

АНОТАЦІЯ

Регеда С.М. Роль порушень метаболічних та імунних процесів у патогенезі розвитку пародонтиту в умовах експериментальної пневмонії та їх корекція тіотриазоліном.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 221 «Стоматологія» (22 Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей порушень показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи, титру основних класів імуноглобулінів, цитокінів, процесів оксидантної і антиоксидантної систем, протеолізу та антипротеазного потенціалу в крові і легенях в динаміці (4-а, 8-а, 10-а і 18-а доби) розвитку експериментальної пневмонії і пародонтиту до та після корекції препаратом тіотриазоліном.

Експериментальні дослідження проводились на 140 морських свинках (самцях), масою тіла 0,18-0,21 кг, що утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Морські свинки розподіляли на п'ять груп: перша – інтактні тварини (10) – контроль; друга (дослідна) група, яка містила чотири підгрупи (по 10 тварин), (40) з пневмонією відповідно на 4-у, 8-у, 10-у і 18-у доби експерименту (до лікування); третя (дослідна) група, яка містила чотири підгрупи (по 10 тварин), (40) з пародонтитом відповідно на 4-у, 8-у, 10-у і 18-у доби експерименту (до лікування); четверта (дослідна) група, яка мала чотири підгрупи (по 10 тварин), (40) з пародонтитом та пневмонією відповідно на 4-у, 8-у, 10-у і 18-у доби експерименту (до лікування); п'ята (дослідна) група – (10) – морські свинки з пневмонією та пародонтитом на 18-у добу експерименту після лікування препаратом тіотриазоліном, який вводили внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг впродовж 8 днів (з 10-ї по 18-у доби).

Відтворювали експериментальну пневмонію (ЕП) за методом В.М. Шляпникова, Т.Л. Солодова. Експериментальний пародонтит моделювали за методом О.Н. Воскресенського.

Експериментальна пневмонія поєднана з пародонтитом супроводжується порушенням функціонального стану імунної системи, що проявляється поетапним пригніченням клітинної ланки на усіх періодах їх розвитку з перевагою на 18-у добу експерименту – зниження вмісту Т-лімфоцитів на 91,4 % ($p < 0,05$) та стимуляцією гуморального імунітету – зростанням рівня В-лімфоцитів і циркулюючих імунних комплексів у крові відповідно на 80,4 % ($p < 0,05$) і 96,0 % ($p < 0,001$) проти контрольної групи тварин, що вказує на важливу роль порушень імунного гомеостазу в патогенезі формування цих експериментальних моделей хвороб.

Окремо змодельовані пневмонія і пародонтит в усі етапи їх формування характеризувалися вираженими змінами – зниженням вмісту Т-лімфоцитів та зростанням В-лімфоцитів і циркулюючих імунних комплексів в крові, які домінували на 10-у і 18-у доби експерименту відносно першої групи тварин.

На усіх періодах (4-а, 8-а, 10-а і 18-а доби) розвитку комбінованої патології - експериментальної пневмонії і пародонтиту відбувається помітне зростання вмісту імуноглобулінів А, М, G в крові, особливо на 18-у добу експерименту відповідно на 75,0 % ($p < 0,05$), 72,7 % ($p < 0,05$) і 89,7 % ($p < 0,05$) в порівнянні з інтактною групою тварин.

Аналогічний вектор змін щодо підвищення рівня імуноглобулінів А, М, G в крові спостерігався у морських свинок за умов формування ізольованих патологій – пневмонії і пародонтиту, які були найбільше виражені у пізні періоди (10-а і 18-а доби) їх розвитку проти контролю.

Поєднана патологія на усіх етапах (4-а, 8-а, 10-а і 18-а доби) свого формування викликає підвищення вмісту ІЛ-6 відповідно на 28,8 % ($p < 0,05$), 55,9 % ($p < 0,05$), 62,7 % ($p < 0,05$) і 86,4 % ($p < 0,05$) на тлі зниження рівня ІЛ-10 на 36,2 % ($p < 0,05$), 38,4 % ($p < 0,05$), 65,9 % ($p < 0,05$) і 90,3 % ($p < 0,05$) в крові відносно контролю.

Експериментальна пневмонія, що виникла в умовах пародонтиту зумовлює розвиток оксидантного стресу, який є одним з провідних механізмів її формування. Це супроводжується послідовним нагромадженням метаболітів ліпопероксидації на усіх етапах її розвитку з перевагою на 18-у добу експерименту – зростанням вмісту дієнових кон'югатів на 86,9 % ($p < 0,05$), малонового діальдегіду на 76,9 % ($p < 0,05$) на тлі пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту – зниження активності супероксиддисмутази на 66,1 % ($p < 0,05$), каталази на 60,8 % ($p < 0,05$) і глутатіонпероксидази на 75,5 % ($p < 0,05$) в легенях відносно першої групи тварин.

