

Міністерство охорони здоров'я України  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Небелюк Назарій Михайлович**

УДК: 616.248-092.4/.9-06:[616.12-005.4-092:612.452.018]-092-085.274

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В УМОВАХ  
АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ  
КОРВІТИНОМ**

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Н. М. Небелюк

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Рєгеда Михайло Степанович, доктор медичних наук,  
професор, Заслужений працівник освіти України

Львів-2021

## АНОТАЦІЯ

*Небелюк Н. М.* Патолофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей порушень показників цитокінового профілю, клітинного та гуморального імунітету, процесів прооксидантної та антиоксидантної систем в крові, легенях і міокарді в динаміці (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда до та після лікування препаратом корвітином.

Були проведені імунологічні, імуноферментні та біохімічні дослідження на 128 морських свинках (самцях), масою тіла 180-220 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Усі морські свинки були розподілені на п'ять груп: перша – інтактні тварини – контроль (10 морських свинок); друга (дослідна) група містила 4 підгрупи (по 9 морських свинок у кожній) – тварини з БА відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування); третя (дослідна) група складалася з 4 підгруп (по 9 морських свинок у кожній) – тварини з АПМ відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування); четверта група містила 4 підгрупи (по 9 морських свинок у кожній) – тварини з БА і АПМ відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування); п'ята група – (10 морських свинок) – тварини на 25-у добу БА і АПМ, яким вводили внутрішньоочеревинно корвітин у дозі 40 мг/кг впродовж 10 днів (з 16-ої по 25-у доби).

Відтворювали модель експериментальної БА за методом В. І. Бабича. Адреналінове пошкодження міокарда моделювали за методом О. О. Маркової.

Бронхіальна астма, поєднана з адреналіновим пошкодженням міокарда, зумовлює зростання фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-6 в крові відповідно на 51,2 % ( $P<0,05$ ), 61,5 % ( $P<0,05$ ), 66,6 % ( $P<0,05$ ), 74,3 % ( $P<0,05$ ) та 28,3 % ( $P<0,05$ ), 35,0 % ( $P<0,05$ ), 45,0 % ( $P<0,05$ ) і 65,0 % ( $P<0,05$ ) та зниження рівня інтерлейкіну-10 на 23,0 % ( $P<0,05$ ), 26,3 % ( $P<0,05$ ), 43,9 % ( $P<0,05$ ) і 47,2 % ( $P<0,05$ ) проти контролю.

Поєднана патологія на усіх етапах свого формування супроводжується пригніченням клітинного та стимуляцією гуморального імунітету (зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові на 4-у, 18-у і 25-у доби відповідно на 12,0 % ( $P<0,05$ ), 32,0 % ( $P<0,05$ ) і 41,2 % ( $P<0,05$ ), на 1-у добу не спостерігалось достовірних змін; підвищення рівня В-лімфоцитів на 19,4 % ( $P<0,05$ ), 25,3 % ( $P<0,05$ ), 58,4 % ( $P<0,05$ ) і 77,9 % ( $P<0,05$ ) і циркулюючих імунних комплексів на 31,7 % ( $P<0,05$ ), 36,2 % ( $P<0,05$ ), 46,7 % ( $P<0,05$ ) і 54,0 % ( $P<0,05$ ) відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби відносно інтактної групи тварин).

Динаміка формування бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) характеризується поступовим зростанням процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення антиоксидантного захисту – підвищується вміст дієнових кон'югатів відповідно на 35,3 %, 42,7 %, 71,3 %, 78,7 % ( $P<0,05$ ), малонового діальдегіду на 28,6 %, 33,9 %, 59,5 % і 68,7 % ( $P<0,05$ ) та компенсаторне підвищення активності супероксиддисмутази на 10,8 % і 11,9 % ( $P<0,05$ ), каталази на 14,8 % і 21,1 % ( $P<0,05$ ), глутатіонредуктази в легенях на 61,1 % і 100,0 % ( $P<0,05$ ) на 1-у і 4-у доби експерименту, а далі – на 18-у і 25-у доби експерименту, відбувалося зниження СОД в легенях відповідно на 29,2 % і 40,3 % ( $P<0,05$ ), КТ на 35,1 % і 52,0 % ( $P<0,05$ ), ГР на 61,1 % і 77,8 % ( $P<0,05$ ) в порівнянні з першою групою тварин, що вказувало на розвиток оксидантного стресу, який є одним з провідних механізмів пошкодження клітин.

У патогенезі формування поєднаної патології – бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) важливу роль

відіграє розвиток оксидантного стресу, який проявляється підвищенням вмісту дієнових кон'югатів у міокарді відповідно на 38,2 %, 52,6 %, 79,0 % і 102,6 % ( $P < 0,05$ ) і малонового діальдегіду на 33,6 %, 60,3 %, 67,8 %, 100,7 % ( $P < 0,05$ ) та підвищенням активності супероксиддисмутази відповідно на 27,5 % і 15,8 % ( $P < 0,05$ ), КТ на 22,3 %, 24,8 % ( $P < 0,05$ ), ГР на 133,3 % і 155,6 % ( $P < 0,05$ ) та зниженням цих ензимів пізніше, на 18-у і 25-а доби експерименту, СОД відповідно на 42,0 % і 51,1 % ( $P < 0,05$ ), КТ на 23,0 % і 48,1 % ( $P < 0,05$ ), ГР на 66,7 % і 87,8 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю.

Використання препарату корвітину призводило до зниження вмісту ФНП- $\alpha$  на 33,8 % ( $P < 0,05$ ), ІЛ-6 на 49,4 %, В-лімфоцитів на 25,9 % ( $P < 0,05$ ), ЦІК на 27,5 % ( $P < 0,05$ ) в крові, ДК на 36,6 % ( $P < 0,05$ ), МДА на 33,4 % ( $P < 0,05$ ) в легенях, ДК на 39,0 % ( $P < 0,05$ ), МДА на 33,8 % ( $P < 0,05$ ) в міокарді та підвищення рівня ІЛ-10 на 54,1 % ( $P < 0,05$ ), Т-лімфоцитів на 46,2 % ( $P < 0,05$ ) в крові, підвищення активності СОД, КТ і ГР в легенях відповідно на 44,7 %, 82,9 % і 100,0 % ( $P < 0,05$ ) та СОД, КТ і ГР в міокарді на 63,2 %, 62,9 %, 81,8 % ( $P < 0,05$ ) проти групи тварин без впливу цього лікарського середника, що свідчило про його виражений антиоксидантний та імуномодулюючий ефект за умов розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.

*Наукова новизна одержаних результатів.* Уперше встановлено патогенетичні особливості змін клітинного і гуморального імунітету, цитокиногенезу, прооксидантних і антиоксидантних процесів в крові, легенях і міокарді та доведена їхня участь в патогенезі формування бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.

Уперше показано, що поєднана патологія (бронхіальна астма та адреналінове пошкодження міокарда) спричиняє поступове зростання рівня прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6) на тлі зниження протизапального цитокіну (інтерлейкіну-10) в крові на усіх етапах їх формування з перевагою на 18-у і 25-у доби експерименту.

Уперше з'ясовано, що бронхіальна астма і адреналінове пошкодження міокарда (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) супроводжується стимуляцією гуморального в умовах депресії клітинного імунітету, особливо на 18-у і 25-у доби експерименту.

Уперше виявлено, що при бронхіальній астмі та адреналіновому пошкодженні міокарда в усіх періодах їх розвитку відбувається активізація процесів ліпопероксидації та компенсаторне зростання активності ферментів антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази) на 1-у і 4-у доби експерименту у легенях з подальшим їх суттєвим зниженням на 18-у і 25-у добу експерименту.

Уперше встановлено, що при бронхіальній астмі та адреналіновому пошкодженні міокарда спостерігається послідовне зростання процесів перекисного окиснення ліпідів у всі періоди їх розвитку (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби), із одночасним підвищенням маркерів антиоксидантного захисту на 1-у і 4-у доби експерименту з наступною депресією активності супероксиддисмутази, каталази і глутатіонредуктази в міокарді тварин на 18-у і 25-у доби експерименту.

Уперше доведено антиоксидантний та імуномодулюючий вплив препарату корвітину на порушені маркери метаболічних та імунних процесів (знижується рівень В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6 та підвищується активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази, Т-лімфоцитів та інтерлейкіну-10 в крові, легенях, міокарді) за умов розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.

*Практичне значення отриманих результатів.* Результати проведених біохімічних та імунних досліджень розширюють та поглиблюють відомі знання про механізми формування бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда. Виражений антиоксидантний та імуномодулюючий вплив препарату корвітину на порушені маркери метаболічних та імунних процесів вказує на доцільність і перспективність його подальшого вивчення та застосування в клініці за умов розвитку бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда і розробки методичних рекомендацій. Результати дослідження впроваджені в

навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, кафедрі анатомії та патологічної фізіології Львівського медичного інституту, що підтверджено актами впровадження.

**Ключові слова:** експериментальна бронхіальна астма, адреналінове пошкодження міокарда, процеси ліпопероксидації, антиоксидантна система, корвітин.

#### **Список публікацій здобувача за темою дисертації.**

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

1. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. *Одеський медичний журнал*. 2016 № 4 (156). С. 5-8. (Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

2. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Вплив корвітину на порушені показники перокисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в легенях при експериментальній бронхіальній астмі у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Досягнення біології та медицини*. 2016 № 1 (27). С. 27-30. (Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

3. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в міокарді у патогенезі експериментальної бронхіальної астми. *Вісник наукових досліджень*. 2016 № 2 (83). С. 85-86. (Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

4. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. *Медична та клінічна хімія*. 2016 № 2 (67) том. 18. С. 59-62. (*Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки*).

5. **Nebelyuk Nazariy**. Effect of corvitin on changes in cytokin levels in the development of experimental bronchial asthma in combination with adrenaline miocardial damage. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 2. P. 308–316.

6. Регеда М. С., Любінець Л. А., **Небелюк Н. М.** Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в легенях у патогенезі експериментальної бронхіальної астми. *Медичний форум*. 2017 № 12 (12). С. 51-53. (*Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки*).

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

7. Регеда М. С., Любінець Л. А., **Небелюк Н. М.** Зміни рівня циркулюючих імунних комплексів за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми в поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 21-22 квітня 2017 р. Львів. 2017. С. 35-38. (Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки)*.

8. **Небелюк Н. М.** Зміни рівня Т-лімфоцитів за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 9-10 червня 2017 р. Дніпро. 2017. С. 51-53.*

9. **Небелюк Н. М.** Визначення рівня дієнових кон'югатів у легеневій тканині за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Актуальні питання сучасної медицини:*

*наукові дискусії*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 27-28 жовтня 2017 р. Львів. 2017. С. 37-39.

10. **Небелюк Н. М.** Визначення рівня малонового діальдегіду в легеневій тканині за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 2-3 березня 2018 р. Київ. 2018. С. 82-84.

## ANNOTATION

*Nebelyuk N. M.* Pathophysiological features of the course of experimental bronchial asthma in the conditions of adrenaline myocardial damage and their correction by Corvitin. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 222 – Medicine (22 – Healthcare). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The dissertation work is devoted to studying of features of disturbances of indicators of a cytokine profile, cellular and humoral immunity, processes of prooxidant and antioxidant systems in blood, lungs and a myocardium in dynamics (1st, 4th, 18th and 25th days) of development of experimental bronchial asthma and adrenaline myocardial damage before and after treatment with Corvitin.

Immunological, enzyme-linked immunosorbent assays and biochemical studies were performed on 128 guinea pigs (males) weighing 180-220 g, which were kept on the standard diet of the vivarium of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

All guinea pigs are divided into five groups: the first – intact animals – control (10 guinea pigs); the second (experimental) group – contained 4 subgroups (9 guinea pigs in each) – animals with asthma, respectively, on the 1st, 4th; 18th and 25th day of the experiment (before treatment); the third (experimental) group consisted of four subgroups (9 guinea pigs in each) – animals with AMD, respectively, on the 1st, 4th; 18th and 25th day of the experiment (before treatment); the fourth group contained 4 subgroups (9 guinea pigs in each) – animals with asthma and AMD, respectively, on the 1st, 4th, 18th and 25th day of the experiment (before treatment); the fifth group (10



guinea pigs) – animals on the 25th day of asthma and AMD, which were injected intraperitoneally Corvitin at a dose of 40 mg/kg for 10 days (from the 16th to the 25th day).

Reproduced a model of experimental asthma by the method of Babich VI. Adrenaline myocardial damage was modeled by the method of Markova OO.

Bronchial asthma combined with adrenaline myocardial damage causes an increase in tumor necrosis factor and interleukin-6 in the blood by 51.2 % ( $P<0.05$ ), 61.5 % ( $P<0.05$ ), 66.6 % ( $P<0.05$ ), respectively ( $P<0.05$ ), 74.3 % ( $P<0.05$ ) and 28.3 % ( $P<0.05$ ), 35.0 % ( $P<0.05$ ), 45.0 % ( $P<0.05$ ) and 65.0 % ( $P<0.05$ ) and a decrease in the level of interleukin-10 by 23.0 % ( $P<0.05$ ), 26.3 % ( $P<0.05$ ), 43.9 % ( $P<0.05$ ) and 47.2 % ( $P<0.05$ ) against control.

Combined pathology at all stages of its formation is accompanied by suppression of cellular and stimulation of humoral immunity (decrease of T-lymphocytes in the blood on the 4th, 18th and 25th day, respectively, by 12.0 % ( $P<0.05$ ), 32.0 % ( $P<0.05$ ) and 41.2 % ( $P<0.05$ ), no significant changes were observed on the 1st day; an increase in the level of B-lymphocytes by 19.4 % ( $P<0.05$ ), 25.3 % ( $P<0.05$ ), 58.4 % ( $P<0.05$ ) and 77.9 % ( $P<0.05$ ) and circulating immune complexes by 31.7 % ( $P<0.05$ ), 36.2 % ( $P<0.05$ ), 46.7 % ( $P<0.05$ ) and 54.0 % ( $P<0.05$ ), respectively, on the 1st, 4th, 18th and 25th days against intact groups of animals).

The dynamics of the formation of bronchial asthma and adrenaline myocardial damage (1st, 4th, 18th and 25th days) is characterized by a gradual increase in lipoperoxidation against the background of suppression of antioxidant protection – increases the content of diene conjugates by 35.3 %, 42.7 %, 71.3 %, 78.7 % ( $P<0.05$ ), malonic dialdehyde by 28.6 %, 33.9 %, 59.5 % and 68.7 % ( $P<0.05$ ) and compensatory increase in the activity of superoxide dismutase by 10.8 % and 11.9 % ( $P<0.05$ ), catalase by 14.8 % and 21.1 % ( $P<0.05$ ), glutathione reductase in the lungs by 61.1 % and 100.0 % ( $P<0.05$ ) on the 1st and 4th day of the experiment, and then on the 18th and 25th day of the experiment there was a decrease in SD in the lungs by 29.2 % and 40.3 % ( $P<0.05$ ), C by 35.1 % and 52.0 % ( $P<0.05$ ), GR by 61.1 % and 77.8 %

( $P < 0.05$ ) compared with the first group of animals, which indicated the development of oxidative stress, which is one of the leading mechanisms of cell damage.

In the pathogenesis of the formation of combined pathology – bronchial asthma and adrenaline myocardial damage (1st, 4th, 18th and 25th days) an important role is played by the development of oxidative stress, which is manifested by an increase in diene conjugates in the myocardium by 38.2 %, 52.6 %, 79.0 % and 102.6 % ( $P < 0.05$ ) and malonic dialdehyde by 33.6 %, 60.3 %, 67.8 %, 100.7 % ( $P < 0.05$ ) and increased superoxide dismutase activity by 27.5 % and 15.8 % ( $P < 0.05$ ), C by 22.3 %, 24.8 % ( $P < 0.05$ ), GR by 133.3 % and 155.6 % ( $P < 0.05$ ) and a decrease in these enzymes later on the 18th and 25th day of the experiment, SD, respectively, 42.0 % and 51.1 % ( $P < 0.05$ ), C by 23.0 % and 48.1 % ( $P < 0.05$ ), GR by 66.7 % and 87.8 % ( $P < 0.05$ ) against control.

The use of the drug Corvitin led to a decrease in the content of TNF- $\alpha$  by 33.8 % ( $P < 0.05$ ), IL-6 by 49.4 %, B-lymphocytes 25.9 % ( $P < 0.05$ ), CIC by 27.5 % ( $P < 0.05$ ) in the blood, DC by 36.6 % ( $P < 0.05$ ), MD by 33.4 % ( $P < 0.05$ ) in the lungs, DC by 39.0 % ( $P < 0.05$ ), MD by 33.8 % ( $P < 0.05$ ) in the myocardium and an increase in IL-10 by 54.1 % ( $P < 0.05$ ), T-lymphocytes by 46.2 % ( $P < 0.05$ ) in the blood, the activity of SD, C and GR in the lungs by 44.7 %, 82.9 % and 100.0 % ( $P < 0.05$ ) and SD, C and GR in the myocardium by 63.2 %, 62.9 %, 81.8 % ( $P < 0.05$ ) against a group of animals without the injection of this drug, which indicated its pronounced antioxidant and immunomodulatory effect in the development of bronchial asthma and adrenaline myocardial damage.

*Scientific novelty of the obtained results.* For the first time the pathogenetic features of changes in cellular and humoral immunity, cytokinogenesis, prooxidant and antioxidant processes in blood, lungs and myocardium were established and their participation in the pathogenesis of bronchial asthma and adrenaline myocardial damage was proved.

For the first time it was shown that the combined pathology (bronchial asthma and adrenaline myocardial damage) causes gradual growth of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6) against decrease in anti-

inflammatory cytokine (interleukin-10) in blood at all stages of their formation with an advantage on 18th and 25th days of the experiment.

It was found for the first time that bronchial asthma and adrenaline myocardial damage (1st, 4th, 18th and 25th days) are accompanied by stimulation of humoral in the conditions of depression of cellular immunity, especially on the 18th and 25th days of the experiment.

It was discovered for the first time that in bronchial asthma and adrenaline myocardial damage at all periods of their development there is an activation of lipoperoxidation processes and a compensatory increase in the activity of enzymes of the antioxidant system (superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase) on the 1st and 4th days and a significant decrease on the 18th and 25th days of the experiment.

It was established for the first time that in bronchial asthma and adrenaline myocardial damage there is a consistent increase in lipid peroxidation in all periods of their development (1st, 4th, 18th and 25th days), with a simultaneous increase in markers of antioxidant protection on the 1st and 4th day of the experiment, followed by depression of the activity of superoxide dismutase, catalase and glutathione reductase in the myocardium of animals on the 18th and 25th days of the experiment.

For the first time, the antioxidant and immunomodulatory effects of Corvutin on impaired markers of metabolic and immune processes (decreased levels of B-lymphocytes, circulating immune complexes, diene conjugates, malonic dialdehyde, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 glutathione reductase, T-lymphocytes and interleukin-10 in the blood, lungs, myocardium) in the development of bronchial asthma and adrenaline myocardial damage.

*The practical significance of the results.* The results of biochemical and immune studies expand and deepen the known knowledge about the mechanisms of formation of bronchial asthma and adrenaline myocardial damage. The pronounced antioxidant and immunomodulatory effect of Corvutin on impaired markers of metabolic and immune processes indicates the feasibility and prospects for its further study and use in the clinic in the development of asthma and adrenaline myocardial damage and the development of guidelines. The results of the study are implemented in the educational process at the

Department of Pathological Physiology of Ivano-Frankivsk National Medical University, I. Gorbachevsky Ternopil National Medical University, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Bukovynian State Medical University, Department of Anatomy, Physiology and pathology of the Lviv Medical Institute, which is confirmed by acts of implementation.

