

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
„ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я.  
ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

**ДОБРЯНСЬКИЙ СТЕПАН БОГДАНОВИЧ**

УДК: 616.24-002-008.6-056.3-057-092(612.017.1+612.015.11)

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ ПРООКСИДАНТНОЇ І  
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ОРГАНАХ ЗА УМОВ  
РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО  
АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

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

**Офіційні опоненти:**

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

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

Захист відбудеться 27 січня 2012 р. об 11 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” (Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001).

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

Автореферат розісланий 21 грудня 2011 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М.Кліщ

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Алергічні захворювання складають велику питому вагу в клініці внутрішніх хвороб і залишаються однією із найважливіших медико-соціальних проблем, серед яких особливе місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт [Регада М.С., 2009; Дзюблик О.Я., Зайков С.В., Гришило П.В., 2010].

Зараз уже відомі причини формування алергічного альвеоліту, проте патогенез його розвитку до кінця нез'ясований. Повністю невивченим на сьогодні залишається питання, що стосується ролі та особливостей порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах у патогенетичних механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту, особливо в динаміці його формування.

З метою корекції порушень перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи при експериментальному алергічному альвеоліті перспективним є застосування антиоксидантів. Особливе зацікавлення науковців та клініцистів викликає препарат тіотріазолін, який має мембраностабілізуючі властивості, нормалізує окислювально-відновлювальну систему організму (відновлення активності ферментів антирадикального захисту, активація антирадикальної та антиперекисної ланок), показники клітинної та гуморальної ланок імунітету [Савустьяненко А.В., 2008; Бибик В.В., Болгов Д.М., 2000].

У доступній нам літературі відсутні дослідження, які присвячені вивченню функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах в динаміці розвитку алергічного альвеоліту (АА) та впливу на його порушення антиоксиданту тіотріазоліну. 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.** Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекція” (№ державної реєстрації 0106U012669). Дисертант є співвиконавцем теми.

Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і АМН України „Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол №66 від 22 травня 2008 р.)

**Мета дослідження:** З'ясувати особливості змін функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в імунокомпетентних органах в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та встановити вплив на них тіотріазоліну.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в кістковому мозку в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту.
2. Дослідити зміни показників пероксидації ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в тимусі на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби цієї експериментальної моделі хвороби.
3. З'ясувати рівень ферментативної активності антиоксидантної системи та показників перекисного окиснення ліпідів у селезінці в динаміці цієї імунокомплексної патології.
4. Визначити особливості змін пероксидації ліпідів і антирадикального захисту в мезентеріальних лімфатичних вузлах та крові в різні періоди формування алергічного альвеоліту.
5. Встановити можливість корекції виявлених порушень перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи в імунокомпетентних органах препаратом тіотріазоліном при експериментальному алергічному альвеоліті.

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

*Предмет дослідження:* показники процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантної системи в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах інтактних тварин і морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом до та після корекції антиоксидантом тіотріазоліном.

*Методи дослідження:*

- **біохімічні:** дослідження показників перекисного окиснення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та активності антиоксидантної системи в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові – супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазміну;
- **математичні:** опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше на сучасному методичному рівні з'ясовано зміни функціонального стану прооксидантних і антиоксидантних систем в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту та доведена їх участь в механізмах його розвитку.

Уперше встановлено поступове інтенсивне нагромадження продуктів пероксидації ліпідів, починаючи з раннього періоду (34-а, 44-а доби), яке було найвираженішим насамперед у тимусі, у меншій мірі в кістковому мозку, селезінці та крові, що набуло найвищих величин на 64-у добу формування алергічного альвеоліту. Уперше виявлено компенсаторне зростання активності

супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазмину на 34-у добу експерименту, яке було найбільш вираженим у кістковому мозку, дещо меншим, але підвищеним в тимусі і селезінці. Пізніше на 44-у добу і далі в пізній період (54-а і 64-а доби) цієї імунокомплексної патології спостерігається пригнічення їх активності.

Вперше доведений виражений коригуючий вплив тіотріазоліну, який проявлявся зниженням рівня дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та підвищенням активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазмину в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи, що виник за умов розвитку алергічного альвеоліту.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведених досліджень розкривають раніше невідомі механізми патофізіологічних змін у кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові за умов експериментального алергічного альвеоліту в різні періоди його формування та доповнюють існуючі відомості про патогенез цієї імунокомплексної патології. Виражена антиоксидантна дія тіотріазоліну вказує на перспективність і доцільність його подальшого вивчення в клініці з метою корекції цих порушень за умов розвитку алергічного альвеоліту та розробки методичних рекомендацій.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, на кафедрах загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету та Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на кафедрах клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, що підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Автором відповідно до поставленої мети і завдань дослідження особисто проведені експериментальні дослідження, здійснено самостійно пошук, огляд літератури за темою роботи, статистичне опрацювання одержаних результатів, написання та оформлення дисертації і автореферату. Висновки сформульовані разом з науковим керівником. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача.

У наукових працях, опублікованих в співавторстві, а також в актах впровадження, які стосуються науково-практичної новизни, викладено дані, що отримані автором у процесі виконання дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи оприлюднені та обговорені на 3-ій науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2010), V пленумі наукового товариства

патофізіологів України (Луганськ, 2010), підсумковій науково-практичній конференції (Тернопіль, 2010), науковій конференції «X-і читання ім.В.В.Підвисоцького» (Одеса, 2011).

**Публікації.** Результати дисертації викладено у 9 друкованих працях, з них 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України та 4 тези доповідей на вітчизняних науково-практичних конференціях.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 151 сторінці комп'ютерного тексту, містить вступ, огляд літератури, розділ з описом матеріалів і методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, висновки, список використаних джерел (всього 327 джерел, з них 140 іноземних), а також 6 додатків. Робота ілюстрована 50 таблицями, 10 рисунками. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 43 сторінках.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені на 130 морських свинках (110 самців з алергічним альвеолітом та 20 інтактних тварин) масою 480-530 г на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Досліди на тваринах виконувалися з дотриманням ухвали Першого національного конгресу з біоетики про захист хребетних тварин, які використовувалися для експериментальних та наукових цілей (Київ, 2001). Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №10 від 20 грудня 2010 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Визначення показників, які відображають процеси прооксидантної (ДК, МДА) та антиоксидантної систем (СОД, пероксидаза, церулоплазмін, каталаза) в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові здійснювали в інтактних морських свинок і за умов експериментального алергічного альвеоліту на 34-у, 44-у, 54-у, 64-у доби розвитку цієї імунотоксичної патології, а також після проведеної антиоксидантної терапії тіотріазоліном, який застосовували впродовж 10 днів внутрішньом'язово в дозі 100 мг/кг маси тварини.