Подібний напрям порушень відбувався з показниками прооксидантної і антиоксидантної системи в легенях за умов розвитку ізольованої пневмонії і пародонтиту проти контролю, які були найбільше виражені на 10-у і 18-у доби експерименту.

Динаміка формування поєднаних патологій – експериментальної пневмонії і пародонтиту характеризується зростанням процесів протеолізу на тлі депресії антипротеазного потенціалу в легенях в усі періоди її розвитку з домінуванням на 18-у добу експерименту – зростанням вмісту азоальбуміну, азоказеїну і азоколагену в легенях відповідно на 63,2 % ($p < 0,05$), 69,2 % ($p < 0,05$) і 110,5 % ($p < 0,001$) та зниженням рівня α_2 – макроглобулінів на 47,2 % ($p < 0,05$) і α_1 – інгібіторів протеаз на 40,5 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин.

У патогенезі як поєднаної так і ізольованої патології – пневмонія і пародонтит важливу роль відіграє активізація протеолітичних процесів у мовах депресії антипротеазного потенціалу в легенях здебільшого на 10-у і 18-у доби експерименту проти контролю.

Застосування препарату тіотриазоліну зумовлювало виражений імунокоригуючий та антиоксидантний вплив на порушені показники імунної системи – знижується вміст В-лімфоцитів на 31,4 % ($p < 0,05$), циркулюючих імунних комплексів на 38,4 % ($p < 0,05$), імуноглоблінів А, М, G відповідно на 33,3 % ($p < 0,05$), 21,0 % ($p < 0,05$) і 34,4 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 35,4 % ($p < 0,05$) та зростає вміст Т-лімфоцитів в крові на 29,2 % ($p < 0,05$), ІЛ-10 на 90,3 % ($p < 0,05$),

оксидантної і антиоксидантної системи в легенях – знижується вміст дієнових кон'югатів на 44,1 % ($p < 0,05$), малонового діальдегіду на 42,6 % ($p < 0,05$) та зростає активність ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази на 84,8 % ($p < 0,05$), каталази на 78,5 % ($p < 0,05$) і глутатіонпероксидази на 91,6 % ($p < 0,05$), протеїназно-інгібіторної системи – знижується рівень азоальбуміну на 31,9 % ($p < 0,05$), азоказеїну на 36,3 % ($p < 0,05$) і азоколагену на 31,7 % ($p < 0,05$) та зростає вміст альфа-2 макроглобулінів на 55,4 % ($p < 0,05$), α_1 – інгібіторів протеаз в легенях на 42,9 % ($p < 0,05$) при поєднаній патології – експериментальної пневмонії і пародонтиту на 18-у добу експерименту.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексних експериментальних досліджень та аналізу порушень клітинного і гуморального імунітету, цитокіногенезу, процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту, протеїназно-інгібіторної системи отримано нові дані щодо патогенезу розвитку експериментальної пневмонії та пародонтиту.

Уперше встановлено, що запальний процес в легенях і тканинах пародонтального комплексу супроводжується активізацією процесів перекисного окиснення ліпідів з надмірним нагромадженням продуктів ліпопероксидації на тлі пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази в легенях починаючи з 8-ї та особливо на 18-у доби експерименту.

Уперше показано, що експериментальна пневмонія поєднана з пародонтитом зумовлює пригнічення клітинного на тлі стимуляції гуморального імунітету в крові, порушення цитокіногенезу, які переважали здебільшого на 10-у і 18-у доби експерименту.

Уперше з'ясовано, що в динаміці (4-а, 8-а, 10-а і 18-а доби) розвитку запального процесу в легенях і пародонті відбувається послідовне зростання протеолітичних процесів в умовах депресії антипротеазної системи в легенях, які домінували в пізній період (10-а і 18-а доби) їх формування.

Уперше доведено імунокоригуючий та антиоксидантний вплив препарату тіотриазоліну на порушені показники імунних та метаболічних процесів (зниження вмісту дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, циркулюючих

імунних комплексів, імуноглобулінів А, М, G, В-лімфоцитів, ІЛ-6 та зростання активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, рівня Т-лімфоцитів, ІЛ-10, інгібіторів протеаз в легенях і крові) за умов розвитку експериментальної пневмонії і пародонтиту.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень дозволили розширити та поглибити існуючі дані про патогенез експериментальної пневмонії і пародонтиту. Встановлено виражену імунокоригуючу і антиоксидантну дію тіотриазоліну, що вказує на перспективність та доцільність його подальшого вивчення в клініці за умов розвитку поєднаної патології – пневмонії і пародонтиту.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, що підтверджено актами впровадження.