**Key words:** experimental bronchial asthma, adrenaline myocardial damage, lipoperoxidation processes, antioxidant system, Corvitin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- АОС – антиоксидантна система
- АПМ – адреналінове пошкодження міокарда
- БА – бронхіальна астма
- БАР – біологічно активні речовини
- БЦЖ – Бацила Кальметта-Герена
- ГМ-КСФ- $\alpha$  – гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючий фактор альфа
- ГР – глутатіонредуктаза
- ДК – дієнові кон'югати
- ЕБА – експериментальна бронхіальна астма
- ЕІ – ендогенна інтоксикація
- ЕІІ – еритроцитарний індекс інтоксикації
- ІМ – інфаркт міокарда
- ІР – інсулінорезистентність
- ІС – інтоксикаційний синдром
- ІФН- $\alpha$  – інтерферон альфа
- ІФН- $\gamma$  – інтерферон гамма
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КТ – каталаза
- ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
- МДА – малоновий діальдегід
- МПБА – модельний процес бронхіальної астми
- МСМ – молекула середньої маси
- НКС – нормальна кінська сироватка
- ОС – оксидантний стрес
- ПЕГ – поліетиленгліколь
- ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
- СОД – супероксиддисмутаза
- ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна система

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$

ц-ГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

AID – activation-induced deaminase

c-NOS – конститутивна оксидазотна синтетаза

CSR – class switch recombination

Ig – імуноглобуліни

IL – інтерлейкін

i-NOS – індукцйбельна оксидазотна синтетаза

NADH – відновлена форма нікотинамідаденіндинуклеотиду

NADPH – відновлена форма нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату

NO – оксид азоту

NOS – оксидазотна синтетаза

RAGE – рецептор кінцевих продуктів глікації

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	13
Вступ.....	18
Розділ 1 Сучасний стан проблеми патогенезу адреналінового пошкодження міокарда та бронхіальної астми. Характеристика препарату корвітину.....	23
1.1 Патогенез адреналінового пошкодження міокарда.....	23
1.2 Етіологія бронхіальної астми.....	28
1.3 Патогенез бронхіальної астми.....	30
1.4 Характеристика досліджуваного препарату корвітину.....	45
Розділ 2 Матеріали та методи досліджень.....	49
2.1 Характеристика тварин.....	49
2.2 Отримання гомогенатів міокарда та легень у морських свинок.....	51
2.3 Експериментальні моделі хвороб.....	51
2.3.1 Модель експериментальної бронхіальної астми (ЕБА).....	51
2.3.2 Модель адреналінового пошкодження міокарда.....	52
2.4 Методи досліджень.....	52
2.4.1. Імунологічні та імуноферментні методи.....	52
2.4.1.1. Визначення вмісту В-лімфоцитів у крові.....	52
2.4.1.2 Визначення вмісту Т-лімфоцитів у крові.....	53
2.4.1.3 Визначення імунних комплексів у крові.....	54
2.4.1.4 Визначення цитокінів проводили за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу.....	54
2.4.2 Стан ліпопероксидації і антиоксидантної системи визначали за вмістом МДА, ДК, СОД, ГР і КТ.....	56
2.4.2.1 Визначення малонового діальдегіду .....	56
2.4.2.2 Визначення дієнових кон'югатів .....	57
2.4.2.3 Визначення активності супероксиддисмутази (СОД) ....	57

2.4.2.4 Дослідження активності глутатіонредуктази (ГР).....	57
2.4.2.5 Визначення активності каталази (КТ).....	58
2.5 Статистичне опрацювання отриманих результатів.....	58
Розділ 3 Особливості порушень цитокінового профілю у крові тварин в динаміці розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином.....	59
3.1 Динаміка змін показників про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові у різні етапи розвитку бронхіальної астми.....	59
3.2 Динаміка порушень цитокінового профілю в крові за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда.....	63
3.3 Особливості динаміки змін цитокінів у крові при бронхіальній астмі і адреналіновому пошкодженні міокарда.....	66
3.4 Вплив препарату корвітину на показники цитокінового профілю в крові розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.....	70
Розділ 4 Особливості порушень показників імунної системи в динаміці формування бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином.....	74
4.1 Зміни маркерів клітинного і гуморального імунітету при бронхіальній астмі.....	74
4.2 Порушення показників імунної системи в крові при адреналіновому пошкодженні міокарда.....	77
4.3 Особливості порушень імунологічної реактивності організму в динаміці розвитку БА і АПМ.....	80
4.4 Вплив корвітину на порушені показники імунної системи в крові при БА і АПМ.....	83
Розділ 5 Стан прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях тварин в динаміці розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда та корекція порушень корвітином.....	87
5.1 Порушення процесів ПОЛ і АОС в легенях в динаміці	87



формування бронхіальної астми.....	
5.2 Порушення процесів ПОЛ і АОС в легенях в динаміці формування розвитку АПМ.....	91
5.3 Стан прооксидантної і АОС в легенях в динаміці розвитку БА і АПМ.....	95
5.4 Дія препарату корвітину на показники ПОЛ і АОС в легенях при БА і АПМ.....	99
Розділ 6 Стан прооксидантної і антиоксидантної системи в міокарді тварин в динаміці розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда та корекція порушень корвітином.....	104
6.1 Порушення процесів ПОЛ і АОС в міокарді в динаміці формування бронхіальної астми.....	104
6.2 Порушення процесів ПОЛ і АОС в міокарді в динаміці розвитку АПМ.....	108
6.3 Стан прооксидантної і АОС в міокарді в динаміці розвитку БА і АПМ.....	112
6.4 Дія препарату корвітину на показники ПОЛ і АОС в міокарді при БА і АПМ.....	116
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	121
Висновки.....	139
Список використаних джерел.....	141
Додатки.....	163

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) протягом останніх декількох десятиліть є актуальною проблемою медицини і мають серйозне соціально-економічне значення, оскільки вони займають перше місце за поширеністю та смертністю, викликають цілий ряд ускладнень, спричиняють періоди тимчасової і довготривалої непрацездатності та можуть призводити до інвалідності. Основною причиною цих захворювань є некротичні процеси в міокарді, що виникають в результаті атеросклерозу коронарних артерій та метаболічних порушень [28, 30, 31, 64, 70, 160, 173, 179].

Цілий ряд вчених засвідчують про те, що супутня патологія може змінювати фізіологічні процеси в організмі, знижувати його адаптаційні можливості та ефективність терапії, посилювати розвиток ускладнень, запалення, алергію, перебіг основного захворювання [30, 62].

На сьогодні алергічні захворювання охоплюють близько 30 % населення Земної кулі, серед яких одним з найрозповсюдженіших, грізним захворюванням є бронхіальна астма (БА) [26, 33, 39, 96, 102, 156, 171, 174].

Це алергічне захворювання є небезпечне тим, що може викликати такі тяжкі ускладнення як астматичний стан, дихальну недостатність, емфізему легень, пневмосклероз, легеневе серце, призводити до інвалідності та смерті [7, 10, 25, 39, 96, 102, 120, 156, 171, 174].

Спостерігаються значні витрати на діагностику та лікування таких пацієнтів. У практичній роботі лікарів-пульмонологів, кардіологів, алергологів, сімейних лікарів досить часто спостерігається коморбідна патологія – серцево-судинні і захворювання органів дихання, серед яких часто виявляють ішемічну хворобу серця (ІХС) і бронхіальну астму [29, 45].

У даний час не вивченими до кінця є питання, які стосуються особливостей порушень цитокіногенезу, клітинного і гуморального імунітету, оксидантної та антиоксидантної систем в динаміці формування

експериментальної бронхіальної астми (ЕБА) і адреналінового пошкодження міокарда (АПМ) до та після використання корвітину.

З огляду на це, проблема поєднаної патології (адреналінового пошкодження міокарда і бронхіальної астми) є актуальною, вкрай важливою і потребує проведення подальших як експериментальних так і клінічних досліджень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідницької роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патогенетичні особливості перебігу алергічних і запальних процесів, та їх фармакокорекція» (№ державної реєстрації 0116U004503). Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР.

**Мета дослідження:** з'ясувати патогенетичні особливості розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда та встановити антиоксидантний та імуномодулюючий вплив препарату корвітину на них.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати патогенетичні особливості порушень прозапальних і протизапальних цитокінів у крові в динаміці розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.
2. Вивчити закономірності формування порушень клітинного і гуморального імунітету при бронхіальній астмі та міокардіопатії.
3. Дослідити роль порушень процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в легенях в патогенезі розвитку даних поєднаних патологій.
4. Охарактеризувати патофізіологічні особливості змін оксидантної і антиоксидантної систем в міокарді за умов розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.
5. Встановити антиоксидантний та імуномодулюючий вплив препарату корвітину на порушені імунні та метаболічні процеси при поєднаній патології – бронхіальній астмі та адреналіновому пошкодженні міокарда.

*Об'єкт дослідження:* Бронхіальна астма в умовах адреналінового пошкодження міокарда.

*Предмет дослідження:* Показники клітинного і гуморального імунітету, цитокінів, прооксидантної та антиоксидантної систем в крові, легенях і міокарді морських свинок з бронхіальною астмою і адреналіновим пошкодженням міокарда до та після корекції препаратом корвітином.

*Методи дослідження:*

- експериментальні – моделювання бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда;
- імунологічні – визначення Т і В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів у крові;
- імуноферментні – визначення фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 в крові;
- біохімічні – визначення дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази в легенях і міокарді;
- математичні – опрацювання цифрових даних за методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше встановлено патогенетичні особливості змін клітинного і гуморального імунітету, цитокіногенезу, прооксидантних і антиоксидантних процесів в крові, легенях і міокарді та доведена їхня участь в патогенезі формування бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.

Уперше показано, що поєднана патологія (бронхіальна астма і адреналінове пошкодження міокарда) спричиняє поступове зростання прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6) на тлі зниження протизапального цитокіну (інтерлейкіну-10) в крові на усіх етапах їх формування з перевагою на 18-у і 25-у доби експерименту.

Уперше з'ясовано, що бронхіальна астма та адреналінове пошкодження міокарда (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) супроводжується стимуляцією гуморального в умовах депресії клітинного імунітету, особливо на 18-у і 25-у доби експерименту.

Уперше виявлено, що при бронхіальній астмі та адреналіновому пошкодженні міокарда, на усіх етапах їх розвитку, відбувається активізація процесів ліпопероксидації та компенсаторне зростання активності ферментів антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази) на 1-у і 4-у доби експерименту у легенях з подальшим їх суттєвим зниженням на 18-у і 25-у доби експерименту.

Уперше встановлено, що при бронхіальній астмі та адреналіновому пошкодженні міокарда спостерігається послідовне зростання процесів перекисного окиснення ліпідів у всі періоди їх розвитку (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби), із одночасним підвищенням маркерів антиоксидантного захисту на 1-у і 4-у доби експерименту з наступною депресією активності супероксиддисмутази, каталази і глутатіонредуктази в міокарді тварин на 18-у і 25-у доби експерименту.

Уперше доведено антиоксидантний та імуномодулюючий вплив препарату корвітину на порушені маркери метаболічних та імунних процесів (знижується рівень В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6 і підвищується активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази, Т-лімфоцитів та інтерлейкіну-10 в крові, легенях, міокарді) за умов розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведених біохімічних та імунологічних досліджень розширюють і поглиблюють відомі знання про механізми формування бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. Виражений антиоксидантний та імуномодулюючий вплив препарату корвітину на порушені маркери метаболічних та імунних процесів вказує на доцільність і перспективність його подальшого вивчення та застосування в клініці за умов розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда і розробки методичних рекомендацій. Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Львівського

національного медичного університету імені Данила Галицького, ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, що підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно опанував методики дослідження, провів експерименти, здійснив статистичне опрацювання отриманих результатів, літературний огляд. За темою роботи написав дисертацію і разом з науковим керівником сформулював висновки. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, а також в актах впровадження, які стосуються науково-практичної новизни, викладено дані, що отримані автором в процесі виконання дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи оприлюднені на: міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (Дніпро, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (Львів, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2018).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – в іноземному періодичному виданні та 4 тези доповідей на наукових конференціях.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота виконана на 171 сторінці комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 122 сторінки), містить вступ, 7 розділів, висновки, список використаних джерел (всього 200 бібліографічних описів), додатки. Робота ілюстрована 64 таблицями, 16 малюнками. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 30 сторінках.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ АДРЕНАЛІНОВОГО**  
**ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ.**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ КОРВІТИНУ.**

1.1 Патогенез адреналінового пошкодження міокарда.

За останнє десятиріччя патологія серцево-судинної системи (ССС) відповідно до результатів досліджень експертів ВООЗ займає провідне місце за розповсюдженістю та летальністю не лише в Європі, США, в Україні, але й у світі. Це зумовлено науково-технічним прогресом, малорухомим способом життя, стабільними стресами, атеросклерозом, тощо. Зокрема, серцево-судинні патології (ССП) в Сполучених Штатах Америки посідають перше місце серед усіх причин смерті – 599413 випадків, що становить 24,6 % [160], а American Heart Association (2018) описує, що летальність від ішемічної хвороби серця (ІХС) становить 43,8 % від смертності з причини ССП [160].

В Україні щорічно збільшується кількість випадків серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ця тенденція має схильність до зростання. Розповсюдженість та захворюваність на ішемічну хворобу серця перманентно зростає і складає 33,8 % та 28,1 % серед дорослого населення і 27,2 % та 24,7 % – серед осіб працездатного віку. Кількість дорослих хворих на захворювання системи кровообігу перевищила 26,2 млн осіб, з яких 9,6 млн особи працездатного віку. Реєструється 7,5 млн летальних випадків (13 % від загальної смертності) зумовлених підвищеним артеріальним тиском, з них 51 % від інсультів, 45 % – ІХС [30, 31, 64].

Відома статистика смертності серед чоловічої та жіночої статі – кожний шостий чоловік та кожна сьома жінка у Європі помирають від інфаркту міокарда (ІМ) [179].

Література вказує на те, що у розвитку ССЗ відіграє роль багато чинників. Цілий ряд науковців стверджують, що причинами виникнення ССЗ є такі як

надлишкова маса тіла, куріння, гіподинамія, стреси, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, надмірне споживання алкоголю, гіперхолестеринемія, атеросклероз коронарних артерій, обтяжена спадковість, переважають чоловіки, вік. Зокрема, деякі дослідження констатують те, що ризик розвитку інфаркту міокарда збільшується на 40 % в результаті куріння 1-5 сигарет щодня. Разом з тим відомо, що ця шкідлива звичка здатна протидіяти ефекту вторинної профілактики – прийому статинів, аспірину [15, 28, 30, 173].

Крім цих чинників ризику, суттєва роль відводяться іншим, зокрема: вивчення високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП), інсулінорезистентність (ІР) і гіперінсулінемія, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , тригліцериди (ТГ), адипонектин, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), гамаглутамілтранспептидаза (ГГТП), лептин, фібриноген, сечова кислота (СК), гомоцистеїн, інтерлейкін-6, мікроальбумінурія, аполіпопротеїн А [30, 31, 160, 173].

Досить часто описуються в літературі випадки ІХС, інфаркту міокарда, які спричинені метаболічними і токсичними пошкодження міокарда. Практикуючі лікарі-кардіологи та інші не завжди приділяють їм належну увагу. Вплив стресових факторів, що супроводжується гіперкатехоламінемією, активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), порушенням кальцієвого гомеостазу, може викликати у тканині міокарда класичні патологічні зміни, які здебільшого призводять до формування фіброзу міокарда [3, 13, 15, 28, 81, 82, 173].

Стрес психоемоційний, як і стрес фізіологічний, викликає хвилеподібну активацію вільнорадикального окислення в крові і тканинах, зокрема в тканинах головного мозку. Короткочасний окислювальний підйом спостерігається вже в перші хвилини стресу, потім він зменшується і зникає (внаслідок реактивної активації антиоксидантних систем), а вторинний підйом відбувається на 2-4-му тижні важкого хронічного стресу з явищами виснаження. У мозку уповільнюється локальний кровотік в лімфіко-ретикулярних структурах, виникають структурні пошкодження в гіпокампі, гіпоталамусі, мозковій корі. Окислювальний стрес



відіграє вирішальну роль в стресорному ушкодженні міокарда і ендотелію кровоносних судин. Хронічний психоемоційний стрес викликає тривалу пероксидацію ліпідів серця, активацію ліпаз і фосфоліпаз, а також сприяє розвитку атеросклерозу судин, ішемічній хворобі серця, гіпертонічній хворобі. Важливим ризик-фактором стресорного ураження міокарда, навіть у молодих людей, є так звана поведінка типу А, вона характеризує людей надзвичайно цілеспрямованих, честолюбних, амбіційних, цілком орієнтованих на кар'єрний успіх, вони не дозволяють собі розслабитися, відпочити. В них високий рівень холестерину, посилене згортання крові, рано розвивається атеросклероз та ішемічна хвороба серця, існує великий ризик інфаркту міокарда. Іншою причиною смерті при хронічному психоемоційному стресі нерідко стає аритмія шлуночків серця як наслідок збудження вагоінсулярної системи (Барабой В. А., Резніков О. Г., 2013) [3].

Цікаво, що у Древньому Римі до легіонів зараховували переважно тих, хто реагував на несподіваний удар канчуком або кулаком почервонінням обличчя, а не зблідненням, тобто спазмом судин. Так само у наші часи виявилось, що найліпших результатів досягають спортсмени, в котрих оптимально реагує САМС за показниками збільшення вмісту катехоламінів у крові або сечі [3].

Нещодавні дослідження американських учених на 90 тис. людей довели, що в тих, хто страждав від стресу на роботі, рівень холестерину в крові був на 13-17 % вищим, ніж у контрольній когорті. Паралельно з цим виявлено дуже низький рівень антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів. Отже, в них збільшений ризик внутрішньосудинного тромбоутворення [15, 160].

Поряд із традиційними ризик-факторами цієї патології: курінням, високим рівнем холестерину в крові, гіпертензією, цукровим діабетом, психоемоційний стрес відіграє важливу причинну роль. Агресивна поведінка, яка може бути наслідком психоемоційного стресу, позитивно корелює з курінням, споживанням алкоголю, солі, високою калорійністю дієти за рахунок тваринних жирів – все це фактори атерогенезу, які діють синергічно. Цікаві дані надало епідеміологічне дослідження 1000 мешканців міста Бонн у Німеччині віком 20-60 років. Половина

обстежених жили на тихих вулицях, друга – на магістралях. Гіпертоніків серед першої групи було 14,6 %, серед другої – 22,8 % [15, 30, 173].

Протидіють розвитку атеросклерозу регулярні фізичні вправи, низьке споживання алкоголю, відмова від куріння, дієта з низьким вмістом тваринних жирів (Барабой В. А., Резніков О. Г., 2013) [3].

Ряд науковців підкреслюють, що гострі та хронічні стреси викликають гіперадреналемію. Найбільше рівень адреналіну зростає у крові й міокарді при його ішемії та гіпоксії, що призводить до ішемічної хвороби серця (ІХС). Здебільшого вплив адреналіну на міокард пояснюється здатністю стимулювати процеси ліпопероксидації, накопичення іонів кальцію та пригнічення захисних систем організму [3, 13, 15, 160].

На сьогодні однією з найпоширеніших причин ССЗ вважається розвиток атеросклерозу. При цьому відбувається запальне пошкодження судинної стінки (ендотелію), що є причиною розвитку атеросклеротичного ураження. За цих умов ендотелієм поглинаються ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), при цьому важливу роль відіграють макрофаги. Вважають, що початком атеросклерозу є нагромадження Т-лімфоцитів та пінистих клітин, що має назву – ліпідна пляма. Гладком'язові клітини перероджуються в сполучнотканинні елементи, перетворюючи ліпідну пляму в атерому, а потім настає нестабільність бляшки шляхом вивільнення в інтиму, позаклітинний матрикс ферментів макрофагів, що здатні розщерлювати колаген, еластин і протеоглікани. Це погіршує структуру фіброзної капсули атероми. Далі відбувається нагромадження солей кальцію бляшкою. Це викликає її нестабільність і провокує мікророзриви. Відомо, що місце пошкодження служить джерелом агрегації тромбоцитів. Згодом утворюються тромби. Зазначений типовий ланцюг реакцій ускладнюється характерною присутністю медіаторів прозапального ряду – цитокінів, факторів активації тромбоцитів, хемокінів та ейкозаноїдів. Властиво, ці та інші медіатори стимулюють запальний процес. У кінцевому результаті відбувається прогресування атеросклеротичної бляшки [28].

Є нині ряд публікацій, які вказують на розвиток набутого антигенспецифічного імунітету. Зокрема до антигенів можуть відноситися збудники інфекційного походження, білки теплового шоку,  $\beta$ -2 глікопротеїн та модифіковані ліпопротеїди. Макрофаги, дендритні, ендотеліальні клітини представляють антигени і забезпечують взаємодіють з Т-клітинами. Відомо також, що значну кількість цитокінів секретують активовані Т-клітини, що спричиняють атерогенез. Проте окремі науковці стверджують, що Т-клітини можуть також і пригнічувати запальний процес, утворюючи цитокіни 2-го підтипу (Th 2), а саме – IL-10 [158].

На сьогодні в розвитку ССЗ велику вагу приділяють ожирінню.

Доведено, що існує зв'язок ожиріння з фактором некрозу пухлини- $\alpha$  та IP [160, 173]. Таким чином ожиріння може впливати на запалення [194].

Зазначається, що жирова тканина синтезує багато адипоцитокінів, які впливають на метаболічні процеси. Одними з таких є протизапальні, так звані позитивні, які пригнічують атерогенез (оментин-1, адипонектин, та апелін) та інші, а саме: вчСРП, фактор некрозу пухдин- $\alpha$ , резистин, лептин; негативні, підвищення рівня яких поєднується з дисліпідемією, запальним процесом та гіпертензією. У зв'язку з цим на сьогодні вважаються прогностично негативними показниками серцево-судинних захворювань зниження вмісту адипонектину, оментину, IP, та гіперлептинемія [112, 160, 173].

Відомо, що адипоцити бувають різними та в залежності від локалізації та морфології характеризують властивості жирової тканини. На відміну від шару підшкірної жирової клітковини, на багато активнішими (як частина ендокринної системи) є мезентеріальні адипоцити, що формують вісцеральний жир, які впливають на ендокринну, імунну та метаболічну системи організму [160, 173].

Інсулінорезистентність є фактором формування ССЗ, а саме: неможливість інсулінового гормону брати участь у виробленні глікогену, ліпідів та протеїнів у скелетних м'язах та регулювати вміст глюкози [173, 194].