Усі тварини розподіляли на шість груп:

перша – контроль, інтактні (20) морські свинки;

друга – морські свинки (22) з експериментальним АА (34-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

третья – морські свинки (22) з експериментальним АА (44-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

четверта – морські свинки (22) з експериментальним АА (54-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

п'ята – морські свинки (22) з експериментальним АА (64-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

шоста – тварини (22) з експериментальним АА після лікування тіотріазоліном у дозі 100 мг/кг маси впродовж 10 днів внутрішньом'язово.

Виділяли два періоди розвитку експериментального АА: ранній і пізній. Ранній період включав групу тварин із АА на 34 і 44-і доби експерименту. Пізній – морські свинки на 54 і 64-і доби АА.

Відтворювали модель експериментального алергічного альвеоліту (АА) за методом Орехова О.О., Кирилова Ю.А. (1985).

Викликали експериментальний АА шляхом введення 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда в задню лапку морської свинки. Через 2 тижні після імунізації 6 разів з інтервалом 10 діб внутрішньовенно вводили 0,2 мл 1 %-го розчину БЦЖ (бацила Кальмета-Герена).

Гомогенат БЦЖ в емульсії вазелінового масла використовували для першого введення з метою нагромадження антигену в легеневій тканині. В подальших дослідженнях застосовували 1 % суспензію вбитих БЦЖ у фізіологічному сольовому розчині як антиген на 34-у, 44-у, 54-у, 64-у доби експерименту.

Тварин декапітували під ефірним наркозом на 34-у, 44-у, 54-у, 64-у доби введення антигену і забирали кров та кістковий мозок, тимус, мезентеріальні лімфатичні вузли для досліджень. За стандартною методикою Артишевського А.А., Леонтьока А.С. (1999) проводили розтин. Для гістохімічних досліджень брали шматочки кісткового мозку, селезінки, тимуса, мезентеріальних лімфатичних вузлів. З цих тканин готували наважку, гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні: маса наважки : розчин – 1:1 на мікророзмільчувачі тканин РТ-2. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали методом Fried R. (1975) за здатністю ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолію супероксиданіонрадикалом. Активність каталази досліджували за швидкістю руйнування перекису водню в наномолях за 1 хв при довжині хвилі 240 нм за методом Holmes B., Masters C. (1970). Церулоплазмін – за методом Колб В.Г., Камышникова В.С. (1982). Пероксидазу – за методом Архиповой О.Г. (1988).

Визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) за методом Коробейникова Э.Н. (1989), дієнових кон'югатів (ДК) – методом Гаврилова В.Б., Мишкорудної М.И. (1989).

Усі числові результати піддавали статистичному опрацюванню з використанням середньої арифметичної (М), похибки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента "t". Зміни вважали достовірними при  $P \leq 0,05$ . Для розрахунків використовували ПЕВМ (персональна електрично-обчислювальна машина) "ROBOTRON".

**Основні результати досліджень та їх обговорення.** Для характеристики стану прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку самців морських свинок на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби формування експериментального алергічного альвеоліту до та після застосування антиоксиданту тіотріазоліну були проведені дослідження показників ДК і МДА та активності СОД, КТ, церулоплазміну і пероксидази в різні періоди розвитку АА.

Проведені експериментальні дослідження показали, що у ранній період розвитку АА (34-а, 44-а доби) вміст ДК зростав відповідно на 40,6 % ( $P < 0,05$ ) і 95,1 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з групою інтактних тварин. Пізніше на 54-у добу цієї імунокомплексної патології спостерігалось подальше підвищення рівня ДК на 104,8 % ( $P < 0,05$ ) і найвищі його показники були на 64-у добу експерименту на 162,0 % ( $P < 0,05$ ) проти величин контрольної групи, що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів, особливо в пізній період формування алергічного альвеоліту (Рис.1).

Визначення іншого показника ПОЛ – малонового діальдегіду в кістковому мозку морських свинок дало можливість виявити аналогічний напрямок змін подібних до ДК за умов розвитку АА. Так, на 34-у і 44-у доби цієї експериментальної моделі хвороби встановлено зростання вмісту МДА відповідно на 71,0 % ( $P < 0,05$ ) і 99,5 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з контролем. Згодом, на 54-у і 64-у доби АА відбувається подальше нагромадження продуктів ліпопероксидації – зростання МДА відповідно на 128,9 % ( $P < 0,05$ ) і 91,5 % ( $P < 0,05$ ) проти величин інтактних тварин, що вказує на активізацію прооксидантної системи в кістковому мозку (Рис.1).

Дослідження активності СОД в ранні терміни (34-а доба) експерименту показало її зростання на 308,1 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з контролем, що може свідчити про включення компенсаторних механізмів захисту антиоксидантної системи. Пізніше, на 44-у добу АА спостерігаються протилежні зміни відносно попередньої групи тварин – активність СОД знижується на 34,0 % ( $P < 0,05$ ) проти величин інтактних морських свинок. Аналогічна тенденція зрушень активності СОД в кістковому мозку виявляється на 54-у і 64-у доби АА. Вона знижується відповідно на 48,4 % ( $P < 0,05$ ) і 54,4 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю, що вказує на пригнічення антирадикального захисту за умов розвитку алергічного альвеоліту (Рис.1).

Визначення активності каталази у морських свинок в ранній період АА (34-а доба) показало зростання в кістковому мозку на 162,6 % ( $P < 0,05$ ), а на 44-у добу експерименту встановлено достовірне зниження КТ на 49,0 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю. Пізніше на 54-у і 64-у доби формування АА, що включає пізній період розвитку цієї експериментальної моделі хвороби спостерігається подальше зниження активності каталази відповідно на 64,1 % ( $P < 0,05$ ) і 64,0 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з групою інтактних тварин. Одержані дані дають підставу стверджувати про пригнічення ферментативної активності антирадикального захисту в кістковому мозку при АА (рис. 1).



