентрация IgG и IgM снижалась соответственно в 1,3 и 2,4 раза. Показатели не отличались от контрольной группы, что демонстрирует значительный иммуномодулирующий эффект сочетания препаратов. Анализ показателей эндогенной интоксикации, указывает на значительный потенцирующий эффект комбинированного введения препаратов.

Под воздействием коррекционного комплекса выявлено значительное уменьшение концентрации  $MCM_1$  и  $MCM_2$ , в сравнении с отдельным введением препаратов. Комбинация препаратов нормализовала эти показатели. Так, содержание IgA уменьшалось в 1,5 раза и практически достигало уровня контроля. Отмечено превалирующее воздействие препаратов полисорб и селен на положительную динамику показателей эндогенной интоксикации. Использование комбинации препаратов полисорба, селена и эхинацеи имело более выраженное положительное воздействие на показатели креатинина и мочевины в крови и моче, нежели изолированное введение этих препаратов. После введения этих средств концентрация креатинина в крови снизилась до  $(129,3 \pm 1,99)$  мкмоль/л, то есть на 53,2 % ниже от группы пораженных токсинами животных. Положительное воздействие селена на величину этого показателя превалировало другие препараты. Концентрация мочевины в крови при этом была  $(4,88 \pm 0,07)$  ммоль/л, а это на 35,6 % ниже от пораженных животных. Воздействуя на разные звенья патогенеза печёчно-почечной недостаточности, вызванной тетрахлорметаном и этиленгликолем использованный комплекс препаратов более эффективно действовал на показатели защитных систем организма, нежели изолированное введение каждого с средств отдельно и препарата легалон. Применение комплекса препаратов селена, эхинацеи и полисорба положительно влияло и на показатели иммунного статуса организма, нормализуя циркулирующие иммунные комплексы, уровень иммуноглобулинов, витамина E, чего не возможно было достичь отдельным применением средств и препаратом легалоном.

Ключевые слова: тетрахлорметан, этиленгликоль, печёчно-почечная недостаточность, селен, эхинацея, полисорб, легалон.

## SUMMARY

Korylchouk T.B. Disturbance of antioxidant, immune and detoxication system of organism on the on the course of experimental hepato-renal insufficiency and its correction.

Dissertation on the medical science degree competition on the specialty 14.03.04. – Pathological Physiology .- I.Ya. Gorbachevsky Ternopil State medical university, Ternopil, 2007.

The dissertation is devoted to studying of influence of tetrachlormetan an ethylenglycol on the character of appearance and dynamics of development hepato- renal insufficiency chemical etiology. In experiment it is shown the positive influence of medicine selen, echinacea and polysorb as isolate and combine introduction at the level of components antioxidant, immune and detoxication system of organism, also compared with group wich was treated by legalon.

In the dissertation there is theoretic summary and new decision of scientific problem such as condition of antioxidant, immune and detoxication system on the on the course of experimental hepato-renal insufficiency and its correction by selen, echinacea and polysorb.

Key words: tetrachlormetan, ethylenglycol, hepato-renal insufficiency, selen, echinacea, polysorb, legalon.