Доведено, що надмірно розвинутий вісцеральний жир може бути як активний орган ендокринної системи, через зниження кровообігу настає гіпоксія,

інфільтрація макрофагів та тління запального процесу. Тому це призводить до підвищення толерантності до інсуліну. Далі жирова тканина починає синтезувати підвищений рівень адипоцитокінів (лептину та фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ). Тому це, звісно, сприяє підвищенню резистентності до інсулінового гормону. З плином часу ці реакції трансформуються в патологічний перебіг, в якому проходить постійна надмірна продукція адипоцитокінів, що призводить до підвищення ІР. Власне це спричиняє подальше накопичення адипозної тканини, яка виробляє ще більшу кількість адипоцитокінів і вони змінюють як локальні, так і системні процеси [173, 194].

Ряд авторів вказують на те, що це зумовлює вплив на ліпіди, глюкозу та пурини крові. Це спричиняє подагру, ЦД 2-го типу та атеросклероз, неалкогольну жирову хворобу печінки, неалкогольну жирову хворобу підшлункової залози, артеріальну гіпертензію [173, 194].

Відомо, що зниження рівня загального ХС та ЛПНЩ зменшує ССЗ, що має важливе значення для профілактики і лікування серцевої патології. Сприятли розвитку ССП можуть і інші типи порушення ліпідного обміну, частіше за все проявляється зростанням холестеролу, ліпопротеїнів дуже низької щільності в динаміці розвитку невеликого підвищення рівня триацилгліцеролів (ТГ), ЛПНЩ та зниження ліпопротеїнів високої щільності, так звана «атеросклеротична ліпідна тріада» [160, 194].

## 1.2 Етіологія бронхіальної астми.

Алергічні реакції можуть бути викликані не тільки речовинами антигенної природи, але і речовинами, які не мають цих властивостей [166, 189, 191, 192, 195]. Останні називають гаптенами. У випадку введення їх в організм вони включають імунні механізми, стають антигенами (алергенами) і лише за умови з'єднання їх з білками тканин організму утворюють так звані комплексні антигени, які зумовлюють сенсibilізацію організму. За умови повторного потрапляння до організму, гаптени (алергени) можуть вже самостійно

з'єднуватися з антитілами, які вже утворилися і/або сенсibilізованими лімфоцитами без попереднього з'єднання з білками. Відомо, що роль гаптена може виконувати не обов'язково вся хімічна речовина, а навіть певні її частини, тому, у випадку сенсibilізації до однієї хімічної речовини, можливі алергічні реакції на інші хімічні речовини, що мають аналогічні частини. Це має важливе значення для практичної алергології під час проведення аналізу алергічних реакцій на виявлення медикаментозної та промислової алергії [2, 7, 26, 33, 46, 77, 83, 96, 102, 120, 124, 125, 131, 141, 156, 167, 171, 174, 185].

Проблема механізмів розвитку та терапії БА набула особливої ваги за останні десятиріччя і є предметом різнобічного дослідження як вчених клініцистів (алергологів, пульмонологів) так і теоретиків (патофізіологів, біохіміків).

На сьогодні БА розглядається як хронічне рецидивуюче запальне захворювання, яке характеризується варіативною бронхообструкцією та гіперреактивністю бронхів – їх підвищеною сенситивністю до різних подразників [2, 7, 26, 33, 96, 102, 120, 167, 171, 174].

Відомо, що алерген – речовина, яка викликає розвиток алергічних реакцій. Алерген відрізняється від антигену кінцевим результатом своєї дії. Якщо за умов потрапляння в організм речовини виникає формування алергічної реакції – її називають алергеном, у випадку розвитку імунної реакції – антигеном. Тому, алергени мають усі властиві ознаки: макромолекулярність, здебільшого білкова природа, чужорідність для даного організму [26, 27, 33].

Літературні джерела вказують на те, що у розвитку бронхіальної астми важливу роль відіграють чинники внутрішнього та зовнішнього середовища. До внутрішніх факторів належать спадковість (атопія), що переважно виражається в генетично обумовленій здатності до гіперпродукції імуноглобулінів E, розподілі антигенів гістосумісності, що визначають зміну біохімізму та іннервації бронхів, а також стать, вік і ожиріння. До екзогенних факторів відносять: інфекційні агенти (бактерії, віруси, грибки); неінфекційні алергени (пил, пилок, виробничі та лікарські агенти, хутро тварин та ін. механічні і хімічні подразники (дим, пил що утворюється при обробці різних матеріалів, пари кислот, лугів, та ін.); фізичні і

метеорологічні подразники (коливання атмосферного тиску, зміна вологості та температури повітря, магнітного поля та ін.); нервово-психічні чинники. Під дією чинників зовнішнього середовища відбувається реалізація внутрішніх факторів. Це призводить до розвитку бронхіальної астми [2, 7, 23, 26, 32, 96, 102, 120, 151, 156, 165, 171, 174].

### 1.3 Патогенез бронхіальної астми.

Відомо з літературних джерел, що на сьогодні патогенез БА є недостатньо вивчений, не дивлячись на те, що існують значні досягнення в імунології та біохімії цієї алергічної недуги [39, 41, 84]. Результати досліджень свідчать про те, що БА може перебігати за першим, третім і четвертим типами алергічної реакції відповідно до класифікації R. Coombs, P. Gell. Розвиток БА за I, III типами опосередкований гуморальними механізмами, а ефектором імунної відповіді IV типу є клітинний механізм. Негайний тип властивий здебільшого для неінфекційно-алергічної природи БА, а сповільнений – для інфекційно-алергічної форми [26, 33, 39, 96, 102, 120, 156, 174].

Основні механізми БА полягають у порушенні локальних адаптаційно-захисних механізмів респіраторного тракту [26, 27, 33, 39, 96, 102, 120, 156, 174]. За умов цих механізмів відбувається “нестабільний” метаболізм базофілів (неадекватний синтез БАР), зниження фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів і нейтрофілів (активація інфекційного процесу в бронхах), порушення мукоциліарного кліренсу, структури і функцій сурфактанту (підвищена чутливість та реактивність слизових оболонок бронхів до дії антигену), зміна співвідношення титру імуноглобулінів бронхоальвеолярного лаважу (паралельно до прогресування процесу різке пониження IgA, IgG та зростання IgM) [10, 11, 32, 96, 102, 120, 156, 165, 171, 174, 199].

При БА імунні реакції реалізуються в результаті кооперації Т, В-лімфоцитів та макрофагів в залежності від специфіки антигенного фактора. Формування алергічного запалення в дихальних шляхах відбувається в три

стадії – імунологічна, патохімічна та патофізіологічна [26, 32, 33, 96, 102, 120, 156, 171, 174].

Перша стадія (імунологічна). Перше зіткнення організму з алергеном, презентація і взаємодія антитіла з антигеном. Перший тип алергічної реакції анафілактичного перебігу – відбувається взаємодія антигену з IgE (основний ефектор імунної відповіді) та з IgG, які сорбовані на тканинних базофілах. Третій тип – проявляється реакцією типу феномену Артюса, що включається як проміжна ланка патогенезу БА, в крові та в міжклітинній рідині персистують ЦК середньомолекулярної та низькомолекулярної маси, роль преципітуючих антитіл виконують IgG та IgM. Четвертий тип – реакція гіперчутливості сповільненого типу, супроводжується клітинно-опосередкованим імунітетом, який зумовлює антигензалежне диференціювання Т-лімфоцитів (Т-хелперів і Т-кілерів) [26, 32, 33, 96, 102, 120, 156, 165, 171, 174].

Друга стадія (біохімічна) проявляється синтезом, вивільненням та активацією каскаду біологічно активних речовин (БАР).

При першому типі алергічної реакції анафілактичного перебігу відбувається масова дегрануляція клітин, особливо базофільних гранулоцитів з вивільненням депонованих медіаторів (гістаміну, гепарину, анафілактичного фактора хемотаксису еозинофілів та нейтрофілів) та новоутворених медіаторів ліпідної природи внаслідок активації фосфоліпази A<sub>2</sub> (лейкотрієни C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, простагландини D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>), тромбоксану та активації фактора Хагемана. Третій тип – реакція типу феномену Артюса. Вона полягає у тому, що у зв'язку з фіксацією у тканинах ЦК, а також з активацією реакцій з їх видалення, в тканинах і крові з'являються медіатори алергії, активується калікреїн-кінінова система, система згортання крові, біохімічні системи плазми крові та система комплементу, що посилює синтез лізосомальних ферментів, катіонних білків, вільних радикалів і пероксидів. Четвертий тип (реакція гіперчутливості сповільненого типу) проявляється тим, що головними медіаторами є лімфокіни стимулюючого та супресорного типу, які діють на лімфоцити, епітеліальні клітини, макрофаги [26, 32, 33, 96, 102, 120, 155, 156, 171, 174, 176, 196, 197, 199].

В основу патофізіологічної стадії покладені специфічні клінічні прояви окремих трьох форм алергічних реакцій. Загальна клінічна симптоматика БА проявляється задишкою, свистячим диханням, кашлем, що зумовлено зміненою реактивністю бронхів та комбінованим впливом на них вказаних вище ефектів імунно-алергічної відповіді організму. Зазначені патологічні процеси призводять до ураження бронхолегеневого апарату, що проявляється запальною інфільтрацією бронхів, бронхіальною обструкцією, гіперфункцією бронхіальних залоз, деструкцією і десквамацією бронхіального епітелію, а також інтерстиціальним набряком і порушенням мікроциркуляції. Ці порушення бронхолегеневого апарату при БА можуть призводити до ускладнень легеневого (емфізема легень, астматичний стан, дихальна недостатність, ателектаз, пневмоторакс, пневмосклероз, бронхоектаз) та позалегенового (дистрофія міокарда, легеневе серце, серцеві аритмії, серцева недостатність) характеру [7, 10, 25, 26, 33, 96, 102, 120, 156, 171, 174].

Отже, у патогенезі БА, відповідно до сучасних уявлень, бере участь велика кількість клітинних елементів, дія яких проявляється наступним чином: активацією Т-клітин та індукцією синтезу цитокінів із зниженим у порівнянні із здоровими співвідношенням  $T_1/T_2$  хелперів та переважанням активності Т-хелперів 2 типу [26, 33]; активацією опасистих клітин, еозинофілів та синтез ними медіаторів, відповідальних за бронхоспазм [26, 33, 155]; порушенням цитокінового гомеостазу. Це супроводжується зростанням рівнів прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, ФНП- $\alpha$ ) та протизапальних (IL-4, IL-10) медіаторів, але кількість останніх недостатня для подолання хронічного алергічного запалення; надмірною експресією активаційних маркерів лімфоцитів (CD25, HLA-DR) та молекул адгезії (CD11b, CD38, CD54), які забезпечують міграцію еозинофілів у вогнище запалення (бронхи) і контакти між клітинами у процесі імунних реакцій [27, 32, 155]; підвищений синтез IgE В-лімфоцитами під впливом цитокінів Т-лімфоцитів та експресія їх рецепторів до IgE на лімфоцитах і моноцитах [27, 32, 78, 96, 102, 120, 156, 171, 174].



Показано, що у хворих на БА зростає вміст IgM і IgG у сироватці крові, що свідчить про підвищену функцію В-системи лімфоцитів, інтенсивність антитілоутворення, важливу роль гуморальних механізмів імунітету в генезі різних форм астми. Високий вміст IgM та IgG вказує на їхню роль у боротьбі з мікробами як антитіл, що несуть основне навантаження. На основі зростання концентрації імуноглобулінів А класу у сироватці крові та у змивах бронхів, можна стверджувати, що в переважній більшості хворих встановлено високий, нормальний або низький рівень IgA в сироватці крові, який відповідає аналогічній концентрації IgA в секреті бронхів [26, 32, 33, 96, 102, 120, 156, 171, 174].

У патогенезі БА в останні роки приділяють велику увагу вивченню стану ендотеліальної дисфункції (ЕД) як патогенетичної ланки цього захворювання [26, 33]. Дисфункція ендотелію проявляється порушенням його вазоконстрикторної та вазодилатуючої функції, що здійснюється через продукцію релаксуючих і констрикторних речовин, які впливають на підлеглий гладком'язовий шар. У регуляції судинного опору ключову роль відіграє оксид азоту, який синтезується із амінокислоти  $\alpha$ -аргініну під дією NO-синтетази [10, 11, 129, 145, 147, 168].

Відомо, що у механізмі утворення NO основну роль відіграє амінокислота L-аргінін у присутності оксидазотних синтетаз (Nitric Oxide Synthase – NOS). Існує кілька NOS. Ендотеліальна NOS (e-NOS), яка активується під впливом великої кількості кальцію, бере участь в синтезі ендотеліального NO, що дифундує у гладком'язові судинні клітини, де зв'язує гемрозчинну гуанілатциклазу, активуючи її [10, 11, 116, 129, 145, 147, 168].

Конститутивна NOS (c-NOS) знаходиться у цитоплазмі клітин постійно, значна інактивація якої проходить при низьких концентраціях вільного кальцію. С-NOS – основний фактор захисту організму від інфекції, ішемії, збільшеного тромбоутворення та багатьох інших пошкоджень, а NO, який синтезується під впливом c-NOS є переносником фізіологічних відповідей в організмі [10, 11, 129, 145, 147, 168].

Інша форма – індукцибельна NOS (i-NOS) утворюється тільки при патологічних процесах під дією ендотоксинів, цитокінів та запускає при цьому

процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). I-NOS забезпечує довготривале вивільнення NO судинним ендотелієм, а NO захищає (неспецифічно) організм від бактерій, вірусів, ракових клітин самостійно або разом з іншими високоактивними вільними радикалами, посилює формування низки патологічних процесів [10, 11, 129, 145, 147, 168].

Є такі шляхи метаболізації NO: утворення нітрозотіолів, пероксинітриту та зв'язування газу із гемовмісним ферментом гуанілатциклазою, утворюючи NO<sub>2</sub> (нітрити) і NO<sub>3</sub> (нітрати). У разі порушення метаболізму NO, пероксинітрит розпадається, утворюючи діоксид азоту і гідроксильні радикали [10, 11, 129, 145, 147, 168].

Відомо, що пероксинітрит є особливо токсичною сполукою, яка окислює сульфгідрильні групи цитоплазматичних білків, ліпопротеїди і ДНК та проявляє цитотоксичний і мутагенний ефекти [145, 147]. Нітрити виявляють токсичну дію на організм людини, де вони можуть трансформуватися в NO і взаємодіяти з білками, до складу яких входять SH-групи (цистин, цистеїн) і OH-групи (тирозин), та з ненасиченими жирними кислотами, які є структурними елементами клітинних мембран. В умовах гіпоксії посилюється утворення NO, запускаючи апоптоз, а при адаптації до гіпоксії збільшується депо NO в судинній стінці [10, 11, 129, 145, 147, 168].

NO є важливим медіатором дихальної системи [145, 147, 168]. Література вказує на те, що у дихальних шляхах визначено три види NOS: i-NOS, c-NOS та e-NOS. NO утворюється c-NOS та i-NOS. C-NOS знаходиться в ендотелії легеневих судин і в епітеліальних клітинах, а i-NOS локалізується в епітелії дихальних шляхів, у запальних та імунокомпетентних клітинах (нейтрофілах, макрофагах, опасистих клітинах), в ендотелії та міоцитах. За фізіологічних умов завдяки i-NOS, що утворюється c-NOS, забезпечується тканинна рівновага між її продукцією та трансформацією у метаболіти, а NO, який продукується i-NOS, підсилює запальні зміни в дихальних шляхах [10, 11, 129, 145, 147, 168].

На утворення NO у дихальній системі мають вплив ендотоксини та цитокіни, результатом дії яких є пригнічення активності c-NOS та активності

розчинної гуанілатциклази, що призводить до зниження синтезу ц-ГМФ, зростання внутрішньоклітинного вмісту кальцію та зумовлює спазм дихальних шляхів. Відомо, що рівень NO залежить від кліренсу в альвеолах, причому в різних респіраторних відділах його вміст відрізняється: в носовій порожнині, в носоглотці та у приносових пазухах кількість газу набагато вища ніж в інших відділах дихальної системи [10, 11, 129, 145, 147, 168].

Виявляються порушення утворення і/або активності ендogenous оксиду азоту, які вносять значний вклад в окремі ланки патогенезу, зокрема порушення балансу місцевих бронхорелаксуючих і бронхоконстриктивних чинників, зсув нейрональних механізмів регуляції тонуусу бронхів, запалення та імунні реакції [10, 11, 129] при БА.

Важливе пристосувальне значення має зростання утворення оксиду азоту, це може трансформуватися із ланки адаптації в патогенетичну і стати небезпечним альтеруючим фактором для організму. В умовах окисного стресу NO взаємодіє з супероксидним аніоном, результатом чого є утворення пероксинітриту. Властиво, з пероксинітритом пов'язують альтеруючу дію NO на біологічні макромолекули, особливо на білки та ліпіди, що у свою чергу викликає дисбаланс процесів інактивації активних форм кисню, який призводить до порушення структури і функції клітинних мембран та закінчується загибеллю клітини [10, 11, 129, 145, 147, 154, 168, 188].

Важливу роль оксиду азоту в патогенезі БА показано цілим рядом науковців, проте вона є неоднозначною. Згідно повідомлень літератури [7, 46], було встановлено, що в дітей при бронхіальній астмі рівень NO у видихуваному повітрі знижений, тоді як у дорослих встановлена велика кількість NO у порівнянні із здоровими особами.

Окремі науковці стверджують про те, що зниження синтезу NO при цій патології пов'язано із слабкістю NO-синтезас і розвитком бронхообструкції. Доведено, що у дітей з важким перебігом бронхіальної астми без попередньої глюкокортикоїдної терапії, рівень концентрації метаболітів NO у видихуваному повітрі істотно вищий, ніж при їх застосуванні. Під час загострення бронхіальної

астми і хронічного бронхіту підвищується рівень оксиду азоту в бронхоальвеолярному лаважі, а в період ремісії його секреція зменшується.

Таким чином, оксид азоту відіграє важливу роль у розвитку патологічних процесів в органах дихання. Зміна концентрації NO є важливим та перспективним показником для лікування багатьох захворювань органів дихання, оскільки прогнозує застосування препаратів, що ведуть до підвищення або зниження кількості його метаболітів [10, 11, 129, 145, 147].

Встановлено, що у хворих на бронхіальну астму відзначаються виражені зміни імунологічних показників клітинної та гуморальної ланки імунітету і цитокіногенезу. Виявлено, зокрема, зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, наявність значимих змін їхнього субпопуляційного складу [6]. В останні десятиріччя увага дослідників привернута до вивчення ролі Т-хелперів у механізмі розвитку БА. Т-хелпери до приєднання в специфічну імунологічну реакцію відносяться до класу Th0. Після упізнавання антигена їх диференціювання може відбуватися двома шляхами. Перший шлях – утворення клона лімфоцитів Th1, що виділяють інтерлейкін ІЛ-2 та інтерферон гамма (ІФН- $\gamma$ ), або другим шляхом – появою субпопуляції Т-хелперів другого типу (Th2). Перший тип (Th1) імунологічної реакції при БА стосується формування клітинного імунітету, що відіграє роль при інфекційних процесах, другий тип (Th2) в свою чергу направлений на утворення гуморального імунітету, що відіграє провідну роль при алергічних реакціях [6, 10, 26].

Вплив Th2 через цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13) на В-лімфоцити, еозинофіли та опасисті клітини провокує характерний для БА запальний процес [6, 10, 26, 27, 33, 150, 155, 190]. За умови надлишку ІЛ-4 може відбуватися активація Th2-клітин. Цей надлишок утворюється внаслідок продукції В-лімфоцитами та опасистими клітинами цитокінів, профіль яких схожий на той, що продукуються Th2-клітинами. Враховуючи залежність опасистих клітин слизових оболонок від Т-лімфоцитів і можливої їх тканинної міграції, ці клітини можуть відігравати важливу регуляторну роль у розвитку Th2/IgE опосередкованої імунної відповіді при бронхіальній астмі [6, 10, 126, 190].

Відомо, що генеровані субпопуляцією Th2 цитокіни (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) стимулюють перетворення В-лімфоцитів у плазматичні клітини та продукцію В-лімфоцитами імуноглобулінів класу E (IgE) [140, 150, 165, 190, 200]. Секреція великих кількостей антитіл цього класу обумовлена переключенням В-лімфоцитів на їх синтез (class switch recombination – CSR). Даний процес ініціюється ферментом AID (AICDA – activation-induced [Cytidine] deaminase) – індукованою активацією цитидиновою деаміназою. AID деамінує цитозин ДНК в генах, які кодують ланцюг імуноглобулінів, перетворюючи його в урацил, що призводить до ініціації процесу перемикавання В-лімфоцитів з продукції IgM на синтез інших класів антитіл, зокрема – IgE. Відомо, що крім CSR, цей фермент бере участь і в процесі реаранжування генів варіабельних частин імуноглобулінів – соматичної гіпермутації (somatic hypermutation – SHM) [26, 33, 140, 165, 200]. IL-4 стимулює активність В-лімфоцитів, збільшує експресію рецепторів до IgE на опасистих клітинах і активує фібробласти, келихоподібні клітини, що беруть участь в патогенезі ремоделювання дихальних шляхів, скеровує диференціювання Th0 у бік Th2 [140, 165, 200]. IL-10 і IL-13 разом з IL-4 інгібують утворення Th1 лімфоцитів і деякі функції макрофагів [140, 150, 190, 200]. IL-3 стимулює опасисті клітини, які продукують медіатори термінової фази (гістаміну, триптази, фактора активації тромбоцитів, простагландинів). IL-5 стимулює формування, диференціювання, проліферацію та активацію еозинофілів – провідних клітин запального процесу при БА, зокрема його відстроченої фази [26, 33, 140, 155, 200]. Еозинофіли виробляють еозинофільний катіонний протеїн, великий загальний протеїн, пероксидазу та лейкотрієни. IL-9 є фактором росту Т-лімфоцитів, виступаючи синергістом двом вищевказаним цитокінам в утворенні IgE плазмоцитами і диференціюванні опасистих клітин [26, 33, 126, 140, 155, 185].