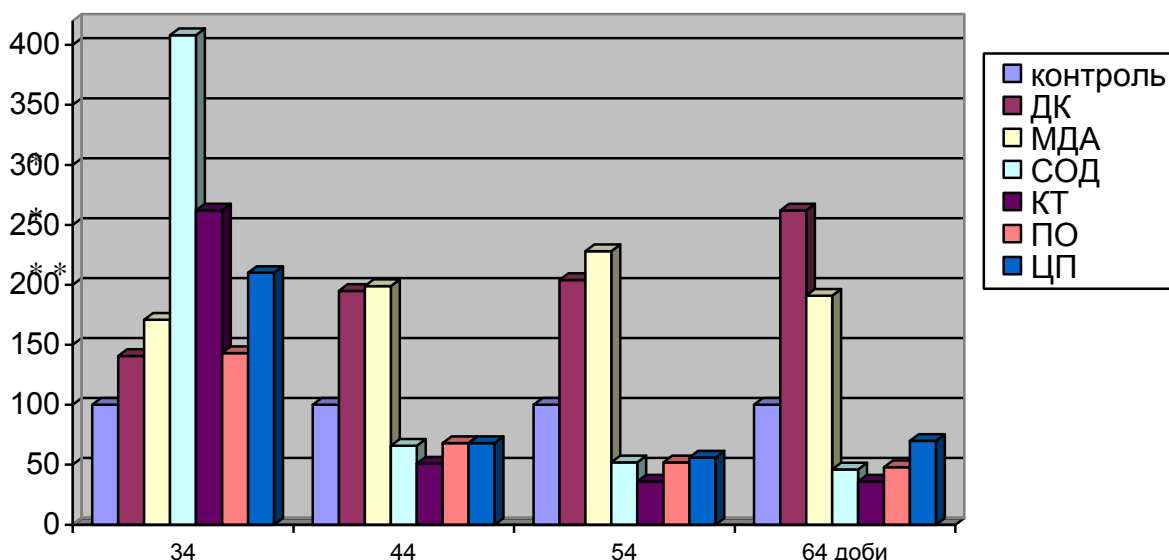


Рис.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у кістковому мозку морських свинок в різні періоди формування АА (в % від контролю)

\* – ймовірна різниця в порівнянні з контрольною групою

Продовжуючи дослідження інших важливих ферментів АОС, зокрема пероксидази показало зростання її активності на 43,5 % ( $P < 0,05$ ) в ранній період (на 34-у добу) експериментальної моделі хвороби. Пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби розвитку АА спостерігається достовірне зниження активності ПО в кістковому мозку відповідно на 32,3 % ( $P < 0,05$ ), 48,3 % ( $P < 0,05$ ), 52,6 % ( $P < 0,05$ ) проти контрольних величин, що свідчить про виснаження антиоксидантної системи (Рис.1). Результати проведених досліджень показують зростання активності церулоплазміну в кістковому мозку на 110,7 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з групою інтактних тварин за умов формування АА (Рис.1). Далі на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунотоксичної патології виявлено суттєве зниження активності ЦП відповідно на 32,8 % ( $P < 0,05$ ), 44,7 % ( $P < 0,05$ ) і 30,8 % ( $P < 0,05$ ) при алергічному альвеоліті, що вказує на пригнічення одного з важливих ферментів антирадикального захисту.

Таким чином, як видно з вищенаведеного, що різні періоди розвитку АА неоднаково впливають на вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту в кістковому мозку. Зокрема, встановлено поступове зростання вмісту ДК і МДА, як в ранній, так і особливо в пізній період формування алергічного альвеоліту. Водночас активність досліджуваних ферментів зростала лише на 34-у добу експерименту, а пізніше відповідно на 44-у, 54-у і 64-у доби АА спостерігалася суттєве зниження рівня СОД, КТ, ПО і ЦП. Одержані результати дають підставу думати про порушення функціонального стану прооксидантної систем, яке проявляється

інтенсивним нагромадженням продуктів ПОЛ і зниженням антирадикального захисту, про перевагу механізмів пошкодження над механізмами захисту за умов розвитку АА.

Використання тіотріазоліну призвело до зниження рівня ДК на 51,0 % ( $P < 0,05$ ) та МДА на 28,0 % ( $P < 0,05$ ) та підвищення активності СОД на 71,0 % ( $P < 0,05$ ), КТ на 72,4 % ( $P < 0,05$ ), пероксидази на 52,6 % ( $P < 0,05$ ) і ЦП на 30,8 % ( $P < 0,05$ ) в кістковому мозку проти групи морських свинок, які не піддавалися дії цього препарату, що свідчить про позитивний результат впливу даного антиоксиданту на ці показники (рис. 2).

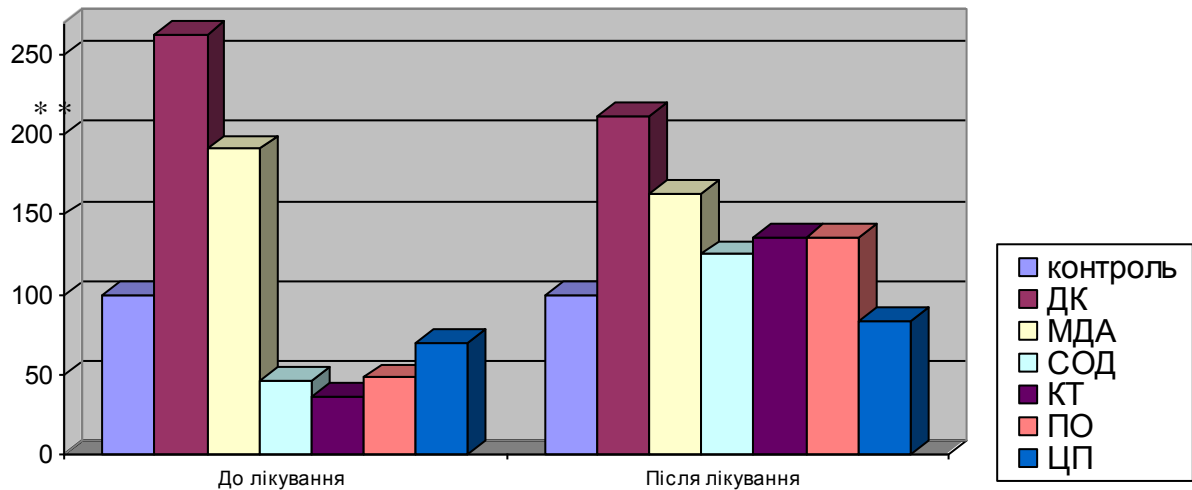


Рис. 2. Дія тіотріазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку морських свинок при АА.