Ключові слова: експериментальна пневмонія, пародонтит, процеси ліпопероксидації і протеолізу, антиоксидантна система, антипротеоліз, тіотриазолін.

СПИСОК ПРАЦЬ, ЯКІ ОПУБЛІКОВАНІ АВТОРОМ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

• Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Регеда С. М.** Роль порушень імунних процесів в патогенезі формування пародонтиту на тлі експериментальної пневмонії та корекції тіотриазоліном. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 350–358. DOI 10.11603/1811-2471.2015.v24.i4.5809

2. **Регеда С. М.** Роль оксидантних і протеолітичних процесів в патогенезі розвитку пародонтиту та експериментальної пневмонії та корекція тіотриазоліном. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 6 (158). С. 48–51.

3. **Регеда-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О., Регеда С. М.** Вміст імуноглобулінів А, М, G у крові в ранній період розвитку експериментальної пневмонії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. №3 (27). С. 62–64. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки). DOI 10.11603/1811-2471.2016.v27.i3.6775

4. Особливості змін процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у ранній період формування експериментальної пневмонії / **М. М. Регеда-Фурдичко, М. С. Регеда, С. М. Регеда, Л. О. Фурдичко** *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. № 1 (25). С. 41–43. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки). DOI 10.11603/1811-2471.2016.v25.i1.6013

5. Роль процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в легенях у пізньому періоді розвитку експериментальної пневмонії та корекція їх порушень тіотриазоліном / **В. Й. Кресюн, М. М. Регеда-Фурдичко, С. М. Регеда, Л. О. Фурдичко** *Одеський медичний журнал*. 2016. № 1 (153). С. 26–29. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

6. Регеда-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О., **Регеда С. М.** Порушення імунного гомеостазу в ранній період розвитку експериментальної пневмонії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. №4 (24). С. 52-54. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки). DOI 10.11603/1811-2471.2015.v24.i4.5809

7. Регеда-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О., **Регеда С. М.** Порушення окремих показників імунної системи в крові у пізній період формування експериментальної пневмонії та їх корекція тіотриазоліном. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 3 (155). С. 9–11. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

8. **Регеда С.М.** Стан та роль протеїназно-інгібіторної системи в легенях за умов розвитку пневмонії та пародонтиту. *Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю Галицькі читання, 19–20 вересня 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 55–57.

9. **Регеда С. М.** Вміст імуноглобулінів М і G в крові у динаміці розвитку експериментального пародонтиту. *Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень*: матеріали міжнародної наук.-практ. конф., 27–28 вересня 2019 р. Львів, 2019. С. 46–47.

10. Регеда-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О., **Регеда С. М.** Вміст імуноглобулінів М в крові в динаміці розвитку експериментальної пневмонії. *Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації* : матеріали міжнародної наук.-практ. конф., 8–9 квітня 2016 р. Одеса, 2016. С. 153–154. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

11. Регеда-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О., **Регеда С. М.** Роль активності глутатіонпероксидази в легенях у патогенезі розвитку експериментальної пневмонії. *Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.* : зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 27–28 травня 2016 р. Львів, 2016. С. 53–54. *(Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

12. Регеда-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О., **Регеда С. М.** Активність глутатіонпероксидази в легенях у динаміці формування експериментальної пневмонії. *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції* : матеріали VII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, 5–7 жовтня 2016 р. Харків, 2016. С. 188. *(Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

13. Регеда-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О., **Регеда С. М.** Вміст азоальбуміну в легенях в динаміці формування експериментальної пневмонії. *Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії* : матеріали наук.-практ. конф., 16–17 грудня 2016 р. Одеса, 2016. С. 128–129. *(Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

14. Регеда-Фурдичко М. М., Фурдичко Л. О., **Регеда С. М.** Рівень циркулюючих імунокомплексів у крові за умов розвитку експериментальної пневмонії. *Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя* : зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 25–26 березня 2016 р. Львів, 2016. С. 103–105. *(Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

15. **Регеда С. М.** Роль окремих цитокінів у розвитку експериментальної пневмонії та пародонтиту. *Медична наука та практика: виклики і сьогодення*: зб. тез наукових робіт учасників міжнародної наук.-практ. конф., 21–22 серпня 2020 р. Львів, 2020. С. 77–78.