Також еозинофіли містять функціональні мультивезикулярні тільця і продукують екзосоми, секреція яких в екстрацелюлярний матрикс посилюється під дією ІФН- $\gamma$ . У хворих на БА спостерігається підвищена секреція екзосом [26, 33, 155].

Активовані фагоцити виділяють цілий ряд цитокінів (монокінів) – IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерферон- $\alpha$  (ІФН- $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор ГМКСФ та ін., які виконують важливу регуляторну функцію [26, 27, 33]. ФНП- $\alpha$  вважається одним із провідних регуляторів факторів природженої резистентності (разом із IL-1 $\beta$ , ІФН- $\alpha$  і  $\beta$ ). Проявляє низку біологічних ефектів, більшість з яких аналогічна таким у IL-1 $\beta$ . Значна частина біологічних ефектів ФНП- $\alpha$  потенціюються ІФН- $\gamma$ . Гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючий фактор-альфа (ГМ-КСФ- $\alpha$ ) разом із IL-3 відноситься до ранніх поліпотентних гемопоетичних факторів. Цей цитокін підтримує клональне розмноження кістковомозкових попередників гранулоцитів і макрофагів. Клітинами-мішенями ГМ-КСФ- $\alpha$  також можуть бути зрілі гранулоцити, моноцити, еозинофіли. Даний цитокін активізує антимікробну та протипухлинну активність нейтрофілів, еозинофілів та макрофагів, спонукає біосинтез ними ФНП- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , М-КСФ. З іншого боку, ГМ-КСФ- $\alpha$  пригнічує міграцію нейтрофілів, сприяючи їх накопиченню у вогнищі запалення [26, 27, 33, 40, 155].

У присутності цих цитокінів IL-12 та ІФН- $\gamma$ , включені в імунну відповідь проліферуючі CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити перетворюються в Th1. Позаклітинні антигени притягують інші клітини, які можуть бути джерелом IL-4. IL-4 диференціює проліферування CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів шляхом перетворення їх в Th2 клітини, пригнічує їх диференціювання в Th1 клітини і є головним цитокіном у продукуванні синтезу IgE [26, 27, 33, 40, 190].

CD4<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup> лімфоцити є джерелом продукції IL-4. Ця недавно описана субпопуляція CD4<sup>+</sup> лімфоцитів характеризується наявністю мембранного маркера природних кілерів NK1.1. CD4<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup> лімфоцити несуть інваріантний Т-клітинний рецептор (TCR). Особливістю цих клітин є те, що вони розпізнають антигени, представлені молекулами МНС I типу, наприклад антигени вірусів. Активовані CD4<sup>+</sup>NK1.1<sup>+</sup> лімфоцити інтенсивно виробляють IL-4 і таким чином можуть спрямовувати імунну відповідь у бік Th2/IgE [26, 27, 33, 40, 190].

Важливу роль в розвитку БА відіграють ILC2 клітини або вроджені лімфоїдні клітини тип 2. Вони виробляють профіль сигналів у відповідь на проалергенні цитокіни IL-25 та IL-33. Їхню роль в патогенезі БА можна порівняти з Т-клітинами. У відповідь на експозицію алергену в легенях, ILC2 виробляють IL-13, необхідний цитокін у патогенезі алергічних реакцій. Ця відповідь не залежить від Т і В-клітин. Крім того, алергічні реакції, які нагадують симптоми, подібні до астми, були індуковані у мишей, у яких відсутні Т і В-клітини, які використовують IL-33. Було також виявлено, що ILC2s присутні в більш високих концентраціях у тканинах, де присутні алергічні симптоми [26, 33, 40].

Одинокі нуклеотидні поліморфізми в генах рецептора кінцевих продуктів глікації (RAGE) пов'язані зі збільшенням частоти захворювання на БА. RAGE дуже виражений у легенях і, як повідомляється, відіграє вирішальну роль у патогенезі експериментальних моделей астматичного/алергічного запалення дихальних шляхів у мишей, сприяючи експресії цитокінів IL-5 та IL-13. IL-5 та IL-13 виділяються ILC2, які стимулюються проалергічним цитокіном IL-33. Було встановлено, що RAGE стимулює астматичне/алергічне запалення, сприяючи експресії IL-33 у відповідь на алерген та координуючи запальні реакції. Відсутність RAGE перешкоджає накопиченню в легенях ILC2s в моделях астматичного/алергічного запалення [26, 27, 33, 40].

Роль біогенних амінів у патогенезі БА проявляється внаслідок дестабілізації мембран базофілів, опасистих клітин і еозинофілів. При активації тучних клітин IgE відбувається швидке вивільнення таких попередньо сформованих медіаторів запалення як гістамін, серотонін, нуклеотиди, ФНП- $\alpha$ , синтез і виділення різних цитокінів, хемокінів та ліпідних медіаторів, таких як лейкотрієни та простагландини [26, 27, 33, 40, 126, 155, 185]. Гістамін є однією з найбільш вивчених біологічно активних речовин, що беруть участь в алергічних реакціях. Він стимулює бронхообструкцію шляхом прямого впливу на гладку мускулатуру дихальних м'язів, вагусного рефлексу, звільнення нейропептидів, підсилює виділення слизу, набряк дихальних шляхів, альфа-адренергічну відповідь. Відомо, що зростання концентрації серотоніну в крові провокує

приступ бронхіальної астми при прямому його впливі на гладку мускулатуру бронхів [10, 26, 33, 40].

Важливе значення в патогенезі БА займають лейкотрієни. Вони є метаболітами арахідонової кислоти, ідентифіковані у лейкоцитах, відзначаються кон'югованою трієновою структурою. Лейкотрієни синтезуються із арахідонової кислоти, яка є складовою усіх мембран [10, 26, 33, 185]. В організмі людини утворення лейкотрієнів здійснюють альвеолярні макрофаги, нейтрофіли та еозинофіли, а основним місцем продукції лейкотрієнів є легені, аорта і тонкий кишківник. Під впливом специфічних індукційних факторів: IgE, IgG, ендотоксинів, факторів фагоцитозу, з арахідонової кислоти спочатку утворюється нестабільний лейкотрієн A<sub>4</sub> по 5-ліпооксигеназному шляху, подальший метаболізм якого утворює лейкотрієн B<sub>4</sub> і лейкотрієн C<sub>4</sub>. Лейкотрієн C<sub>4</sub> активно транспортується з клітин і в подальшому метаболізується в лейкотрієн D<sub>4</sub> і лейкотрієн E<sub>4</sub> [10, 26, 33, 126, 155, 185].

Роль цистеїн-лейкотрієнів (C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>) у патогенезі бронхіальної астми полягає в гальмуванні її кліренсу, стимулюванні секреції слизу, спазмі гладкої мускулатури бронхів, формуванні набряку, збільшенні продукції катіонних білків, які пошкоджують епітеліальні клітини. Також лейкотрієни підвищують проникність стінки кровоносних судин, посилюють хемотаксис еозинофілів, сприяють міграції клітин, що беруть участь у патогенезі запального процесу (активовані Т-клітини, опасисті клітини). В дослідженнях *in vitro* лейкотрієни C<sub>4</sub> та D<sub>4</sub> володіли схожими по силі бронхоконстрикторними ефектами, які в 1000 разів перевершують вплив гістаміну. При цьому лейкотрієни діють і на крупні бронхи, на відміну від гістаміну, який діє переважно на дрібні бронхи [10, 26, 33, 126, 155, 185].

Важливу роль у регулюванні імунних реакцій астми відіграють мікроРНК. МікроРНК не тільки беруть участь у визначенні фенотипу дендритних клітин, а потім і в диференціації Т-лімфоцитів, але також беруть участь у регулюванні запалення дихальних шляхів та реконструкції дихальних шляхів при астмі [10, 26, 33, 158, 164].



Надмірна активація каскаду комплементу відіграє ключову роль як ефектор клітинно-опосередкованої та гуморальної імунної системи у травмуванні легеневої тканини при патогенезі БА [10, 26, 33, 176, 196, 197, 199]. Встановлено, що неконтрольована активація комплементу в дихальних шляхах сприяє патогенезу БА, що включає в себе морфогенетичну реконструкцію чи ремоделювання легеневої тканини [10, 26, 33, 176, 196, 197, 199]. Підвищені рівні пептидів C3a і C5a в бронхоальвеолярному лаважі та сироватці астматиків та підвищена експресія відповідних їм рецепторів сигналізує про ключове залучення медіаторів комплементу у патогенез БА [10, 26, 33, 176, 196, 197, 199]. Основна частина активації каскаду комплементу бере участь у захисті організму від патогенних інфекцій, однак, побічні продукти C3a і C5a мають сильні прозапальні властивості [10, 26, 33, 148, 176, 196, 197, 199]. Крім того, C3a та C5a впливають на Th2 та Th17, оскільки експресія IL-17 клітиною Th17 підвищує секрецію C3 епітеліальними клітинами дихальних шляхів при важкій алергічній БА [10, 26, 33, 148, 149, 176, 196, 197, 199]. C3a та C5a мають потенціал для активації запальних імунних клітин, таких як тучні клітини, макрофаги, нейтрофіли, базофіли, еозинофіли, а також сприяють посиленню судинної проникності (через брадикінін) і викликають скорочення гладких м'язів [10, 26, 33, 155, 176, 196, 197, 199]. Комплементна активація тучних клітин може відбуватися через CR3 (рецептор для C3b) і C3aR (рецептори для C3a), однак, дегрануляція відбувається головним чином в результаті активації рецептора для C5a (C5aR) [10, 26, 33, 139, 148, 176, 196, 197, 199]. Під час активації еозинофілів C3a та C5a регулюють вироблення катіонного білка еозинофілу та їх адгезію до ендотеліальних клітин, а також їх міграцію [10, 26, 33, 148, 155, 176, 196, 197, 199]. C3a опосередковує синтез IL-6 і ФНП- $\alpha$  з В-клітин і моноцитів та IL-17A з клітин Th17, які контролюють важкість перебігу експериментальної БА [10, 26, 33, 149, 196, 197, 199]. C3a і C5a також мають здатність активувати інфільтровані гранулоцити, що призводить до швидкого продукування та вивільнення прозапальних медіаторів, таких як гістамін, лейкотриєни та фактор активації тромбоцитів, а також прозапальні цитокіни та хемокіни, включаючи IL-1, IL-6 і ФНП- $\alpha$  [10, 26, 27, 33,

176, 196, 197, 199]. У осіб, хворих БА, відбувається продукування медіаторів комплементу і як С3а, так і С5а є істотними факторами в патофізіології цього захворювання [10, 26, 33, 148, 196, 197, 199]. Після бронхоспазму спостерігається підвищення рівнів С3а і С5а у сироватці крові [10, 26, 33, 148, 176, 196, 197, 199].

Істотну роль у патогенезі та прогресії БА відіграє ліберация протеїназ, активних у відношенні переважно пошкоджених білкових субстратів. Перебіг процесів протеолізу контролюється низкою тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ (альфа 2-макроглобулін ( $\alpha 2$ -МГ), альфа 1-інгібітор протеїназ ( $\alpha 1$ -ІП), антитромбін ІІІ, тканинний інгібітор матричної металопротеїнази-1, та ін.) [10, 26, 33]. Інгібітори протеолітичних ферментів виконують роль регуляторів постійного рівня відповідних ферментів в організмі, перебуваючи з ними в постійній динамічній рівновазі. Порушення цієї рівноваги має значення для розвитку патологічного процесу [10, 26, 33].

Результати біохімічних досліджень вказують на значне переважання процесів катаболізму протеїнів серед показників протеїназо-інгібіторної системи, яка зростає в процесі розвитку патологічного процесу і є потужним альтеруючим чинником, і, водночас, зниження системи захисту. Визначено поступове інтенсивне зростання азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену в легенях у ранні та пізні періоди формування бронхіальної астми. Динаміка активності білкових інгібіторів протеїназ ( $\alpha 2$ -макроглобуліну,  $\alpha 1$ -інгібітора) характеризується їх активацією у ранні терміни та зниженням маркерів у пізні періоди БА, що свідчить про їх пригнічення. Дані результати дають підставу стверджувати про дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи з перевагою протеїназного компоненту на тлі пригнічення інгібіторів, особливо у пізній період розвитку БА [10, 25, 26, 27, 33, 46, 76].

Загальновідомим є факт утворення активних метаболітів кисню при запальному процесі бронхів у хворих на бронхіальну астму, а його інтенсивність є адекватним відображенням важкості перебігу при цій патології [10, 26, 33].

Доведено, що ПОЛ приймає участь у формуванні бронхіальної обструкції. У роботах [10, 90, 91, 92, 98, 101, 102, 103, 138, 169] показано, що у хворих БА

наявний виражений дисбаланс між продукцією активних форм кисню і активністю внутрішньоклітинних антиоксидантних ферментів. Надмірна активність продуктів пероксидації ліпідів за цих умов свідчить про зниження адаптивних і захисних процесів і формування оксидантного стресу, що є однією із головних ланок патогенезу захворювання. Роль вільнорадикальних окисників у бронхолегеневій системі проявляється шляхом окиснення ліпідних та білкових біомембран клітин, веде до пошкодження різноманітних біосубстратів клітини з порушенням в ній процесів реплікації, посиленням модифікаційних змін та індукцією передчасного апоптозу клітини. Ці процеси призводять до зниження активності сурфактанту, підвищують проникність епітелію, порушують трофіку легеневої тканини [10, 26, 33, 154, 161, 169, 180, 188].

Доведено важливу роль процесів ПОЛ у патогенезі цієї хвороби. Оксидативний стрес при БА визначається як дисбаланс прооксидантних і антиоксидантних процесів у дихальних шляхах [10, 90, 91, 92, 98, 101, 102, 103, 138, 141, 154, 161, 169, 172, 180, 188].

Оксидантний стрес (ОС) відіграє важливу роль як в ініціації, так і в посиленні запального процесу в бронхах. Під дією ОС відбувається активація транскрипційного фактора NF-κB – потужного індуктора прозапальних генів [13, 154, 161, 180, 188]. Разом з тим, ОС може модифікувати співвідношення ацетилювання/деацетилювання білків-гістонів, забезпечуючи доступ для фактора транскрипції ДНК, що веде до посилення експресії генів, що контролюють синтез прозапальних медіаторів в різних клітинах органів дихання. Отже, ОС може призвести до зміни балансу між експресією генів прозапальних медіаторів і антиоксидантних ферментів на користь медіаторів запалення [13, 154, 161, 169, 180, 188].

Було встановлено, що при ОС відбуваються зміни в метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, водно-електролітного обміну, які є причиною важких пошкоджень тканин. У хворих на БА було встановлено значне посилення перекисного окислення жирних кислот із утворенням вільних радикалів та перекисних сполук. При цьому, ці сполуки мають безпосередній

альтеруєчий вплив на легеневі тканини. Разом з тим, продукти ПОЛ збільшують проникність лізосомальних мембран тканин легень. Це приводить до виходу з лізосом протеолітичних ферментів, які спричиняють альтеруючу дію на клітини [10, 90, 91, 92, 98, 101, 102, 103, 138, 141, 154, 161, 169, 172, 180, 188].

Літературні джерела свідчать про те, що активні форми кисню та азоту інактивують антипротеази, формуючи дисбаланс в системі протеоліз-антипротеоліз. Окислювальне пошкодження глікопротеїнів і протеїнів призводить до інактивації ферментів, модифікації активності рецепторів. Порушення, що спричинені ОС, виникають у всіх структурах респіраторного тракту (стінки повітроносних шляхів, альвеолярний епітелій, легенева паренхіма, мікроциркуляторного русла), що проявляється вазо- і бронхоконстрикцією, бронхіальною гіперреактивністю, зниженням легеневого об'єму, кашлем з утрудненим виділенням мокротиння [10, 96, 102, 120, 154, 161, 180, 188]. Показано, що ОС сприяє дисфункції цитолізу та апоптозу епітеліальних клітин бронхів [10], підвищеному вивільненню лейкотрієна С4 опасистими клітинами [26, 33, 185].

Доведено підвищення рівня продуктів окиснення ліпідів (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати) на протязі всього захворювання та початкове підвищення з подальшою депресією ферментативної та неферментативної ланок АОС (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази), що пояснюється компенсаторною реакцією спочатку, а потім виснаженням АОС. Такі зміни свідчать про формування оксидативного стресу, який посилює активацію алергічного і запального процесів [16, 18, 26, 33, 65, 66, 169, 180, 188].

Встановлено, що за умов розвитку БА відбувається розвиток синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ). Синдром ЕІ включає в себе прояви патологічних станів різного ступеня важкості, які викликані накопиченням в тканинах і рідинах організму ендотоксичних речовин. Пригнічення компенсаторних механізмів, незбалансованість реакцій на біомолекулярному рівні призводять до структурно-метаболічних порушень, при яких значна кількість речовин можуть набувати властивості ендотоксинів [93, 178, 183]. Важливими показниками ендотоксикозу

виступають молекули середньої маси (МСМ) та еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ). При БА спостерігається збільшення рівня МСМ (254 нм) та ЕІ [93, 178, 183]. Підвищення їх вмісту свідчить про розвиток та генералізацію ЕІ.

Підвищення рівня МСМ є ознакою вираженого зростання рівня ароматичних амінокислот у складі середніх молекул, через те, що МСМ є маркерами ендотоксикозу, стрімке зростання їхнього рівня свідчить про пік формування та генералізації синдрому ЕІ. ІС, зумовлений аманіта-фалоїдиною інтоксикацією, супроводжується і викликає підвищений розпад тканин, посилення катаболічних процесів внаслідок накопичення надлишкової кількості біологічно активних речовин, деформованих білкових метаболітів та інших токсичних речовин ендогенного походження [93, 178, 183]. Тому, чим довше перебігає БА, тим вищий рівень ендотоксикозу [93, 183].

#### 1.4 Характеристика досліджуваного препарату корвітину.

Цілий ряд вчених [8, 12, 48, 50, 52, 53, 61, 63, 94, 95, 97, 182] звертають увагу на те, що кверцетин виявляє протизапальні, противірусні, протиалергічні і протипухлинні властивості, є кардіопротектором і має широке використання в практичній охороні здоров'я [54, 122, 132, 134, 135, 136, 152, 163].

З метою корекції порушених метаболічних та імунних процесів при БА та АПМ нами був застосований препарат корвітин, який вводили у дозі 40 мг/кг внутрішньоочеревинно впродовж 10 днів (з 16-ї по 25-у доби).

Препарат корвітин був розроблений в Україні за участі фахівців Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київської академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Інституту фармакології та токсикології АМН України [12].

Кверцетин – унікальна сполука рослинного походження, яка має широкий спектр біологічної дії і не виявляє шкідливого впливу. Використання кверцетину призводить до поліпшення показників імунітету: підвищується кількість Т-лімфоцитів, число циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4), нормалізується

їхній популяційний і молекулярний склад, підвищується фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів, знижується рівень ЦІК [8, 12, 48, 50, 68, 134, 135].

Кверцетин виявляє антигістамінну дію, яка проявляється в гальмуванні синтезу ферментів, відповідальних за дегрануляцію опасистих клітин і викид гістаміну [12, 48, 50, 133, 134, 135].

На сьогодні корвітин як кардіопротекторний засіб широко застосовується в комплексній терапії при гострому коронарному синдромі та інфаркті міокарда, для усунення та профілактики реперфузійного синдрому під час хірургічного лікування у хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти і периферичних артерій [8, 12, 53, 61, 63, 70].

Літературні джерела свідчать про те, що кверцетин бере участь в обмінних процесах, впливає на функціональні особливості судин різного типу: нормалізує калібр і прохідність мікросудин, підвищує артеріоловеноулярний коефіцієнт, збільшує число функціонуючих капілярів та знижує їхню проникність, нормалізуючи реологічні властивості крові, сприяє усуненню сладж-синдрому за рахунок протизапальної та протинабрякової дії [8, 12, 53, 61, 63, 70].

Науковці стверджують, що кверцетин є потужним антиоксидантом через те, що він блокує вільні радикали як ендогенного, так і екзогенного походження, шляхом гальмування вільнорадикальної ліпопероксидації мембран, інгібуючи ключовий фермент метаболізму арахідонової кислоти – 5-ліпоксигеназу [12, 53, 61, 63].

Цілий ряд авторів вказують на те, що флавоноїди мають виражену антиоксидантну дію – фенольна структура флавоноїдів дає можливість молекулам цих речовин взаємодіяти з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність ПОЛ, призводити до гальмування утворення основного негативного фактора – малонового діальдегіду [12, 53, 61, 63, 66].