\* – ймовірна різниця в порівнянні з групою тварин до лікування

У наступному розділі дисертації показано підвищення вмісту дієнових кон'югатів у тимусі на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА відповідно на 42,1 % ( $P < 0,05$ ), 252,6 % ( $P < 0,05$ ), 368,4 % ( $P < 0,05$ ) і 394,7 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з контролем, що свідчить про активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів.

Визначення вмісту МДА в тимусі дало можливість встановити поступове його зростання 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА відповідно на 91,2 % ( $P < 0,05$ ), 119,7 % ( $P < 0,05$ ), 356,0 % ( $P < 0,05$ ) і 440,6 % ( $P < 0,05$ ) проти величин інтактної групи тварин, що вказує на стимуляцію прооксидантної системи і залежить від тривалості дії антигенного фактора.

За умов формування алергічного альвеоліту виявлено неоднонаправлені зміни активності ферментів антиоксидантної системи. На початкових етапах розвитку АА (на 34-у добу) спостерігається підвищення активності СОД в тимусі на 116,0 % ( $P < 0,05$ ) при порівнянні з контролем, а пізніше на 44-у, 54-у і 64-у доби експерименту виявлено достовірне її зниження відповідно на 38,2 % ( $P < 0,05$ ), 52,2 % ( $P < 0,05$ ) і 50,4 % ( $P < 0,05$ ) проти показників інтактної групи

морських свинок, що дає підставу стверджувати про пригнічення антиоксидантного захисту. Аналогічний напрям змін встановлено під час дослідження рівня каталази в тимусі.

Так, на 34-у добу АА виявлено підвищення її активності на 89,7 % ( $P<0,05$ ), а на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї експериментальної моделі хвороби спостерігається суттєве зниження рівня КТ на 44,0 % ( $P<0,05$ ), 52,0 % ( $P<0,05$ ) і 51,4 % ( $P<0,05$ ) при порівнянні з контролем, що вказує спочатку на стимуляцію, а згодом на виснаження АОС.

Ранній період формування АА (на 34-у добу) характеризується підвищенням активності пероксидази в тимусі на 148,5 % ( $P<0,05$ ), а далі на 44-у, 54-у і 64-у доби цієї імунотоксичної патології відбуваються зворотні зміни активності ПО, яка поступово знижується відповідно на 33,2 % ( $P<0,05$ ), 47,9 % ( $P<0,05$ ) і 59,1 % ( $P<0,05$ ) при порівнянні з інтактною групою морських свинок.

Вивчення активності церулоплазмину в динаміці розвитку алергічного альвеоліту спочатку на 34-у добу показало його зростання в тимусі на 65,9 % ( $P<0,05$ ), а пізніше встановлено навпаки – зниження ЦП на 44-у, 54-у і 64-у доби відповідно на 30,4 % ( $P<0,05$ ), 44,7 % ( $P<0,05$ ) і 30,8 % ( $P<0,05$ ) проти показників контролю.

Таким чином, дослідження окремих компонентів прооксидантної та АОС в тимусі в динаміці розвитку АА дозволило виявити надмірне утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів та виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи, особливо у пізній період експерименту, що свідчить про суттєве порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем.

Застосування препарату тіотріазоліну викликає зниження рівня ДК на 38,3 % ( $P<0,05$ ) і МДА на 67,4 % ( $P<0,05$ ) та підвищення активності СОД на 32,3 % ( $P<0,05$ ) і КТ лише на 14,2 % ( $P<0,05$ ), ПО на 91,8 % ( $P<0,05$ ) і ЦП на 51,7 % ( $P<0,05$ ) проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей лікарський середник, що свідчить про позитивний його вплив на зазначені показники.

Важливим розділом роботи було вивчення вмісту ДК в селезінці морських свинок в ранній період експериментальної моделі хвороби (34-а і 44-а доби), яке дало можливість виявити їх підвищення відповідно на 63,0 % ( $P<0,05$ ) і 37,6 % ( $P<0,05$ ), а в пізній період (54-а і 64-а доби) їх рівень зазнавав ще більшого зростання на 43,0 % ( $P<0,05$ ) і 46,5 % ( $P<0,05$ ) в порівнянні з тваринами інтактної групи, що свідчить про інтенсивне утворення продуктів ліпопероксидації.

Дослідження іншого показника, який характеризує стан прооксидантної системи – МДА показало його поступове підвищення в селезінці в залежності від тривалості дії антигенного фактора. Так, на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби АА спостерігалось зростання вмісту МДА відповідно на 23,6 % ( $P<0,05$ ), 25,0 % ( $P<0,05$ ), 28,6 % ( $P<0,05$ ) і 34,9 % ( $P<0,05$ ) проти контрольних величин, що вказує на активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів.

Результати проведених досліджень показали, що в ранньому періоді, який охоплює 34-у добу АА, відбувається зростання активності СОД на 118,9 % ( $P < 0,05$ ) і вона не зазнає змін на 44-у добу, її показники знаходяться на рівні контролю, а далі проходить незначне зниження активності СОД на 4,47 % ( $P < 0,05$ ) в селезінці відповідно на 64-у добу експерименту проти інтактної групи морських свинок.

Визначення активності іншого ферменту АОС – каталази в селезінці в ранній період формування АА (на 34-у і 44-у доби) дало змогу встановити підвищення її відповідно на 45,8 % ( $P < 0,05$ ) і 9,3 % ( $P < 0,05$ ). Далі на 54-у і 64-у доби цієї імунотоксичної патології виявлено зниження активності КТ відповідно на 6,1 % ( $P < 0,05$ ) і 3,1 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з величинами контролю, що свідчить про спочатку стимуляцію АОС, а пізніше виснаження антирадикального захисту.