Водорозчинний кверцетин має нейропротекторний ефект при експериментальній ішемії мозку. Показано нейропротекторні властивості кверцетину за умов моделювання гострого іммобілізаційного стресу у тварин. Ряд авторів результатами своїх досліджень встановили доцільність використання

кверцетину як ключового компонента комбінованої фармакотерапії хворим, які були прооперовані з приводу раку сечового міхура [12, 13, 53, 61, 63].

У літературі описуються застосування кверцетину в пульмонології, зокрема для лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом [53, 63]. Флавоноїди блокують транспортні системи, що переносять в організмі токсичні речовини, радіонукліди, зменшуючи їхній негативний вплив на організм людини. Доведено, що кверцетин значно знижує специфічну та неспецифічну активність бронхів, тому його доцільно застосовувати для лікування хворих на аспіринову астму [53].

Окремі автори стверджують про те, що флавоноїди мають слабку естрогенну активність і здатні до ефектів, подібних до дії ендогенних естрогенів, а саме: запобігання остеопорозу, припинення проявів клімактеричного синдрому за допомогою нормалізації рівнів лютеїнізуючого і тиреотропного гормонів, зниження ризику розвитку серцево-судинних порушень у жінок у постменопаузі [53, 61, 63].

Встановлено, що корвітин має антилейкотрієнову активність, виявляє антиульцерогенний ефект при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів. Разом з тим, кверцетин блокує виділення серотоніну та інших медіаторів запалення, тому виявляє протизапальну активність, зменшує зону некрозу міокарда, антикоагулянтні, протиатеросклеротичні властивості, попереджує розвиток і прогресування серцевої недостатності, зменшує кількість летальних випадків [61, 63, 70].

Також доведено, що корвітин гальмує продукцію прозапальних цитокінів IL-1, IL-8 [21].

Таким чином, підводячи підсумок з сучасного стану проблеми щодо патогенезу розвитку ССЗ і БА, слід підкреслити, що дані недуги є найбільш розповсюдженими патологіями в кардіологічних та пульмонологічних клініках, які можуть зумовлювати івалідність та смерть, тому мають не лише медичне, але і соціально-економічне значення та є особливо актуальними. Патогенез цих захворювань є також до кінця не вивченим, як за наявності окремих хвороб, а тим

більше при їх поєднанні. Разом з тим, відомо, що основними патогенетичними ланками розвитку АПМ і БА є порушені процеси ліпопероксидації, протеолізу, антиоксидантної і антипротеазної систем, цитокіногенезу, гуморальної і клітинної ланок імунної системи, оксиду азоту та інших біологічно активних речовин, ендогенної інтоксикації.

Тому, з'ясування особливостей порушень прооксидантної і антиоксидантної, імунної та цитокінової систем у крові, міокарді і тканині легень в динаміці формування БА і АПМ, як окремо так і при їх поєднанні, до та після застосування препарату корвітину, має важливе значення для глибшого розуміння механізмів їх формування та терапії цих патологій і потребує проведення подальших комплексних експериментальних та клінічних досліджень.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відповідно до мети і завдань наукової роботи, у другому розділі дисертації проведено характеристику лабораторних тварин, розподіл їх на групи. Також описуються експериментальні моделі хвороб і методики досліджень.

#### 2.1 Характеристика тварин.

Відомо з літератури, що для відтворення алергічних і запальних процесів та захворювань є морські свинки, які є класичним об'єктом для моделювання бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда.

Для реалізації мети і завдань дисертації були здійснені імунологічні, імуноферментні та біохімічні дослідження на 128 морських свинках (самцях), масою тіла 180-220 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Усі морські свинки були розподілені на п'ять груп:

- перша – інтактні тварини – контроль (10 морських свинок);
- друга (дослідна) група – містила 4 підгрупи (по 9 морських свинок у кожній) – тварини з БА відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування);
- третя (дослідна) група – складалася з 4 підгруп (по 9 морських свинок у кожній) – тварин з АПМ відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування);
- четверта група – включала 4 підгрупи (по 9 морських свинок у кожній) – тварини з БА і АПМ відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування);
- п'ята група – (10 морських свинок) – тварини на 25-у добу БА і АПМ, яким вводили внутрішньоочеревинно корвітин дозі 40 мг/кг впродовж 10 днів (з 16-ої по 25-у доби).

Усі експерименти були проведені у відповідності до принципів біоетики з положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Це підтверджено заключенням членів комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 9 від 31 X 2017 р., протокол № 7 від 20 IX 2021 р.).

Були обрані 1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби для експерименту як за умов розвитку БА і АПМ окремо, так і при їх поєднанні, до та після терапії корвітином. Інтактних тварин декапітували під ефірним наркозом, а також морських свинок на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби розвитку БА і АПМ окремо та в поєднанні, до застосування препарату корвітину і на 25-у добу після його використання, забирали міокард, легені та кров для проведення імунологічних, імуноферментних і біохімічних досліджень.

Фіксовані доби (1-а, 4-а, 18-а і 25-а) брали до уваги у тварин під час проведення експериментальних біохімічних та імунологічних досліджень не випадково, а через відповідність цих періодів стадіям моделювання БА і розвитку АПМ. Зокрема, на 1-у і 4-у доби АПМ відзначається тенденція до зростання кількості некротизованих кардіоміоцитів, збільшується парез судин, наростає інтенсивність дифузної клітинної інфільтрації стромы. Через 2-3 тижні АПМ виявляють багатоклітинний інфільтрат, з'являються тонкі короткі пучки колагенових волокон [19, 22].

Умовно виділяли два періоди – ранній, який включав 1-у і 4-у доби та пізній – 18-у та 25-у доби експерименту з метою раціональної інтерпретації одержаних даних та кращого подання інформаційного матеріалу.

Препарат корвітин вводили з 16-ої по 25-у доби експерименту внутрішньоочеревинно, оскільки в цей період коморбідної патології були

виявлені найбільш суттєві порушення показників імунних і метаболічних процесів при БА і АПМ.

## 2.2 Отримання гомогенатів міокарда та легень у морських свинок.

У морських свинок забирали шматочки міокарда та легень шляхом висічення через 1-2 хв. після забою тварин. Їх зберігали впродовж 5-6 хв. на льоді, а потім обезкровлювали багаторазовою перфузією охолодженим фізіологічним розчином за допомогою голки і шприца, далі подрібнювали ножицями.

Зважували подрібнену тканину і поміщали у скляний гомогенізатор з тефлоновим пестиком (МРТУ-42 1505-63). Поміщали склянку гомогенізатора у мішечок з шматочками льоду під час гомогенізації для попередження нагрівання. Проводили гомогенізацію тканини впродовж 30-50 с, роблячи декілька рухів склянкою вгору і вниз; швидкість обертання пестика 800-900 об./хв. Для гомогенізації середовищем був охолоджений 5 мМ трис-НСL буфер рН 7,4, і кінцеве розведення гомогенату становило 1:9.

Одержаний тканинний гомогенат фільтрували через 2 шари марлі в пробірки для центрифугування. З метою отримання щільної фракції і видалення не повністю зруйнованих клітин і ядер гомогенат центрифугували 10 хв при 3000 g ( $t=0\pm 2$ ). Під час досліджень застосовували надосадову рідину [80].

## 2.3 Експериментальні моделі хвороб.

### 2.3.1 Модель експериментальної бронхіальної астми (ЕБА).

Відтворювали модель експериментальної бронхіальної астми (БА) за методом Бабича В. І. [1].

Тварин попередньо одноразово сенсibiliзували нормальною кінською сироваткою (0,1 мл внутрішньочеревинно). Наступні три дні підряд вводили підшкірно 0,1 мл нормальної кінської сироватки (НКС) з вбитою в автоклаві БЦЖ

(на 1 мг БЦЖ – 1,0 мл НКС). Впродовж 14 днів щоденно тварини протягом 30 хв. в щільно закритій камері за допомогою розпилювача піддавалися інгаляції НКС по 1,0 мл сироватки на кожну морську свинку. Після закінчення цього терміну через 7 днів морським свинкам проводили ще одну інгаляцію НКС.

### 2.3.2 Модель адреналінового пошкодження міокарда.

Гостре адреналінове пошкодження міокарда моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % адреналіну гідротартрату («Дарниця», Україна) з розрахунком 1 мг/кг за методом Маркової О. О. [58].

## 2.4 Методи досліджень.

### 2.4.1 Імунологічні та імуноферментні методи.

Стан гуморального та клітинного імунітету і цитокінового профілю оцінювали за вмістом Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, ЦІК і цитокінів у крові.

#### 2.4.1.1. Визначення вмісту В-лімфоцитів у крові.

Визначали вміст В-лімфоцитів в крові за методом Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. [131]. Спочатку еритроцити барана два рази відливали середовищем № 199 (5 хв. при 1000 об./хв.), потім підготовляли 2,5 % суміш еритроцитів у середовищі № 199. Згодом до 2 мл 2,5 % суміші еритроцитів барана додавали 2 мл кролячої гемолітичної сироватки в субгемолітичній дозі. Суміш інкубували 30 хв. при температурі 37 °С, струшували через кожні 5-7 хв. Після інкубації еритроцити відмивали два рази середовищем № 199 (5 хв. при 1000 об./хв.). Додавали до осаду 2 мл середовища № 199 і 2 мл комплекменту (свіжа мишина сироватка) у розведенні 1:10. Інкубували суміш впродовж 30 хв. при 37 °С і обробляли антитілами та комплекментом, еритроцити барана тричі

відливали середовищем № 199 (по 5 хв. при 1000 об./хв.). Тоді розводили еритроцити до концентрації 1:30 по відношенню до лімфоцитів (0,3-0,4 суміші). Далі методика виділення лімфоцитів, постановка реакції, підрахунок її була аналогічна до постановки реакції Е-РОК.

#### 2.4.1.2 Визначення вмісту Т-лімфоцитів у крові.

Визначення Е-РОК (Т-лімфоцитів) у крові здійснювали за методом Чернушенко Е. Ф., Косогова Л. С. [131]. З цією метою виділяли лімфоцити крові. У пробірки, які містять гепарин (125 ОД на 1 мл рідини), додавали 2-3 мл крові. Кров розводили у 2 рази розчином Хенкса, забуференим тріс-буфером до рН 7,3 (або середовищем № 199). Нашаровували 2 мл розведеної крові на 1,5 мл суміші філол-контрасної речовини. Впродовж 30 хв. пробірки центрифугували при температурі 20 °С, з інтерфазною силою 400 g (радіус центрифуги виміряли від її центра до межі дотикання суміші філол-гіпак з кров'ю). Застосовували нормограми для підрахунку числа обертів. Після центрифугування еритроцити з гранулоцитами осідали на дно, а зверху залишалися моноклеарні клітини, які збирали пастерівською піпеткою з інтерфазної поверхні та нижче, одержану суспензію розводили у 5 разів середовищем № 199 і подвійну відливали (при 1500 обертах за хвилину – 10 хв.). Підраховували кількість клітин у камері Горяєва і доводили кількість лімфоцитів до 1 млн в 1 мл.

Одночасно підготовляли суміш баранячих еритроцитів. Для цього еритроцити тричі промивали забуференим розчином Хенкса або середовищем № 199 до одержання прозорої надосадної рідини (шляхом повторного центрифугування по 15-20 хв. при 1500 об./хв. і 1 раз по 10 хв. при 2000 об./хв.). Підготовляли 1 % суміш еритроцитів з осадку еритроцитів, який приймали за 100 %. Розводили еритроцити до концентрації 1:30 по відношенню до лімфоцитів (0,3-0,4 % суміші). У віддалевські пробірки змішували 0,2 мл суміші лімфоцитів, 0,2 мл (0,3-0,4 %) суміші еритроцитів і 0,1 мл з буферного розчину Хенкса (або середовища № 199) і 0,1 мл сироватки великої рогатої худоби. Суміш

центрифугували при 1000 об./хв. 5 хв., поміщали спочатку в термостат на 30 хв. при 37 °С і потім на 18-20 хв. в холодильник. Потім, обережно повертаючи пробірку між долонями, переводили клітини до суміші і рахували у камері Горяєва. Підраховували 200 лімфоцитів і визначали процентне співвідношення клітин, які зв'язали 3 і більше еритроцити. Обліковували Т-клітини, які спонтанно утворили розетки в процентних (по відношенню до усіх лімфоцитів) показниках.

#### 2.4.1.3 Визначення імунних комплексів у крові.

Дослідження ЦК проводили за методом Haskova V., Kaslik J., Math J., Matejckova M. [159] кількісне визначення циркулюючих імунних комплексів за допомогою ПЕГКЕМ-тесту.

Даний метод базувався на преципітації ЦК за умови невеликих концентрацій поліетиленгліколю (ПЕГ) молекулярною масою 600, який сприяє неспецифічній агрегації ЦК, створюючи хороші умови для преципітації середовища. За умови використання ПЕГ низької концентрації (2-3 %) преципітують лише великі ЦК, а за умови 6-8 % концентрації преципітують ЦК великих та малих розмірів. Застосовували три концентрації ПЕГ: 3,5 % – для преципітації великих ЦК; 5,25 % – для преципітації великих та середніх ЦК; 7 % – для преципітації великих, середніх і малих ЦК.

Досліджували оптичну щільність зразків на спектрофотометрі в кюветах 1×1 при довжині хвилі 450 нм. Виразали одержаний результат в одиницях оптичної щільності.

#### 2.4.1.4 Визначення цитокінів проводили за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу.

Проводили визначення концентрації цитокінів ІЛ-6, ФНП-α, ІЛ-10 в сироватці крові за допомогою твердофазного імуноферментного методу з використанням біотинстрептавідинової системи, яка підвищує чутливість та

специфічність імуноферментного методу. При цьому використовували набір реактивів для кількісного імуноферментного аналізу (ELISA) відповідного цитокіну виробництва «Diaclone» (Франція). Проводили процедуру аналізу згідно доданої інструкції виробника.

Принцип методу полягає в тому, що один тип мишачих моноклональних антитіл до відповідного цитокіну іммобілізований на мікропланшетах. Інший тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули відповідного цитокіну знаходиться у вигляді кон'югату з біотином. Індикаторним компонентом виступає кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином. Складовими цієї системи є біотин-низькомолекулярний водорозчинний вітамін (молекулярна маса 224 Д) та стрептавідин (білок з молекулярною масою 60.000, ізольований з бактерії *Streptomyces avidinii*). Стрептавідин містить 4 високоактивних центри до біотину. Завдяки тому, що одна молекула стрептавідину зв'язує 4 молекули біотину, відбувається значне посилення реакції і це дозволяє визначити низькі концентрації цитокіну.

На першій стадії реакції мікропланшети, котрі покриті мишачими моноклональними антитілами до цитокіну, інкубували при кімнатній температурі зі стандартними пробами, контролем та зразками сироваток (тварин) та одночасно з біотиновим моноклональним антитілом, специфічним до відповідного цитокіну. Після інкубації незв'язане біотинове антитіло до відповідного цитокіну видаляли шляхом промивання лунок мікропланшет. Далі добавляли ензим (стрептавідин-пероксидазу) та проводили інкубацію при кімнатній температурі. Після інкубації та промивання лунок мікропланшет для видалення незв'язаних частинок із взірців добавляли розчин субстрату, який реагує зі зв'язаним ензимом і призводить до розвитку забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації цитокіну в зразку. Зупиняли реакцію додаванням у лунки мікропланшети сірчаної кислоти. Абсорбцію вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303.

У досліджуваних пробах значення концентрацій розраховували шляхом побудови графіка по калібрувальній кривій залежності значень оптичної щільності від відомої концентрації цитокіну в калібрувальних пробах. У тих випадках, коли оптична щільність досліджуваної сироватки перевищувала аналогічну величину для стандарту з максимальною концентрацією, проводили повторний аналіз, розвівши взірець в 10 разів.

2.4.2 Стан ліпопероксидації і антиоксидантної системи визначали за вмістом МДА, ДК, СОД, ГР і КТ.

2.4.2.1 Визначення малонового діальдегіду.

Здійснювали аналіз МД за методом Коробейниковой Э. Н. [38]. Вносили у пробірку 0,5 мл сироватки крові (0,5 мл гомогенату тканини) та додавали 5,0 мл 20 % розчину фосфорно-вольфрамової кислоти, попередньо перемішували та залишали в холодильнику на 15 хв. Згодом центрифугували при температурі 4 °С 15 хв. при 2500 об./хв. Потім зливали надосадну рідину, а до осаду додавали 2,0 мл дистильованої води, 1,0 мл 0,8 % розчину тіобарбітурової кислоти. При цьому ретельно перемішували, слідкуючи за рН суміші, герметично закривали корками та інкубували проби 60 хв. на водяній бані при 100 °С. Потім пробірки охолоджували та центрифугували при 6000 об./хв. протягом 10 хв. Оптичну густину реєстрували в центрифугаті на спектрофотометрі СФ-46 за умови довжини хвилі 535 та 580 нм для виключення оптичного поглинання забарвлених комплексів тіобарбітурової кислоти речовинами неліпідної природи.

Здійснювали розрахунок за такою формулою:

$$C = 0,21 + 26,5\Delta D, \quad (2.1)$$

де С – концентрація МДА в наномолях на 1 мл сироватки крові;

$\Delta D$  – показник  $D_{535} - D_{580}$  в центрифугаті.



#### 2.4.2.2 Визначення дієнових кон'югатів.

ДК визначали за методом Гаврилова В. Б., Мишкорудной М. И. [14]. До 0,2 мл плазми крові (0,2 мл гомогенату тканини) додавали суміш 2,0 мл ізопропілового спирту та 2,0 мл гептану. Потім струшували впродовж 15 хв. Далі додавали 1,0 мл розчину хлористоводневої кислоти (рН 2,0) та 2,0 мл гептану. Знову струшували. Через 30 хв після відстоювання та розшарування фаз відбирали верхній гептановий шар і в ньому визначали оптичну густина при довжині хвилі 233 нм проти контролю. Як контроль застосовували зразок, в якому замість плазми крові є 0,2 мл води. Дієнові кон'югати виражали у нмоль/мл (г).

#### 2.4.2.3 Визначення активності супероксиддисмутази (СОД)

Проводили визначення рівня СОД за методом Fried R. [157]. Попередньо підготовляли реакційну суміш, змішуючи 1,2 мл 0,15 М фосфатного буфера (рН 7,8), 0,1 мл 0,16 мМ феназинметасульфату, 0,3 мл 0,61 мМ нітросинього тетразолію.

Пізніше вносили 0,3 мл досліджуваної сироватки крові (0,3 мл гомогенату тканини) до цієї суміші. Запускали реакцію шляхом додавання до реакційної суміші 0,2 мл 1 мМ розчину НАД Н<sub>2</sub>. Струшували. Через 1 хв. реакцію зупиняли 1,0 мл концентрованої оцтової кислоти. Оптичну густина визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Активність СОД була виражена в у.о./мл (г).

#### 2.4.2.4 Дослідження активності глутатіонредуктази (ГР).

Дане дослідження здійснювали за методом Моїна В. М. [60] спектрофотометрично за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH (NADH).

Реактиви: 0,05 М фосфатний буфер, рН 8,0; 1 мМ ЕДТА; 7,5 мМ

окиснений глутатіон; 1,2 мМ NADH чи NADPH.

Хід визначення: Активність ГР визначали у реакційному середовищі, яке містить 2 мл фосфатного буфера, 0,2 мл ЕДТА, 0,5 мл окисненого глутатіону, 0,2 мл дослідного зразку, 0,1 мл NADH.

Активність ферменту визначали за зниженням вмісту NADH при 37 °С протягом 10 хв. на спектрофотометрі при довжині хвилі 340 нм в нМоль NADH<sup>+</sup>/хв•мг білка. Активність ГР визначали за формулою:

$$A = \frac{(E_K - E_D) \times 11,4}{5 \times C}; \quad (2.2)$$

де С – кількість білка в зразку;

Е<sub>к</sub> – екстинція контрольного зразку;

Е<sub>д</sub> – екстинція дослідного зразку.

#### 2.4.2.5 Визначення активності каталази (КТ).

Активність КТ аналізували за методом Holmes R., Masters C. [162]. Спочатку підготовляли реакційну суміш таким чином: 1,9 мл 0,05 М фосфатного буфера (рН 8,0), 1,0 мл 30 мМ розчину пероксиду водню. До цієї суміші додавали 0,1 мл сироватки крові (0,1 мл гомогенату тканини), струшували та через 15 хв. визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ-46 в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм проти води з інтервалом 60 с. Визначали активність каталази в м.о./мл (г).

#### 2.5. Статистичне опрацювання отриманих результатів.

Усі числові результати піддавали статистичному опрацюванню з використанням середньої арифметичної (М), похибки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента “t”. Розрахунки виконані з використанням засобів статистичного та графічного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel пакету програм Microsoft Office.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У КРОВІ ТВАРИН В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

У третьому розділі дисертації розглядаються питання щодо особливостей змін процесів цитокіногенезу в сироватці крові в динаміці формування БА і АПМ, окремо і разом в їх поєднанні до та після застосування корвітину. Результати досліджень подані в 12 таблицях і 4 рисунках.

Відомо з літературних джерел, що цитокіни є не лише найбільш універсальною системою координації запальних, імунних, аутоімунних реакцій, процесів проліферації, диференціювання, міграції та апоптозу, але і ключовими факторами, що індукуючи відповідь організму на патогенний чинник, можуть стимулювати або інгібувати вказані процеси, діючи як синергісти та антагоністи. У рамках імунної відповіді організму саме цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом. Проте, дисонанс співвідношення про- і протизапальних пулів в умовах хвороби може викликати каскад ланцюгових реакцій, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокінопосередкованого ушкодження тканинних структур органів. Власне тому оцінка цитокінового профілю є тим показником, що не тільки визначає імунний потенціал організму, але є одним із провідних критеріїв в патогенезі різних захворювань [9, 26, 33, 86, 99, 104, 115, 123, 130, 143, 175, 186, 187].

3.1 Динаміка змін показників про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові у різні етапи розвитку бронхіальної астми.

У даному підрозділі третього розділу вивчалися особливості порушень показників прозапальних (ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6) і протизапальних цитокінів (ІЛ-10) у

крові тварин в різні періоди формування експериментальної БА до лікування корвітином.

Результати досліджень представлені у таблицях 3.1-3.3. і рисунку 3.1.

Розпочато дослідження одного з важливих показників прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ) при БА.

Встановлено, що на 1-у добу розвитку БА не спостерігалось достовірних змін щодо ФНП- $\alpha$  відносно першої групи тварин. Даний показник знаходився на рівні контролю (табл. 3.1; рис. 3.1).

Таблиця 3.1 – Динаміка змін концентрації ФНП- $\alpha$  у крові морських свинок в різні періоди формування експериментальної бронхіальної астми ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ФНП- $\alpha$ П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,39 $\pm$ 0,04
Морські свинки з БА	1-а доба	9	0,40 $\pm$ 0,04 P>0,05
	4-а доба	9	0,50 $\pm$ 0,05 P<0,05
	18-а доба	9	0,52 $\pm$ 0,05 P<0,05
	25-а доба	9	0,58 $\pm$ 0,05 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Далі, на 4-у добу БА, відбувалося підвищення даного маркера в крові на 28,2 % (P<0,05) відносно інтактної групи тварин. Пізніше, на 18-у добу БА, було виявлено подальше його зростання, зокрема на 33,3 % (P<0,05), і найвищого рівня ФНП- $\alpha$  в крові досягнув у найпізніший термін нашого спостереження (25-а доба), а саме: 48,7 % (P<0,05) проти контролю, що вказувало на поступове посилення запального процесу в бронхах, що збільшувалось і залежало від етапу формування цього модельованого алергічного процесу (табл. 3.1; рис. 3.1).

Таблиця 3.2 – Динаміка змін концентрації ІЛ-6 у крові морських свинок в різні періоди формування експериментальної бронхіальної астми ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ІЛ-6 П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,60±0,05
Морські свинки з БА	1-а доба	9	0,61±0,05 P>0,05
	4-а доба	9	0,74±0,06 P<0,05
	18-а доба	9	0,76±0,07 P<0,05
	25-а доба	9	0,77±0,07 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Іншим маркером, за яким характеризували стан прозапальних цитокінів, був інтерлейкін-6 і визначали його в крові за аналогічною динамікою (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) розвитку БА. Було з'ясовано, що концентрація в крові ІЛ-6 знаходилася на рівні контролю на початковому етапі (1-а доба) введення антигену (табл. 3.2; рис. 3.1).

Згодом, з 4-ої доби і надалі, на 18-у і 25-у доби розвитку БА, відбувалося послідовне підвищення вмісту ІЛ-6 в крові відповідно на 23,3 % ( $P<0,05$ ), 26,6 % ( $P<0,05$ ) і 28,3 % ( $P<0,05$ ) в порівнянні з інтактною групою морських свинок (табл. 3.2; рис. 3.1).

Отже, як видно з одержаних цифрових результатів дослідження двох прозапальних цитокінів, було показано однаковий напрям змін з дещо більше вираженими показниками ФНП- $\alpha$  ніж ІЛ-6 в крові в порівнянні з контролем і особливо на 18-у і 25-у доби формування БА. Поступове зростання показників прозапальних цитокінів помітно вплинуло на окремі маркери протизапального інтерлейкіну-10 в крові при БА, за винятком 1-ї доби експерименту – концентрація даного цитокіну знаходилася на рівні інтактної групи тварин. А

далі, на 4-у добу розвитку БА, почалися зміни в сторону зменшення рівня досліджуваного цитокіна. Вміст ІЛ-10 знижувався на 20,8 % ( $P < 0,05$ ) при БА проти контролю (табл. 3.3; рис. 6.1).

Модельований процес БА на 18-у і 25-у доби супроводжувався подальшим його зниженням, відповідно на 25,2 % ( $P < 0,05$ ) і 32,9 % ( $P < 0,05$ ) відносно першої групи тварин (табл. 3.3; рис. 3.1).

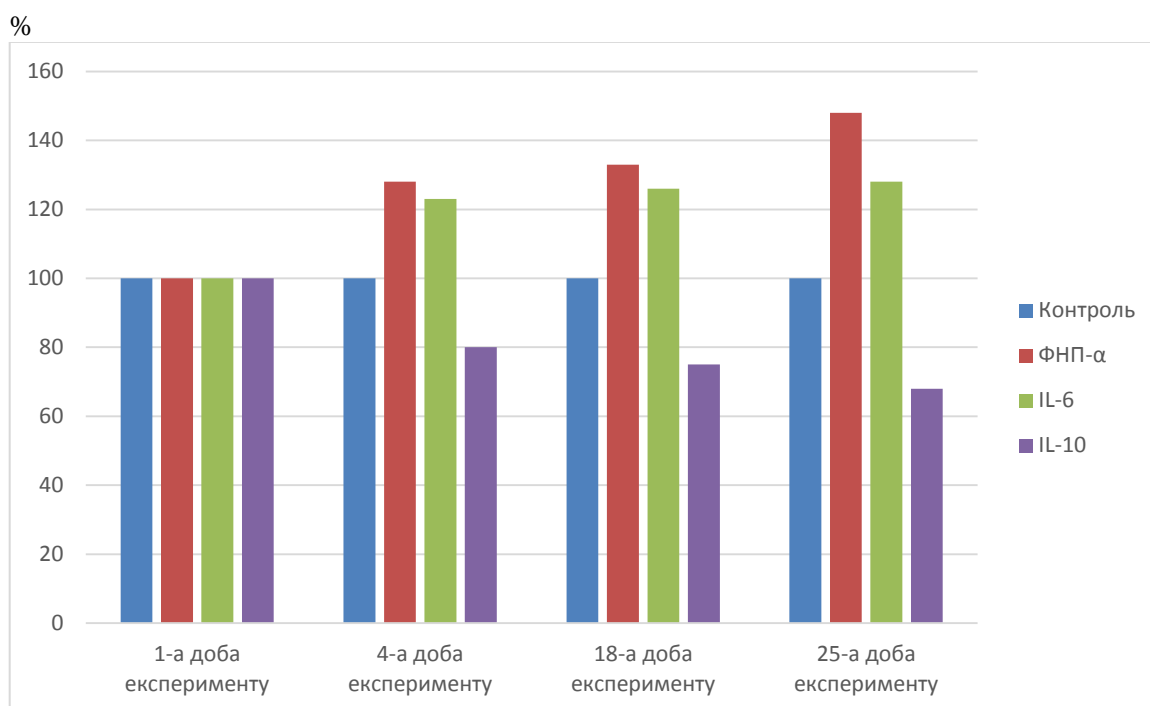


Рис. 3.1. Особливості змін цитокінів у крові в динаміці розвитку БА (у % від контролю).

Таким чином, посилення імунного запалення в пізні доби розвитку БА, яке було опосередковане прозапальними цитокінами, зумовлювало суттєвий спад вмісту ІЛ-10 в крові, що вказувало на розбалансування про- та протизапальних цитокінів.

Одержані нами результати досліджень свідчать про те, що ЕБА супроводжується зростанням вмісту прозапальних цитокінів (ФНП-α і ІЛ-6) на тлі пригнічення рівня ІЛ-10.

Таблиця 3.3 – Показники стану функціональної активності ІЛ-10 у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментальної бронхіальної астми ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ІЛ-10 П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	9,1±0,45
Морські свинки з БА	1-а доба	9	9,3±0,45 P>0,05
	4-а доба	9	7,2±0,4 P<0,05
	18-а доба	9	6,8±0,4 P<0,05
	25-а доба	9	6,1±0,4 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

3.2. Динаміка порушень цитокінового профілю в крові за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда

У другому підрозділі цього розділу з'ясували особливості змін про- і протизапальних цитокінів у крові на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби формування адреналінового пошкодження міокарда до лікування корвітином, результати яких подані у трьох таблицях 3.4-3.6.

Було виявлено найбільше виражені зміни концентрації ФНП- $\alpha$  в крові, які зростали на 38,4 % ( $P < 0,05$ ) на початковому етапі (1-а доба) АПМ проти контролю (табл. 3.4; рис. 3.2). А згодом на 4-у, 18-у і 25-у доби формування АПМ збереглася тенденція до зростання зазначеного показника. Зокрема вміст ФНП- $\alpha$  підвищувався відповідно на 33,3 % ( $P < 0,05$ ), 30,7 % ( $P < 0,05$ ) і 28,2 % ( $P < 0,05$ ) відносно інтактної групи тварин (табл. 3.4; рис. 3.2).

Визначення концентрації ІЛ-6 в крові в динаміці формування АПМ показало його підвищення на усіх етапах (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) розвитку.

Таблиця 3.4 – Динаміка змін концентрації ФНП-α у крові морських свинок в різні періоди формування адреналінового пошкодження міокарда ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ФНП-α П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,39±0,04
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	0,54±0,05 P<0,05
	4-а доба	9	0,52±0,05 P<0,05
	18-а доба	9	0,51±0,05 P<0,05
	25-а доба	9	0,50±0,05 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі			

Таблиця 3.5 – Динаміка змін концентрації ІЛ-6 у крові морських свинок в різні періоди формування АПМ ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ІЛ-6 П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,60±0,05
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	0,78±0,07 P<0,05
	4-а доба	9	0,76±0,07 P<0,05
	18-а доба	9	0,75±0,07 P<0,05
	25-а доба	9	0,74±0,07 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

А саме: у ранні періоди (1-а і 4-а доби) формування адреналінового пошкодження міокарда відбувалося зростання рівня ІЛ-6 в крові відповідно на



30,0 % ( $P < 0,05$ ) і 26,6 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю (табл. 3.5; рис. 3.2). Маніфестація АПМ (18-а і 25-а доби) супроводжувалося також підвищенням вмісту даного цитокіну в крові відповідно на 25,0 % ( $P < 0,05$ ) і 23,3 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з першою групою тварин, що свідчило про посилення запального процесу і деструкції тканин (табл. 3.5; рис. 3.2).

Дослідження протизапального цитокіну – ІЛ-10 встановило протилежний вектор змін – зниження його в крові при АПМ на усіх етапах його формування.

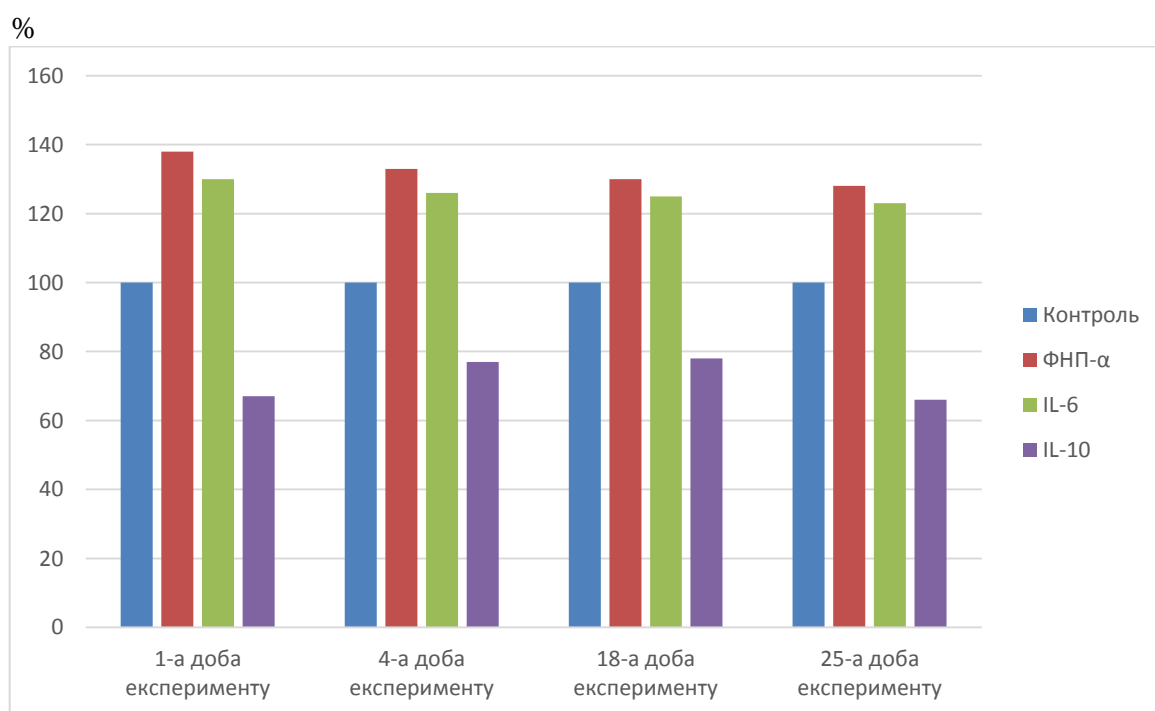


Рис. 3.2. Особливості змін вмісту цитокінів у крові в динаміці розвитку АПМ (у % від контролю).

Виявлено, що в динаміці розвитку (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) АПМ відбувалося зниження концентрації ІЛ-10 в крові відповідно на 33,0 %, 23,0 %, 22,0 % і 34,1 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю, що вказувало на прогресування запально-метаболических змін в організмі тварин (табл. 3.6; рис. 3.2).

Таким чином, біохімічні дослідження показників цитокінового профілю в крові показали розвиток дисбалансу між прозапальними і протизапальними цитокінами при АПМ.

А саме: відбувалося зниження вмісту ІЛ-10 на тлі зростання рівня ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 в крові на усіх етапах розвитку АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) з домінуванням на 1-у добу експерименту. Це давало підстави стверджувати, що власне на 1-у добу АПМ відбувається некроз міокарда, що співпадає з відповідними на цей період гістологічними змінами серцевого м'язу в експерименті [70].

Таблиця 3.6 – Показники стану функціональної активності ІЛ-10 у крові морських свинок в різні періоди розвитку АПМ ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ІЛ-10 П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	9,1 $\pm$ 0,45
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	6,1 $\pm$ 0,4 P<0,05
	4-а доба	9	7,0 $\pm$ 0,4 P<0,05
	18-а доба	9	7,1 $\pm$ 0,5 P<0,05
	25-а доба	9	6,0 $\pm$ 0,4 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

3.3. Особливості динаміки змін цитокінів у крові при бронхіальній астмі і адреналіновому пошкодженні міокарда.

У роботі досліджували прозапальні (ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6) і протизапальні цитокіни (ІЛ-10) в крові в динаміці (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) формування поєднаної патології – БА і АПМ до лікування і одержані результати представлені в таблицях 3.7; 3.8; 3.9 і рисунку 3.3.

Результати досліджень показали, що в умовах розвитку поєднаної патології (БА і АПМ) спостерігалися більш виразні порушення зазначених

маркерів ніж при ізольованому їх перебігу в порівнянні з контролем. А саме: було виявлено поступове зростання рівня ФНП- $\alpha$  в крові на 51,2 % ( $P<0,05$ ), 61,5 % ( $P<0,05$ ), 66,6 % ( $P<0,05$ ) і 74,3 % ( $P<0,05$ ) відносно контрольної групи тварин (табл. 3.7; рис. 3.3).

Таблиця 3.7 – Динаміка змін концентрації ФНП- $\alpha$  у крові морських свинок в різні періоди формування БА і АПМ ( $M\pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ФНП- $\alpha$ П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,39 $\pm$ 0,04
Морські свинки з БА+АПМ (до лікування)	1-а доба	9	0,59 $\pm$ 0,05 $P<0,05$
	4-а доба	9	0,63 $\pm$ 0,05 $P<0,05$
	18-а доба	9	0,65 $\pm$ 0,05 $P<0,05$
	25-а доба	9	0,68 $\pm$ 0,06 $P<0,05$
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА + АПМ з результатами у контрольній групі			

Маніфестації БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) викликала послідовне зростання іншого цитокіну (ІЛ-6) в крові відповідно на 28,3 % ( $P<0,05$ ), 35,0 % ( $P<0,05$ ), 45,0 % ( $P<0,05$ ) і 65,0 % ( $P<0,05$ ) в порівнянні з інтактними морськими свинками, що свідчило про посилення імунного запалення та адреналінового пошкодження міокарда, яке переважало у пізні терміни (18-а і 25-а доби) їх формування (табл. 3.8; рис. 3.3).

Таблиця 3.8 – Динаміка змін концентрації ІЛ-6 у крові морських свинок в різні періоди формування БА і АПМ ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ІЛ-6 П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,60±0,05
Морські свинки з БА+АПМ (до лікування)	1-а доба	9	0,77±0,07 P<0,05
	4-а доба	9	0,81±0,08 P<0,05
	18-а доба	9	0,87±0,087 P<0,05
	25-а доба	9	0,99±0,09 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні ЕБА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Посилення запальної реакції за допомогою прозапальних цитокінів спричинило суттєвий спад титру ІЛ-10 в крові, як основного контррегуляторного медіатора протизапального пулу цитокінів. Встановлено, що на 1-у і 4-у доби розвитку БА і АПМ відбувалося зниження вмісту ІЛ-10 в крові, відповідно на 23,0 % ( $P < 0,05$ ) і 26,3 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю (табл. 3.9; рис. 3.3). Пізніше, на 18-у і 25-у доби формування цієї поєднаної патології, було констатовано факт інгібування цього цитокіну в крові відповідно на 43,9 % ( $P < 0,05$ ) і 47,2 % ( $P < 0,05$ ) відносно інтактною групи тварин (табл. 3.9; рис. 3.3).

Таким чином, одержані нами результати досліджень дозволяють стверджувати, що поєднана патологія супроводжується розвитком дисонансу в динамічній активності досліджуваних нами цитокінів, зростали прозапальні на усіх етапах її формування на тлі депресії ІЛ-10, як одного з ключових протизапальних інтерлейкінів, що вказує на посилення імунно-алергічного запалення та прогресування АПМ до лікування. У зв'язку з цим, доцільно підкреслити, що між прозапальними і протизапальними цитокінами, як імунорегуляторними молекулами, існує динамічний баланс. Власне, порушення,

яке ми встановили, ініціює каскад метаболічних реакцій та прогресування запальної відповіді. Це спричиняє деструкцію клітинних структур організму в цілому і бронхів та серця зокрема.

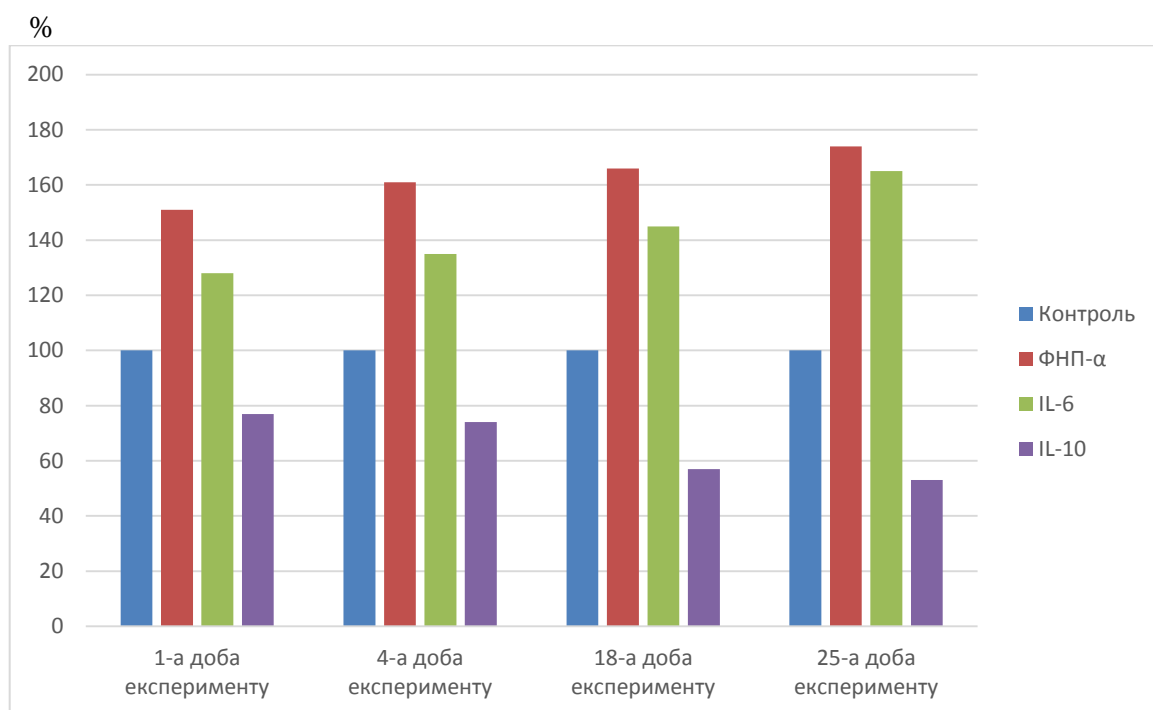


Рис. 3.3. Особливості змін концентрації цитокінів у крові в динаміці розвитку БА і АПМ (у % від контролю).