Нами в експерименті встановлено, що активність пероксидази в селезінці теж зазнавала достовірних змін за умови формування АА. Вона в ранньому періоді зростала (на 34-у і 44-у доби) на 40,8 % ( $P < 0,05$ ) і 19,2 % ( $P < 0,05$ ), а починаючи з 54-ої доби і далі на 64-у добу дещо була зниженою на 2,9 % ( $P < 0,05$ ) і 5,0 % ( $P < 0,05$ ) відповідно проти показників інтактних морських свинок.

Дослідження активності церулоплазміну в селезінці в різні періоди розвитку АА дало можливість виявити наступні зміни. Так, на 34-у добу експерименту активність ЦП зростала на 35,0 % ( $P < 0,05$ ), а потім на 44-у, 54-у і 64-у доби формування цієї експериментальної моделі хвороби спостерігалось зниження її активності відповідно на 4,2 % ( $P < 0,05$ ), 8,8 % ( $P < 0,05$ ) і 9,0 % ( $P < 0,05$ ) при порівнянні з контролем.

Таким чином, вивчення вмісту ДК і МДА та активності СОД, КТ, ПО і ЦП в селезінці показало поступове інтенсивне утворення продуктів ПОЛ. В ранній період спостерігалась активізація, а в пізній період пригнічення активності ферментів, що свідчить про суттєві зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в селезінці за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Застосування тіотріазоліну призводить до зниження рівня ДК і МДА відповідно на 28,8 % ( $P < 0,05$ ) і 21,2 % ( $P < 0,05$ ) та підвищення активності СОД, КТ, ПО і церулоплазміну ( $P < 0,05$ ) проти групи морських свинок, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про його коригуючий антиоксидантний вплив на ці показники.

У наступному підрозділі дисертації досліджували вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і стан ферментативної ланки антиоксидантної системи за допомогою визначення активності СОД, каталази, пероксидази і церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах в динаміці формування алергічного альвеоліту до лікування. На 34-у добу розвитку цієї

імунокомплексної патології достовірних змін щодо вмісту ДК не виявлено, його показники знаходилися на рівні контрольних величин.

Пізніше, на 44-у добу АА спостерігалось зростання рівня ДК на 73,3 % ( $P < 0,05$ ), а на 54-у і 64-у доби формування АА спостерігалось подальше його підвищення відповідно на 77,6 % ( $P < 0,05$ ), 85,7 % ( $P < 0,05$ ) проти групи інтактних тварин, що свідчить про стимуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів, особливо в пізній період експериментальної моделі хвороби.

Результати наших досліджень показали, що вміст МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах зростав на 14,7 % ( $P < 0,05$ ) на 44-у добу АА і залишався стабільно високим на 14,7 % ( $P < 0,05$ ) у пізній період формування алергічного альвеоліту (на 54-у і 64-у доби), що вказує на прискорення процесів ліпопероксидації. Водночас показники МДА не зазнавали змін на 34-у добу експерименту – вони знаходилися на рівні контролю.

Визначення активності СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах в ранній період формування АА (на 34-у добу) виявило незначне її зростання на 6,4 % ( $P < 0,05$ ), а надалі цей фермент не змінювався впродовж 44-ої, 54-ої і 64-ої діб розвитку цієї експериментальної моделі хвороби в порівнянні з першою групою морських свинок. Одержані дані дозволяють зробити висновок про те, що навіть неодноразове введення антигену не може вплинути на зрушення активності СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов формування алергічного альвеоліту.

Дослідження наступного ферменту АОС – каталази в ранній період (на 34-у і 44-у доби) алергічного альвеоліту в мезентеріальних лімфатичних вузлах встановило, що активність КТ не зазнає достовірних змін, вона не відрізнялася від величин інтактних тварин. Водночас пізній період (54-а і 64-а доби) формування цієї імунокомплексної патології супроводжувався незначним зниженням її активності відповідно на 9,7 % ( $P < 0,05$ ) і 10,8 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю.

Вивчення активності пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 34-у добу експерименту показало її зростання на 17,5 % ( $P < 0,05$ ), а далі на 44-у і 54-у доби АА цей показник знаходився на рівні величин інтактних морських свинок і зазнавав незначних змін лише на 64-у добу алергічного альвеоліту – активність ПО дещо знижувалася на 6,1 % ( $P < 0,05$ ) проти першої групи тварин.

Важливим ферментом, який доповнює характеристику інших, попередньо нами досліджених, є церулоплазмін, за допомогою якого можна мати певне уявлення про зміни антиоксидантної системи. Результати наших досліджень показали, що активність ЦП в мезентеріальних лімфатичних вузлах не змінювалася як в ранній період алергічного альвеоліту (34-а і 44-а доби), так і на початку пізнього (54-а доба) і лише на 64-у добу експерименту спостерігається незначне її зниження на 8,2 % ( $P < 0,05$ ) при порівнянні з першою групою морських свинок.

Застосування препарату тіотріазоліну призводило до зниження вмісту ДК і МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах відповідно на 29,2 % ( $P < 0,05$ ) і 8,4 % ( $P < 0,05$ ) проти групи морських свинок з цією імунокомплексною патологією, яким не вводився цей антиоксидант.

Використання тіотріазоліну зумовило позитивний вплив на активність каталази, яка зросла на 8,4 % ( $P < 0,05$ ) і цей антиоксидант не подіяв на активність СОД в мезентеріальних лімфатичних вузлах, вона знаходилась на рівні групи морських свинок з АА, які не піддавалися впливу цього препарату.

Призначення тваринам з АА препарату тіотріазоліну в дозі 100 мг/кг маси впродовж 10 днів спричинило незначне підвищення активності пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 3,5 % ( $P < 0,05$ ) та ЦП на 8,1 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього антиоксиданту.

Отже, як показують наші дослідження, препарат тіотріазолін викликає позитивний коригуючий вплив на показники прооксидантної системи – ДК і МДА і антиоксидантної системи – активність каталази, пероксидази і церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах при алергічному альвеоліті.

Дослідження показників прооксидантної системи у другої і третьої групи морських свинок в ранній період (на 34-у і 44-у доби) АА виявило зростання в крові рівня ДК відповідно на 25,0 % ( $P < 0,05$ ) і 28,1 % ( $P < 0,05$ ). Пізніше на 54-у і 64-у доби експерименту спостерігалось подальше підвищення вмісту ДК у крові відповідно на 43,7 % ( $P < 0,05$ ) і 40,6 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з першою групою тварин.