Таблиця 3.9 – Показники стану функціональної активності IL-10 у крові морських свинок в різні періоди розвитку БА і АПМ ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	IL-10 П г/мл
Інтактні морські свинки	Контроль	10	9,1±0,45
Морські свинки з БА+АПМ (до лікування)	1-а доба	9	7,0±0,4 P>0,05
	4-а доба	9	6,7±0,4 P>0,05
	18-а доба	9	5,1±0,4 P>0,05
	25-а доба	9	4,8±0,3 P>0,05

Примітка:

P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.

Отже, проведені нами дослідження цитокінів у крові показали зростання вмісту ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 на тлі зниження концентрації ІЛ-10 на усіх етапах розвитку поєднаної патології з перевагою на 25-у добу формування БА і АПМ. Це дало основу для обґрунтування патогенетичної терапії для тварин з БА і АПМ.

3.4. Вплив препарату корвітину на показники цитокінового профілю в крові за умов розвитку бронхіальної астми і адреналінового пошкодження міокарда.

У четвертому розділі наукової роботи з'ясували вплив препарату корвітину на порушені показники цитокінового статусу в крові (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-10) в умовах поєднаної патології (БА і АПМ).

Таблиця 3.10 – Вплив корвітину на зміни в концентрації ФНП- $\alpha$  у крові морських свинок за умов формування БА і АПМ ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Кількість тварин	ФНП- $\alpha$ П г/мл
Інтактні морські свинки	10	0,39 $\pm$ 0,04
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (до лікування)	9	0,68 $\pm$ 0,06 P<0,05
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (після лікування корвітином)	10	0,45 $\pm$ 0,04 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05
Примітки: P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі; P <sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).		

Нами встановлено у попередньому підрозділі дисертації зростання вмісту ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 та зниження концентрації ІЛ-10 в крові впродовж усього періоду (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) розвитку БА і АПМ до лікування з перевагою на 25-у

добу експерименту, що свідчило про порушення балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами.

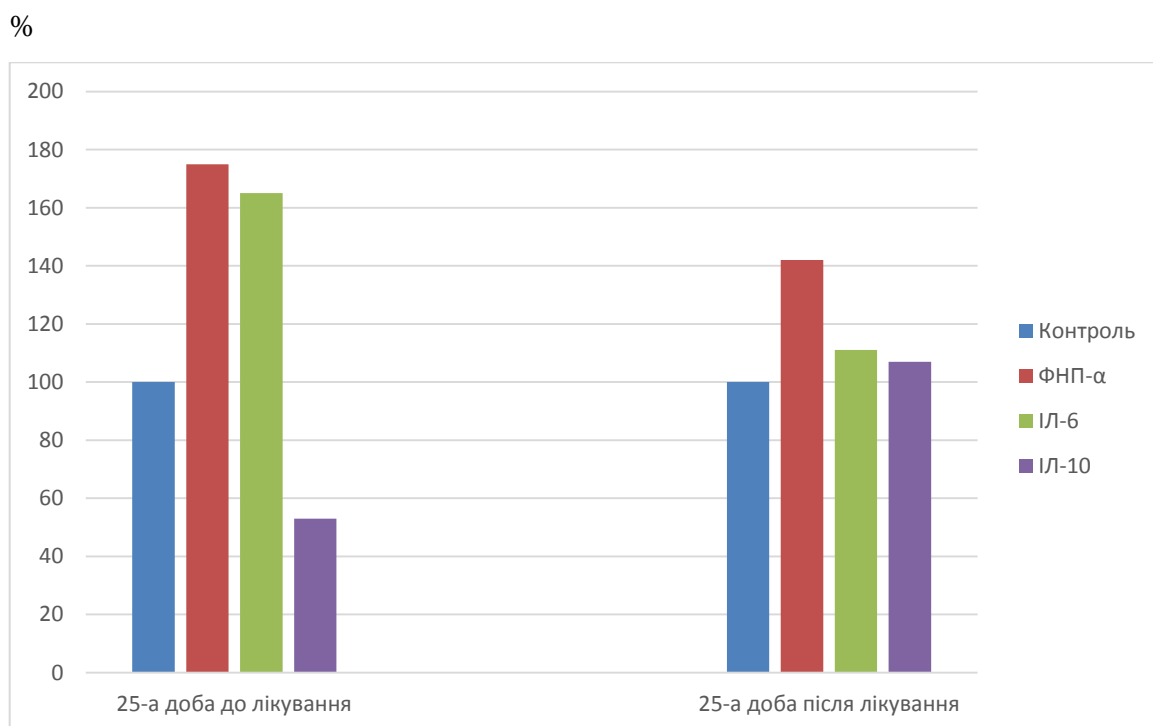


Рис. 3.4. Вплив корвітину на показники цитокінів у крові при БА і АПМ (в % на 25-у добу до та після лікування).

Таблиця 3.11 – Вплив корвітину на зміни в концентрації ІЛ-6 у крові морських свинок за умов формування БА і АПМ ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Кількість тварин	ІЛ-6 П г/мл
Інтактні морські свинки	10	0,602±0,05
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (до лікування)	9	0,99±0,09 P<0,05
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (після лікування корвітином)	10	0,50±0,04 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05

Примітки:  
P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі;  
P<sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).

Саме такий дисбаланс між про- і протизапальними цитокінами зумовлював найбільше виражені їх зміни в крові в умовах БА і АПМ.

Використання корвітину спричиняло позитивний коригуючий вплив на показники цитокінового профілю, який проявлявся зниженням вмісту ФНП- $\alpha$  на 33,8 % ( $P < 0,05$ ) та ІЛ-6 на 49,4 % ( $P < 0,05$ ) в крові на 25-у добу формування БА і АПМ проти показників групи тварин, які не піддавалися впливу цього лікарського середника (табл. 3.10; 3.11; рис. 3.4).

Застосування препарату корвітину призводило до підвищення концентрації ІЛ-10 в крові на 54,1 % ( $P < 0,05$ ) при БА і АПМ (на 25-у добу експерименту) відносно групи морських свинок до лікування (табл. 3.12; рис. 3.4).

Таким чином, використання корвітину тваринам з БА і АПМ зумовлювало протизапальну, десенсибілізуючу дію на маркери прозапальних і протизапальних цитокінів у крові. Одержані нами результати досліджень дають підставу стверджувати про патогенетичну доцільність застосування препарату в експерименті в умовах розвитку цих поєднаних модельованих процесів і можуть служити перспективним напрямком у подальшому для його вивчення в терапії серцево-судинної патології (ішемічної хвороби серця) і бронхіальної астми.

Таблиця 3.12 – Вплив препарату корвітину на вміст ІЛ-10 у крові морських свинок за умов формування БА і АПМ ( $M \pm m$ ).

Форма досліджу	Кількість тварин	ІЛ-10 П г/мл
Інтактні морські свинки	10	9,1 $\pm$ 0,45
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (до лікування)	9	4,8 $\pm$ 0,3 $P < 0,05$
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (після лікування корвітином)	10	7,4 $\pm$ 0,4 $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$
Примітки: Р – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі; Р <sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).		



На основі одержаних нами результатів дослідження, що подані у цьому розділі були зроблені проміжні висновки:

1. Броніхальна астма зумовлювала поступове зростання ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 на тлі зниження вмісту ІЛ-10 в кров на усьому протязі експерименту (крім 1-ої доби) з найбільшим ступенем вираження на 25-у добу розвитку БА відносно першої групи тварин.

2. АПМ супроводжувалося підвищенням концентрації прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6) в умовах суттєвого зниження рівня ІЛ-10 проти контролю, з домінуванням цих змін на 1-у добу експерименту.

3. Поєднана патологія (БА і АПМ) спричиняла дисбаланс в системі цитокінового профілю – зростанням вмісту ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 на тлі депресії рівня ІЛ-10, що спостерігалось впродовж усього періоду експерименту з перевагою на 25-у добу відносно інтактної групи морських свинок (до лікування).

4. Застосування препарату корвітину призводило до зниження концентрації ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  та підвищення вмісту ІЛ-10 в крові на 25-у добу формування БА і АПМ проти групи тварин з цими експериментальними моделями хвороб, яким не вводили даний лікарський середник.

Результати одержаних нами досліджень, що висвітлені у третьому розділі дисертації відображені у одній публікації [170].

## РОЗДІЛ 4

# ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КОРВІТИНОМ

Цілий ряд літературних джерел вказують на те, що в умовах запального процесу активовані лімфоцити, опосередковані цитокіновою стимуляцією, запускають механізм специфічної імунної відповіді клітинного спрямування, особливістю якої є знешкодження патогену всередині інфікованої клітини. Ця відповідь реалізується двома шляхами – з допомогою ефекторної функції Т і В-лімфоцитів (активація макрофагів і цитокінів) та внаслідок цитотоксичності цих імунокомпетентних клітин (здійснення ними кілінгу). Проте, при довготривалій активації патогеном, потенціал клітинної імунної відповіді організму істотно знижується, що є сприятливим підґрунтям для хронічної персистенції збудника [4, 5, 26, 33, 37, 43, 69, 72, 73, 87, 88, 106, 107, 108, 136, 137, 146, 177, 181].

Тому у даному розділі дисертаційної роботи вивчалися питання щодо особливостей змін показників гуморального і клітинного імунітету в крові в динаміці розвитку БА і АПМ до та після застосування корвітину. Результати досліджень представлені в 12 таблицях і 4 рисунках.

4.1. Зміни маркерів клітинного і гуморального імунітету при бронхіальній астмі.

Дослідження функціональної спроможності імунокомпетентних клітин, що є основою імунітету, надає можливість не лише діагностувати ранні стадії хвороби, але й своєчасного використання оптимальних схем лікування [105]. Тому, з цією метою було проведено імунологічні дослідження (Т і В-лімфоцитів, ЦІК) в крові у динаміці формування (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доба) БА до лікування.

Проведені нами дослідження вмісту Т-лімфоцитів у крові на 1-у і 4-у доби БА показали, що цей показник не зазнавав достовірних змін відносно контролю. Пізніше на 18-у і 25-у доби розвитку БА відбувалося зниження концентрації Т-лімфоцитів у крові відповідно на 14,9 % ( $P<0,05$ ) і 29,3 % ( $P<0,05$ ) проти першої групи тварин, що вказувало на пригнічення клітинної ланки імунітету (табл. 4.1; рис. 4.1).

Таблиця 4.1 – Вміст Т-лімфоцитів в крові в динаміці розвитку БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	Т-лімфоцити в %
Інтактні морські свинки	Контроль	10	48,1±3,2
Морські свинки з БА	1-а доба	9	47,4±3,1 $P>0,05$
	4-а доба	9	46,2±3,1 $P>0,05$
	18-а доба	9	40,3±2,9 $P<0,05$
	25-а доба	9	33,5±2,8 $P<0,05$
Примітка: Р – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Надзвичайно важливим показником гуморального імунітету є визначення рівня В-лімфоцитів у крові. Нами встановлено, що на ранніх етапах (1-а і 4-а доби) розвиток БА не позначився на зміні вмісту В-лімфоцитів у крові. Цей показник був на рівні контрольної групи тварин. А далі, у пізні періоди (18-а і 25-а доби) формування цієї алергічної недуги, спостерігалось зростання концентрації В-лімфоцитів у крові відповідно на 19,4 % ( $P<0,05$ ) і 38,3 % ( $P<0,05$ ) проти інтактної групи морських свинок, що свідчило про стимуляцію гуморальної ланки імунітету при БА (табл. 4.2; рис. 4.1).

Таблиця 4.2 – Рівень В-лімфоцитів в крові при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	В-лімфоцити в %
Інтактні морські свинки	Контроль	10	15,4±1,5
Морські свинки з БА	1-а доба	9	15,5±1,5 P>0,05
	4-а доба	9	16,3±1,5 P>0,05
	18-а доба	9	18,4±1,6 P<0,05
	25-а доба	9	21,3±1,9 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Відомо, що ЦІК це теж один з важливих маркерів, за яким характеризується стан гуморального імунітету при БА. Ми не ставили собі за мету визначити великі, середні чи малі розміри імунних комплексів (співвідношення антигену до антитіл), а вивчали загальні ЦІК в крові.

Таблиця 4.3 – Рівень ЦІК в крові при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ЦІК в од. опт. щ.
Інтактні морські свинки	Контроль	10	39,8±1,8
Морські свинки з БА	1-а доба	9	44,4±1,9 P<0,05
	4-а доба	9	46,4±1,9 P<0,05
	18-а доба	9	46,6±2,1 P<0,05
	25-а доба	9	51,4±2,2 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

У роботі показано, що на 1-у і 4-у доби формування БА відбувалося зростання рівня ЦК відповідно на 11,5 % і 17,0 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з контролем (табл. 4.3; рис. 4.1).

А згодом, на 18-у і 25-у доби розвитку БА, спостерігалось подальше підвищення вмісту ЦК у крові відповідно на 17,0 % і 29,1 % ( $P < 0,05$ ) проти першої групи тварин, що вказувало на участь третього типу (імунокомплексного механізму) пошкодження клітин у формуванні БА (табл. 4.3; рис. 4.1).

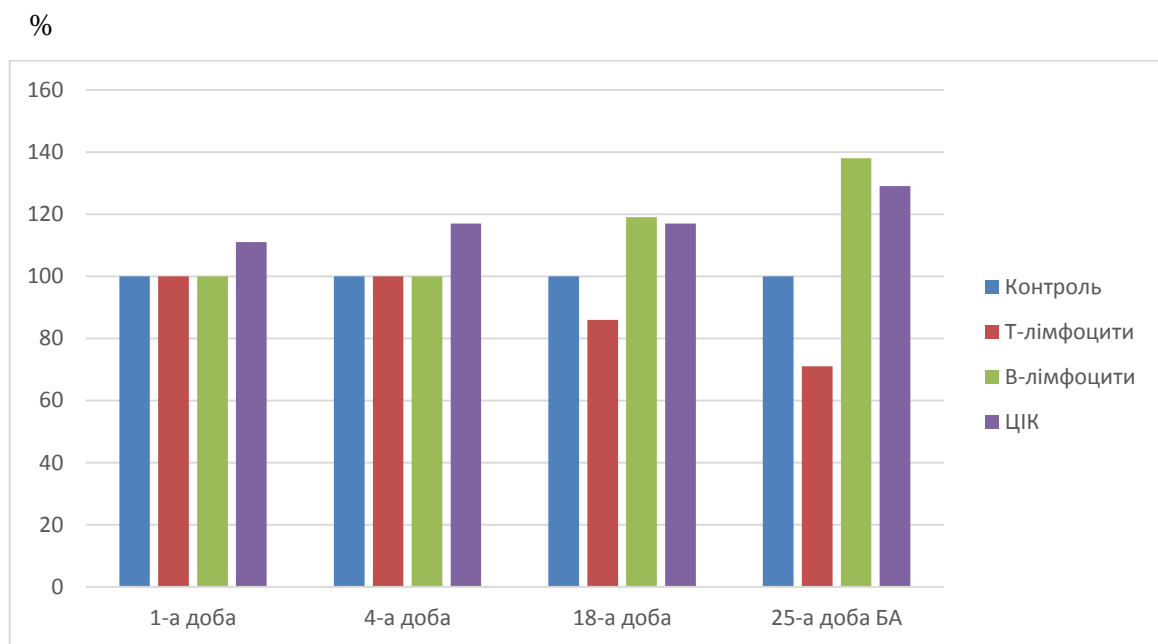


Рис. 4.1 Показники імунної системи в крові при БА (у % від контролю).

4.2. Порушення показників імунної системи в крові при адреналіновому пошкодженні міокарда.

У цьому підрозділі проводили дослідження рівня Т і В-лімфоцитів та ЦК у крові в динаміці розвитку АПМ.

Рівень Т-лімфоцитів у крові з перших днів АПМ (1-а, 4-а доби) знижувався відповідно на 28,8 % і 24,3 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю (табл. 4.4; рис. 4.2).

Пізніше на 18-у і 25-у доби розвитку БА відбувалося зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові на 22,0 % і 21,2 % ( $P < 0,05$ ) відносно інтактної груп тварин (табл. 4.4; рис. 4.2). Одержані результати досліджень дають підставу

констатувати, що АПМ найбільш суттєво впливає на рівень Т-лімфоцитів у крові на ранніх етапах, особливо на 1-у добу експерименту.

Таблиця 4.4 – Вміст Т-лімфоцитів в крові при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	Т-лімфоцити в %
Інтактні морські свинки	Контроль	10	48,1±3,2
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	34,2±2,6 P<0,05
	4-а доба	9	36,4±2,8 P<0,05
	18-а доба	9	37,5±2,9 P<0,05
	25-а доба	9	37,9±2,9 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 4.5 – Концентрація В-лімфоцитів в крові при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	В-лімфоцити в %
Інтактні морські свинки	Контроль	10	15,4±1,5
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	19,9±1,8 P<0,05
	4-а доба	9	18,4±1,6 P<0,05
	18-а доба	9	18,1±1,6 P<0,05
	25-а доба	9	18,5±1,6 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Ряд науковців стверджують, що дослідження В-лімфоцитів – клітин, які є ефекторами гуморального імунітету, попередниками антитілоутворюючих плазматичних клітин – основних продуцентів імуноглобулінів, є важливими для вивчення патогенезу різних внутрішніх захворювань [113, 134, 142, 153].

Тому нами було вивчено вміст В-лімфоцитів у крові в динаміці (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) формування АПМ, яке супроводжувалось підвищенням рівня цього показника відповідно на 29,2 %, 19,4 %, 17,5 % і 20,5 % ( $P < 0,05$ ) при порівнянні з першою групою тварин (табл. 4.5; рис. 4.2).

Одержані нами результати досліджень вказують на активізацію гуморальної ланки імунітету на усіх етапах розвитку АПМ з перевагою на 1-у добу експерименту.

Таблиця 4.6 – Рівень ЦІК в крові при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ЦІК в од. опт. щ.
Інтактні морські свинки	Контроль	10	39,8±1,8
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	50,1±2,2 $P < 0,05$
	4-а доба	9	49,3±2,1 $P < 0,05$
	18-а доба	9	48,8±2,1 $P < 0,05$
	25-а доба	9	47,6±2,1 $P < 0,05$
Примітка: Р – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Дослідження ЦІК у крові на 1-у і 4-у доби АПМ показало підвищення їх рівня відповідно на 25,8 % і 23,8 % ( $P < 0,05$ ) відносно першої групи тварин (табл. 4.6; рис. 4.2). Далі, на 18-у і 25-у доби експерименту, концентрація ЦІК у крові була також підвищеною відповідно на 22,6 % і 19,5 % ( $P < 0,05$ ) проти

контролю, що вказувало на стимуляцію гуморального імунітету, яке домінувало на 1-у добу АПМ (табл. 4.6; рис. 4.2).

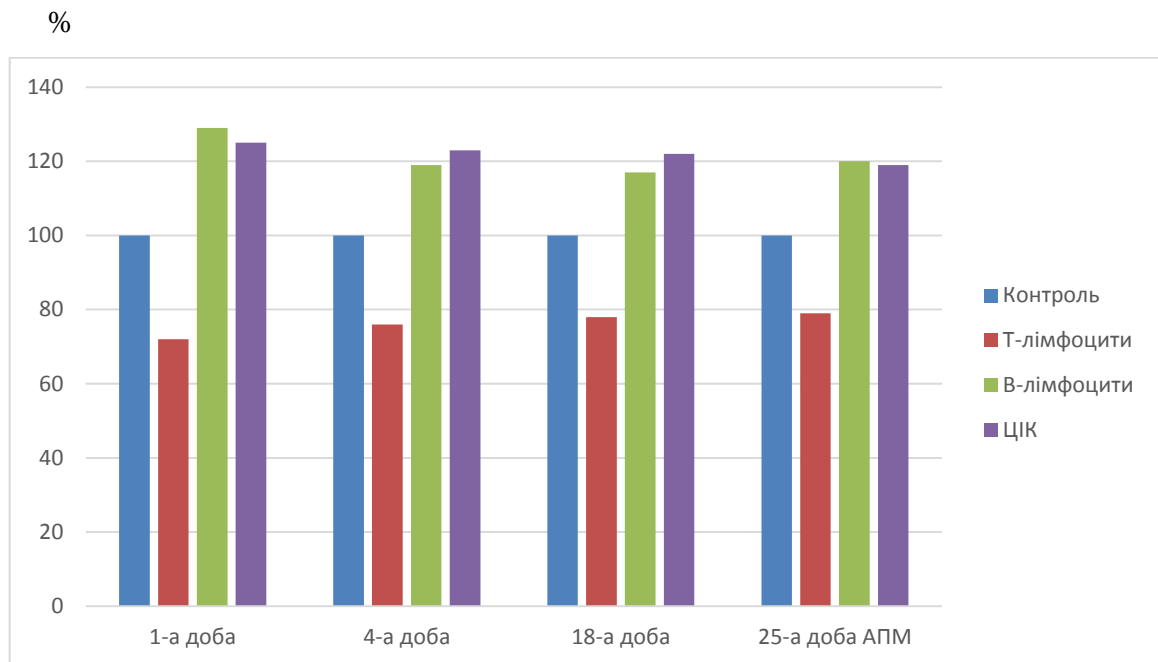


Рис. 4.2. Показники імунної системи в крові при АПМ (у % від контролю).