Одержані дані свідчать про інтенсивне утворення продуктів ліпопероксидації за умов розвитку АА.

У морських свинок на 34-у добу цієї експериментальної моделі хвороби встановлено зростання вмісту МДА в крові на 9,5 % ( $P < 0,05$ ) і на такому ж рівні цей показник утримується на 44-у добу АА. Пізніше (на 54-у і 64-у доби експерименту) відбувається поступове його підвищення в крові відповідно на 14,2 % ( $P < 0,05$ ) і 16,6 % ( $P < 0,05$ ) проти інтактної групи тварин, що вказує на активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів при алергічному альвеоліті.

Результати наших досліджень показали, що при експериментальному алергічному альвеоліті (на 34-у добу) активність СОД в крові не зазнавала достовірних змін, знаходилась на рівні контрольних величин.

Пізніше на 44-у добу експерименту виявлено незначне її зростання на 11,0 % ( $P < 0,05$ ), а згодом в пізньому періоді (54-у і 64-у доби) формування АА спостерігається зниження активності СОД відповідно на 17,6 % ( $P < 0,05$ ) і 14,2 % ( $P < 0,05$ ), що дозволяє стверджувати про виснаження антиоксидантної системи.

Дослідження активності каталази в крові в ранній період розвитку цієї імунотоксичної патології показало її поступове зростання на 15,3 % ( $P < 0,05$ ) і 27,8 % ( $P < 0,05$ ) відповідно на 34-у і 44-у доби експерименту.

Далі на 54-у і 64-у доби АА виявлено зниження активності КТ в крові на 7,3 % ( $P < 0,05$ ) і 6,2 % ( $P < 0,05$ ) проти показників першої групи тварин.

Отже, як видно з отриманих результатів, різні періоди розвитку АА суттєво впливають на активність ферментів антиоксидантної системи. Ранній період АА здебільшого супроводжується підвищенням активності ферментів, а пізній етап навпаки викликає зниження їх рівня в крові.

Продовжуючи дослідження активності інших ферментів, зокрема пероксидази і церулоплазміну в крові, ми встановили, що вони не змінювалися на 34-у добу АА і знаходилися на рівні контрольних величин. Пізніше на 44-у добу експерименту спостерігається підвищення активності пероксидази на 26,0 % ( $P < 0,05$ ), а на 54-у і 64-у доби АА виявлено незначне поступове її зниження в крові відповідно на 17,3 % ( $P < 0,05$ ) і 21,7 % ( $P < 0,05$ ) проти першої групи морських свинок.

Визначення іншого ферменту – ЦП на 44-у добу, що охоплює ранній період формування АА, показало його зростання в крові на 14,7 % ( $P < 0,05$ ), а далі на 54-у і 64-у доби експерименту відбувається пригнічення активності церулоплазміну. Він знижується відповідно на 17,6 % ( $P < 0,05$ ) і 23,5 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з контролем, що дає можливість стверджувати про зменшення антирадикального захисту за умов розвитку АА.

Застосування тіотріазоліну викликало зниження рівня ДК на 13,3 % ( $P < 0,05$ ) і МДА в крові на 16,3 % ( $P < 0,05$ ) та підвищення активності СОД, КТ ( $P < 0,05$ ) і ПО на 16,6 % ( $P < 0,05$ ) та ЦП на 11,5 % ( $P < 0,05$ ) проти групи морських свинок з АА, яким не вводився цей препарат, що свідчить про його коригуючий антиоксидантний вплив на зазначені показники.

Таким чином, проведені дослідження показників ліпопероксидації і окремих ферментів АОС в крові морських свинок дозволяють зробити висновок про те, що за умов розвитку цієї експериментальної моделі хвороби відбувається порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, яке проявляється надмірним накопиченням продуктів ПОЛ (зростає рівень ДК і МДА) і нездатністю антиоксидантної системи утилізувати їх з організму тварин (зниження активності СОД, КТ, ПО і ЦП). Застосування препарату тіотріазоліну викликало його коригуючий антиоксидантний вплив на зазначені показники при алергічному альвеоліті.

Отже, вперше проведені комплексні біохімічні дослідження показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах і крові інтактних тварин і у морських свинок з алергічним альвеолітом у різні періоди його розвитку до та після лікування тіотріазоліном показали, що нижче вивчені показники – ДК, МДА, СОД і КТ, ПО, ЦП мають важливе значення для

характеристики функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем, перебігу, прогнозу та активності алергічного процесу, патогенезу, діагностики та лікування алергічного альвеоліту.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові теоретичні узагальнення результатів дослідження особливостей зрушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту. Запропоновані нові підходи щодо корекції метаболічних порушень, які зумовлені експериментальним алергічним альвеолітом за допомогою тіотріазоліну.

1. Експериментальний алергічний альвеоліт (на 34-у, 44-у, 54-у і 64-у доби) супроводжується поступовим інтенсивним нагромадженням продуктів ліпопероксидації – підвищенням вмісту дієнових кон'югатів відповідно на 40,6 % ( $P<0,05$ ), 95,1 % ( $P<0,05$ ), 104,8 % ( $P<0,05$ ) і 162,0 % ( $P<0,05$ ) та малонового діальдегіду на 71,0 % ( $P<0,05$ ), 99,5 % ( $P<0,05$ ), 128,9 % ( $P<0,05$ ), 91,5 % ( $P<0,05$ ) в кістковому мозку тварин.

2. Ранній період (34-а доба) алергічного альвеоліту проявлявся компенсаторним підвищенням активності ферментів антиоксидантного захисту – показників супероксиддисмутази на 308,1 % ( $P<0,05$ ), каталази на 162,6 % ( $P<0,05$ ), пероксидази на 43,5 % ( $P<0,05$ ) і церулоплазмину на 110,7 % ( $P<0,05$ ) в кістковому мозку та зниженням їх на 44-у, 54-у і 64-у доби експерименту.

3. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем в тимусі тварин залежить від періодів формування алергічного альвеоліту: ранній період (34-а доба) експерименту характеризується активізацією процесів перекисного окиснення ліпідів – зростає рівень дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду відповідно на 252,6 % ( $P<0,05$ ) і 119,7 % ( $P<0,05$ ) та ферментів антиоксидантної системи; пізніше, починаючи з 44-ої доби і надалі, включаючи пізній період (54-а і 64-а доби) спостерігається подальше нагромадження продуктів ліпопероксидації та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту.

4. За умови формування алергічного альвеоліту відбувається зрушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи, яке проявлялося підвищенням вмісту малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів і активності каталази та пероксидази на 34-у і 44-у доби експерименту та подальшим зростанням продуктів ліпопероксидації і незначним зниженням активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазмину на 54-у і 64-у доби в селезінці морських свинок.



5. Ранній період розвитку алергічного альвеоліту, що охоплює 34-у і 44-у доби експерименту не вплинув на показники прооксидантно-антиоксидантної системи в мезентеріальних лімфатичних вузлах, за винятком активності пероксидази і рівня дієнових кон'югатів, які зростали відповідно на 17,5 % ( $P<0,05$ ) і 73,3 % ( $P<0,05$ ).

6. Пізній період (54-а і 64-а доби) цієї експериментальної моделі хвороби супроводжувався суттєвим зростанням вмісту дієнових кон'югатів відповідно на 77,6 % ( $P<0,05$ ) і 85,7 % ( $P<0,05$ ) та малонового діальдегіду в мезентеріальних лімфатичних вузлах та незначним зниженням активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазміну, що свідчить про активізацію прооксидантної та виснаження антиоксидантної систем.

7. У морських свинок з алергічним альвеолітом спостерігалась незначна стимуляція процесів перекисного окиснення ліпідів, яка проявлялась зростанням вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду як в ранній, так і в пізній його періоди, та зниженням ферментативної ланки антиоксидантного захисту, особливо в пізній період формування алергічного альвеоліту (54-а і 64-а доби) – знижується активність супероксиддисмутази на 17,6 % ( $P<0,05$ ), пероксидази на 21,7 % ( $P<0,05$ ) і церулоплазміну на 23,5 % ( $P<0,05$ ) в крові.

8. Застосування тіотріазоліну призводить до зниження рівня дієнових кон'югатів на 51,0 % ( $P<0,05$ ) і малонового діальдегіду на 28,0 % ( $P<0,05$ ) та підвищення активності супероксиддисмутази на 71,0 % ( $P<0,05$ ), каталази на 72,4 % ( $P<0,05$ ), пероксидази на 88,9 % ( $P<0,05$ ) і церулоплазміну на 13,7 % ( $P<0,05$ ) в кістковому мозку, а також аналогічні зміни відбувається під дією цього препарату в селезінці, тимусі і мезентеріальних лімфатичних вузлах, що свідчить про його коригуючий антиоксидантний вплив на зазначені показники за умов розвитку алергічного альвеоліту.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Добрянський С.Б. Порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи у кістковому мозку морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотріазоліном / С.Б.Добрянський, В.Й.Кресюн, М.С.Регада // Одеський медичний журнал. – 2010. - №3 (119). – С 34-35 (Здобувачем проведено моделювання АА, дослідження ДК, МДА, СОД, КТ, ЦМ, ПО в кістковому мозку, оцінені результати, зроблені висновки, проведено статистичне опрацювання одержаних даних)

2. Регада М.С. Зміни функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у тимусі морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотріазоліном / М.С.Регада, В.Й.Кресюн, С.Б.Добрянський // Досягнення біології та медицини. – 2010. – №2 (16). – С 17-19 (Здобувачем здійснено моделювання АА, дослідження ДК,

МДА, СОД, КТ, ЦП, ПО в тимусі, оцінені результати, проведено статистичне опрацювання одержаних результатів)

3. Регеда М.С. Особливості змін функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в крові мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх тіотріазоліном / М.С.Регеда, С.Б.Добрянський, Ю.І.Бондаренко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2010. – Т.8, №2. – с 54-56 (Здобувачем проведено моделювання АА, дослідження ДК, МДА, СОД, КТ, ЦП, ПО в крові, оцінені результати, проведено статистичне опрацювання одержаних даних)

4. Регеда М.С. Зміни функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в мезентеріальних лімфатичних вузлах мурчаків в динаміці формування алергічного альвеоліту та корекція їх тіотріазоліном / М.С.Регеда, С.Б.Добрянський, О.А.Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2011. – Т.9, №2. – С 49-52 (Здобувачем здійснено моделювання АА, дослідження ДК, МДА, СОД, КТ, ЦП, ПО в мезентеріальних лімфатичних вузлах, оцінені результати, проведено статистичне опрацювання одержаних даних)

5. Кресюн В.Й. Роль порушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в селезінці морських свинок у патогенезі алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном / В.Й.Кресюн, С.Б.Добрянський, М.С.Регеда // Одеський медичний журнал. – 2010, №6 (122). – С 37-39 (Здобувачем проведено моделювання АА, дослідження ДК, МДА, СОД, КТ, ЦП, ПО в селезінці, оцінені результати, здійснено статистичне опрацювання одержаних даних).

6. Добрянський С.Б. Активність супероксиддисмутази в тимусі морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – №2. – С. 123

7. Добрянський С.Б. Вміст малонового діальдегіду в кістковому мозку за умов формування експериментального алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Збірник матеріалів конференції, 17 червня 2010 року: матеріали конференції. – Тернопіль, 2010. – С.143.

8. Добрянський С.Б. Вміст дієнових конюгатів в мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – Луганськ, 2010. – Т.5, №2. – С. 14

9. Добрянський С.Б. Активність каталази в селезінці морських свинок за умов розвитку алергічного альвеоліту / С.Б.Добрянський // X-і читання ім.В.В.Підви-соцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (26-27 травня 2011 року). – Одеса, 2011. – С.49

## АНОТАЦІЯ

**Добрянський С.Б. Патогенетичні механізми порушень прооксидантної і антиоксидантної систем в імунотропних органах за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2011.

Дисертаційна робота присвячена вивченню ролі та особливостей порушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та корекція їх препаратом тіотріазоліном.

Уперше встановлено поступове інтенсивне нагромадження продуктів пероксидації ліпідів, починаючи з раннього періоду (34-а, 44-а доби), яке було найвираженішим насамперед у тимусі, у меншій мірі в кістковому мозку, селезінці та крові, що набуло найвищих величин на 64-у добу формування алергічного альвеоліту. Уперше виявлено компенсаторне зростання активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазміну на 34-у добу експерименту, яке було найбільш вираженим у кістковому мозку, дещо меншим, але підвищеним в тимусі і селезінці. Пізніше на 44-у добу і далі в пізній період (54-а і 64-а доби) цієї імунотропної патології спостерігається пригнічення їх активності.

Вперше доведений виражений коригуючий вплив тіотріазоліну, який проявлявся зниженням рівня дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та підвищенням активності супероксиддисмутази, каталази, пероксидази і церулоплазміну в кістковому мозку, тимусі, селезінці, мезентеріальних лімфатичних вузлах, крові на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи, що виник за умов розвитку алергічного альвеоліту.

**Ключові слова:** експериментальний алергічний альвеоліт, антиоксидантна система, перекисне окиснення ліпідів, тіотріазолін.

## АННОТАЦИЯ

**Добрянский С.Б. Патогенетические механизмы нарушений прооксидантной и антиоксидантной систем в иммунокомпетентных органах в условиях развития экспериментального аллергического альвеолита и их коррекция. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Государственное высшее учебное заведение

"Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского" МЗ Украины, Тернополь, 2011.

Диссертационная работа посвящена изучению роли и особенностей нарушений функционального состояния прооксидантной и антиоксидантной систем в костном мозге, тимусе, селезенке, мезентериальных лимфатических узлах, крови в патогенезе экспериментального аллергического альвеолита и их коррекция тиотриазолином. Исследования проведены на 130 морских свинках (самцах). Впервые на современном методическом уровне показано изменение функционального состояния прооксидантной и антиоксидантной систем в костном мозге, тимусе, селезенке, мезентериальных лимфатических узлах, крови в динамике экспериментального аллергического альвеолита и доказано их участие в механизмах его развития.

Впервые установлено постепенное интенсивное накопление продуктов перекисидации липидов, начиная с раннего периода (34-е, 44-е сутки), которое было особенно выраженным в первую очередь в тимусе, несколько ниже в костном мозге, селезенке, крови и достигало наивысших цифр на 64-е сутки формирования экспериментального аллергического альвеолита.

Проведенные исследования показали, что в ранний период развития аллергического альвеолита (34-е, 44-е сутки) возрастает содержание в костном мозге, диеновых конъюгатов соответственно на 40,6 % ( $P < 0,05$ ) и 95,1 % ( $P < 0,05$ ). Позже, на 54-е сутки этой иммуннокомплексной патологии наблюдается дальнейшее повышение уровня диеновых конъюгатов на 104,8 % ( $P < 0,05$ ) и эти показатели еще больше возрастали на 162,0 % ( $P < 0,05$ ) на 64-е сутки эксперимента по сравнению с контролем. Одновременно наблюдается повышение уровня малонового диальдегида в ранний и поздний периоды формирования аллергического альвеолита.

В работе установлено повышение активности супероксиддисмутазы на 308,1 % ( $P < 0,05$ ) в костном мозге, позже на 44-е сутки аллергического альвеолита она снижается на 34,0 % ( $P < 0,05$ ) и постепенно падает соответственно на 48,4 % ( $P < 0,05$ ) и 54,4 % ( $P < 0,05$ ) на 54-е и 64-е сутки эксперимента по сравнению с контролем, что свидетельствует о снижении защитных механизмов антиоксидантной системы.

Впервые выявлено компенсаторное возрастание активности каталазы, пероксидазы и церулоплазмينا на 34-е сутки эксперимента, которое достигло наивысших величин в костном мозге, потом в тимусе и меньше – в селезенке. Позже на 44-е сутки и далее в поздний период (54-е и 64-е сутки) этой экспериментальной модели заболевания наблюдается снижение их активности.

Впервые доказано выраженное корригирующее влияние тиотриазолина на метаболические нарушения, которые возникли в условиях развития аллергического альвеолита (снижается уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и повышается активность

супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы и церулоплазмина в костном мозге, тимусе, селезенке, мезентериальных лимфатических узлах, крови).

Выраженное антиоксидантное действие препарата тиотриазолина указывает на перспективность и целесообразность его дальнейшего изучения в аллергологической клинике с целью коррекции этих нарушений при аллергическом альвеолите.

**Ключевые слова:** экспериментальный аллергический альвеолит, антиоксидантная система, пероксидное окисление липидов, тиотриазолин.

## ANNOTATION

**Dobryanskiy S.B. Pathogenic mechanisms of disturbances of prooxidant and antioxidant systems in immunocompetent organs at the terms of the development of the allergic alveolitis and its correction. – Manuscript.**

The dissertation for the obtaining of the scientific degree of candidate of medical science on speciality 14.03.04 – Pathological physiology. – State Higher Educational Establishment "Ternopil state medical university of Gorbachevskiyi" MHP of Ukraine, Ternopil, 2011.

The dissertation work is dedicated to the study of the role and features of disturbances of the functional state of prooxydant and antioxidant systems in the bone marrow, thymus, spleen, mesenteric lymph nodes, blood in the pathogenesis of the experimental allergic alveolitis and its correction with preparation of Thiotriazoline.

For the first time the gradual intensive accumulation of products of lipid peroxidation is set . It begins from the early period (34,44 days) and first of all it is mostly pronounced in the thymus, in less degree – in the bone marrow, spleen, and blood and it reaches the highest values on the 64 day of the development of allergic alveolitis

Firstly the compensatory increase of of the activity of SOD, catalase, peroxidaze, cerulopasmin is detected on the 34 day of the experiment. It was most expressed in the bone marrow, and slightly less, but increased in the thymus and spleen. On the 44 day and on the late period (54, 64 days) of this immunocomplex pathology the inhibition of the activity is observed.

For the first time the expressed it corrective influence of Thiotriazoline is welltpraen manifestes in the decreasing of the level of diene conjugates, malonic dialdehyde and in the increasing of the activity of the SOD, catalase, peroxidase and ceruloplasmin in the bone marrow, thymus. Spleen, mesenteric lymph nodes, blood on the disturbed functional state of prooxidant and antioxidant systems that appeared at the terms of the development of allergic alveolitis.