Таким чином, вивчення показників імунної системи в динаміці розвитку АПМ показало зниження вмісту Т-лімфоцитів та зростання рівня В-лімфоцитів і ЦІК у крові, що вказувало на пригнічення клітинного та стимуляцію гуморального імунітету, що виявляли впродовж усього періоду АПМ з перевагою на 1-у добу експерименту.

4.3. Особливості порушень імунологічної реактивності організму в динаміці розвитку БА і АПМ.

У попередніх підрозділах 4.1 і 4.2 вивчили особливості змін клітинного та гуморального імунітету при БА і АПМ. Було встановлено стимуляцію гуморальної ланки імунітету на тлі депресії клітинного імунітету, які домінували при БА на 25-у добу експерименту та 1-у добу АПМ проти контролю.



Метою цього підрозділу дисертації було виявити особливості порушень показників імунітету в крові за умов поєднаної патології (БА і АПМ) до лікування.

Таблиця 4.7 – Вміст Т-лімфоцитів в крові при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	Т-лімфоцити в %
Інтактні морські свинки	Контроль	10	48,1±3,2
Морські свинки з БА і АПМ (до лікування)	1-а доба	9	46,4±3,1 P>0,05
	4-а доба	9	42,3±3,0 P<0,05
	18-а доба	9	32,3±2,7 P<0,05
	25-а доба	9	28,3±2,1 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Було встановлено поступове зниження рівня Т-лімфоцитів у крові на 12,0 % (P<0,05), 32,0 % (P<0,05) і 41,2 % (P<0,05) відповідно на 4-у, 18-у і 25-у доби БА і АПМ проти контролю (табл. 4.7; рис. 4.3). Зазначений показник не змінювався на 1-у добу експерименту відносно першої групи тварин.

Дослідження іншого маркера імунної системи – В-лімфоцитів у крові при БА і АПМ показало поступове їх зростання відповідно на 19,4 %, 25,3 %, 58,4 % і 77,9 % (P<0,05) в порівнянні з інтактною групою морських свинок (табл. 4.8. рис. 4.3), що вказує на порушення гуморального імунітету, що очевидно пов'язано з посиленням функції В-лімфоцитів, що відповідають за гуморальну адаптивну імунну відповідь, яка спрямована здебільшого на видалення позаклітинних інфекційних агентів.

Вивчення ЦК у крові в умовах розвитку БА і АПМ має важливе значення для глибшого розуміння механізмів їх формування. Оскільки відомо, що при

імуних запальних процесах утворення ЦІК відбувається більш активно. А саме: виробляється велика кількість фракцій середньомолекулярних ЦІК, які володіють найбільш токсичними властивостями і спричиняють розвиток хвороби.

Таблиця 4.8 – Рівень В-лімфоцитів в крові при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	В-лімфоцити в %
Інтактні морські свинки	Контроль	10	15,4±1,5
Морські свинки з БА і АПМ (до лікування)	1-а доба	9	18,4±1,6 P<0,05
	4-а доба	9	19,3±1,8 P<0,05
	18-а доба	9	24,4±2,1 P<0,05
	25-а доба	9	27,4±2,2 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 4.9 – Вміст ЦІК в крові при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ЦІК в од. опт. щ.
Інтактні морські свинки	Контроль	10	39,8±1,8
Морські свинки з БА і АПМ (до лікування)	1-а доба	9	52,4±2,3 P<0,05
	4-а доба	9	54,2±2,4 P<0,05
	18-а доба	9	58,4±2,6 P<0,05
	25-а доба	9	61,3±2,8 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Встановлено, що в динаміці формування двох патологічних процесів БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби), спостерігалось поступове зростання ЦІК у крові відповідно на 31,7 % ( $P<0,05$ ), 36,2 % ( $P<0,05$ ), 46,7 % ( $P<0,05$ ) і 54,0 % ( $P<0,05$ ) проти контролю (табл. 4.9; рис. 4.3).

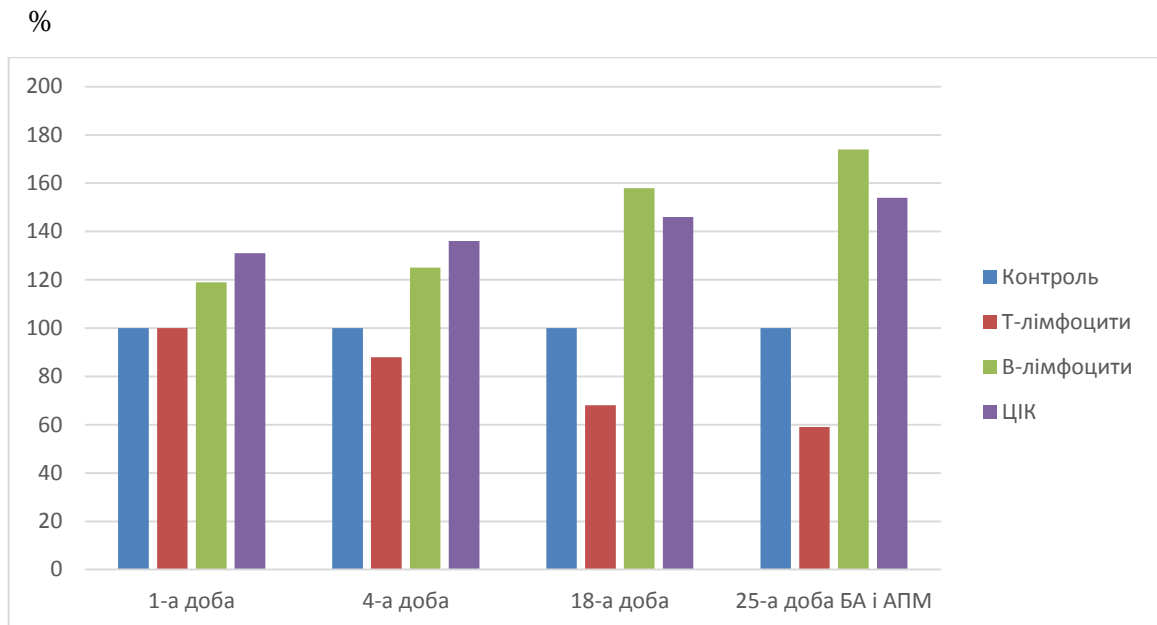


Рис. 4.3. Зміна показників імунної системи в крові при БА і АПМ (% від контролю).

#### 4.4. Вплив корвітину на порушені показники імунної системи в крові при БА і АПМ.

БА і АПМ спричиняє суттєві порушення імунного гомеостазу, що проявлялося пригніченням клітинного та стимуляцією гуморального імунітету з перевагою на 25-у добу експерименту проти контролю до лікування.

Застосування корвітину призводило до підвищення вмісту Т-лімфоцитів на 46,2 % ( $P<0,05$ ) та зниження рівня В-лімфоцитів і ЦІК в крові відповідно на 25,9 % і 27,5 % ( $P<0,05$ ) відносно групи тварин з БА і АПМ, які не піддавалися впливу цього лікарського середника (табл. 4.10; 4.11; 4.12; рис. 4.4).

Таблиця 4.10 – Вплив корвітину на вміст Т-лімфоцитів в крові при БА і АПМ.

Форма дослідю	Кількість тварин	Т-лімфоцити в %
Інтактні морські свинки	10	48,1±1,5
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (до лікування)	9	28,3±2,1 P<0,05
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (після лікування корвітином)	10	41,4±3,2 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05
Примітки: P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі; P <sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).		

Таким чином, застосування корвітину зумовлювало терапевтичний ефект, який проявлявся підвищенням вмісту Т-лімфоцитів та зниженням рівня В-лімфоцитів і ЦК у крові на 25-у добу розвитку БА і АПМ, що свідчило про його імунокоригуючу дію на порушені показники імунної системи.

Таблиця 4.11 – Вплив корвітину на вміст В-лімфоцитів в крові при БА і АПМ.

Форма дослідю	Кількість тварин	В-лімфоцити в %
Інтактні морські свинки	10	15,4±1,5
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (до лікування)	9	27,4±2,2 P<0,05
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (після лікування корвітином)	10	20,4±1,9 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05
Примітки: P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі; P <sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).		

Таблиця 4.12 – Вплив корвітину на рівень ЦІК в крові при БА і АПМ.

Форма досліджу	Кількість тварин	ЦІК в од. опт. щ.
Інтактні морські свинки	10	39,8±1,8
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (до лікування)	9	61,3±2,8 P<0,05
БА+АПМ на 25-у добу експерименту (після лікування корвітином)	10	44,4±1,9 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05

Примітки:  
P – достовірність різниці при порівнянні з результатами у контрольній групі;  
P<sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).

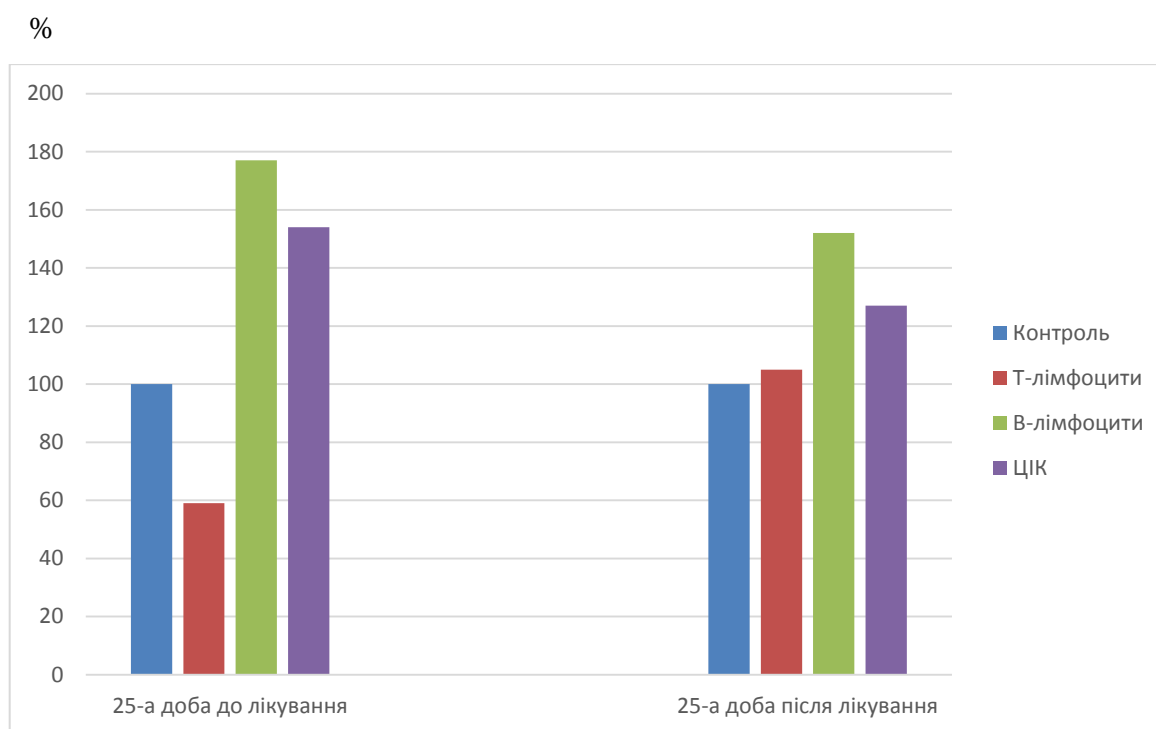


Рис. 4.4. Вплив корвітину на показники імунної системи в крові при БА і АПМ (% до та після лікування на 25-у добу експерименту).

Отже, узагальнюючи результати дослідження, що наведені у цьому розділі дисертації, можна зробити такі проміжні висновки:

1. БА супроводжується зниженням вмісту Т-лімфоцитів та зростанням рівня В-лімфоцитів і ЦК у крові на 18-у і 25-у доби експерименту. Не змінювалися показники Т і В-лімфоцитів у крові на 1-у і 4-у доби БА, вони зніходилися на рівні контролю.

2. АПМ характеризується пригніченням клітинного на тлі стимуляції гуморального імунітету впродовж усього періоду його розвитку з перевагою на 1-у добу експерименту.

3. Поєднана патологія (БА і АПМ) зумовлювала розвиток депресії клітинної в умовах активізації гуморальної ланки імунітету, які досліджували особливо на 25-у добу експерименту до лікування.

4. Застосування корвітину спричинило імуномодулюючий вплив на порушені показники імунної системи при БА і АПМ.

Результати дослідження даного розділу дисертації відображені в таких наукових працях двох [67, 100].

## РОЗДІЛ 5

### СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В ЛЕГЕНЯХ ТВАРИН В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КОРВІТИНОМ

У п'ятому розділі дисертації висвітлений один з молекулярних механізмів пошкодження тканин, який охоплює процеси ліпопероксидації і антиоксидантного захисту при БА і АПМ до та після корекції корвітином.

Відомо з літератури, що системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ) є одними з найбільш інформативних ланок гомеостазу, оскільки їхній дисбаланс лежить в основі порушень метаболізму і значною мірою є індикатором змін стану клітинних мембран, як цілого організму так і його місцевого (локального) прояву [17, 34, 35, 36, 85, 144].

Отже, стан ПОЛ відображає універсальну відповідь клітин на ендогенні чи екзогенні стресові чинники, в основі якої лежить контакт активних форм кисню (АФК) з легкоокиснюваними сполуками, ненасиченими жирними кислотами фосфоліпідів клітинних мембран та ліпопротеїдів. Саме тому активація продуктів ПОЛ, які, нагромаджуючись в крові здатні негативно впливати на інтенсивність перебігу важливих біологічних процесів – транспорт електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, проліферацію клітин, синтез окремих гормонів, фагоцитоз та апоптоз, призводить до розвитку внутрішньоклітинних дисфункцій та викликає в організмі ряд патологій [47, 49, 51, 85, 98, 103, 109, 110, 138, 184, 193].

5.1. Порушення процесів ПОЛ і АОС в легенях в динаміці формування бронхіальної астми.

Бронхіальна астма проявляється на усіх етапах свого формування (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) поступовим збільшенням вмісту ДК в легенях відповідно на 19,8 %, 20,6 %, 27,2 % і 50,0 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю (табл. 5.1; рис. 5.1).

Аналогічний вектор зрушень спостерігався з рівнем МДА в легенях, який зростав відповідно на 12,3 %, 15,4 %, 24,7 % і 29,5 % ( $P < 0,05$ ) в динаміці розвитку БА (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) в порівнянні з першою групою тварин (табл. 5.2; рис. 5.1), що вказувало на посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, яке було найбільше виражене у пізні терміни формування цієї експериментальної моделі хвороби. Інтенсифікація процесів ліпопероксидації викликала неоднонаправлені порушення активності АОС.

Зокрема, на 1-у добу БА не було виявлено достовірних змін щодо активності СОД в легенях проти контролю. Далі, на 4-у добу БА, відбувалося підвищення активності СОД в легенях на 8,5 %, а пізніше, на 18-у і 25-у доби цієї алергічної патології, спостерігалися діаметрально протилежні порушення цього ензиму, який знижувався відповідно на 11,3 % і 15,0 % відносно інтактної групи тварин (табл. 5.3; рис. 5.1).

Таблиця 5.1 – Вміст ДК в легенях при БА.

Форма дослідю	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	13,6±0,6
Морські свинки з БА	1-а доба	9	16,3±0,8 $P < 0,05$
	4-а доба	9	16,4±0,8 $P < 0,05$
	18-а доба	9	17,3±0,8 $P < 0,05$
	25-а доба	9	20,4±0,9 $P < 0,05$
Примітка: Р – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			



Таблиця 5.2 – Вміст МДА в легенях при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	22,7±1,0
Морські свинки з БА	1-а доба	9	25,5±1,2 P<0,05
	4-а доба	9	26,2±1,2 P<0,05
	18-а доба	9	28,3±1,4 P<0,05
	25-а доба	9	29,4±1,4 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Подібні зміни спостерігалися з активністю КТ при БА, на 1-у добу цей фермент при БА знаходився на рівні контролю, зростав на 12,7 % (P<0,05) на 4-у добу експерименту і знижувався на 12,7 % і 26,2 % в легенях відповідно на 18-у і 25-у доби цього алергічного процесу (табл. 4.4; рис. 5.1).

Таблиця 5.3 – Активність СОД в легенях при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	127,6±3,4
Морські свинки з БА	1-а доба	9	132,5±3,5 P>0,05
	4-а доба	9	138,5±3,6 P<0,05
	18-а доба	9	113,2±0,8 P<0,05
	25-а доба	9	108,4±0,6 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 5.4 – Активність КТ в легенях при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	КТ в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	46,5±2,3
Морські свинки з БА	1-а доба	9	49,3±2,4 P>0,05
	4-а доба	9	52,4±2,6 P<0,05
	18-а доба	9	41,4±2,1 P<0,05
	25-а доба	9	40,8±2,1 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Велике значення для оцінки стану АОС, крім визначення СОД і КТ має визначення активності ГР. Так, в ранній період (1-а і 4-а доби) розвитку БА, спостерігалось зростання активності ГР відповідно на 33,3 % і 61,1 %, а згодом на 18-у і 25-а доби відбувалося зниження рівня цього ензиму відповідно на 38,9 % і 50,0 % (P<0,05) проти перої групи тварин (табл. 5.5; рис. 5.1).

Таблиця 5.5 – Активність ГР в легенях при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ГР в нмоль NADN <sup>+</sup> в мг білка
Інтактні морські свинки	Контроль	10	1,8±0,1
Морські свинки з БА	1-а доба	9	2,4±0,3 P<0,05
	4-а доба	9	2,9±0,4 P<0,05
	18-а доба	9	1,1±0,0 P<0,051
	25-а доба	9	0,9±0,01 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

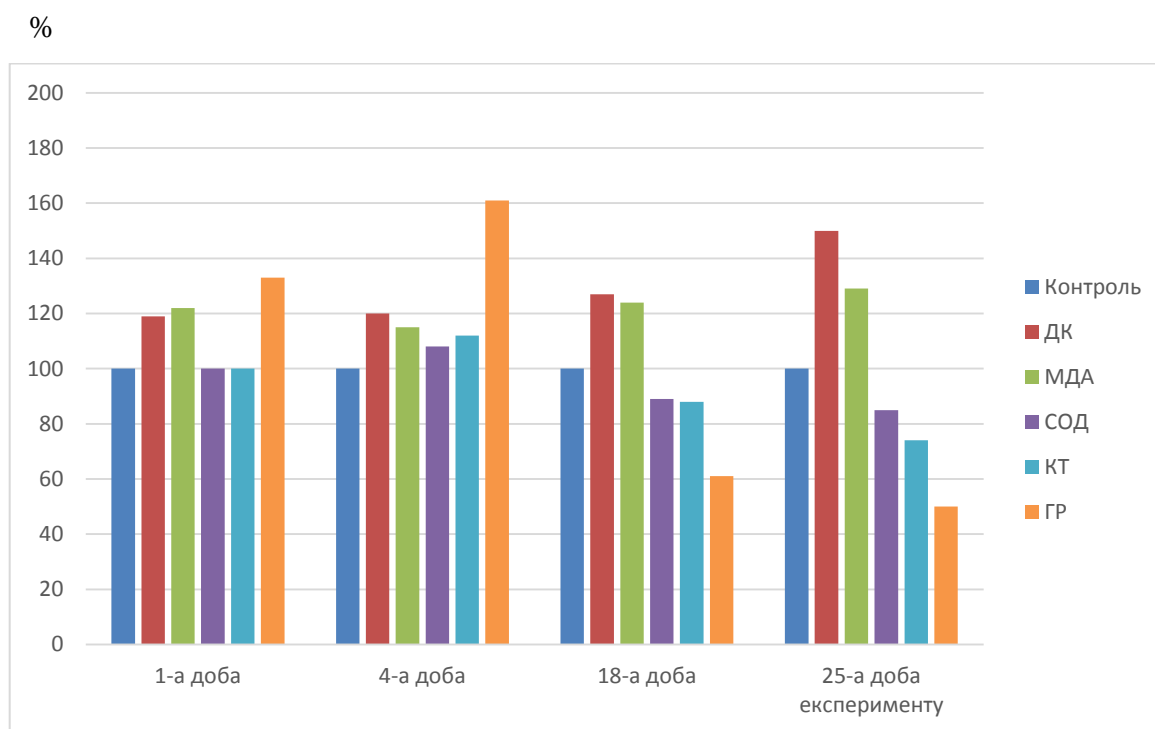


Рис. 5.1. Показники процесів ПОЛ і АОС в легенях при БА (% від контролю).

Таким чином, проведений комплекс біохімічних досліджень показав поступове зростання ДК і МДА та спочатку компенсаторне підвищення активності СОД, КТ, ГР в легенях з наступним виснаженням АОС, що свідчило про розвиток оксидантного стресу при БА, що посилював алергічний процес в бронхах.

## 5.2. Порушення процесів ПОЛ і АОС в легенях в динаміці розвитку АПМ.

Метою цього підрозділу було вивчити стан процесів ПОЛ і АОС в легенях при АПМ. Було показано підвищення вмісту ДК в легенях на 47,7 %, 41,1 %, 37,5 % і 35,3 % ( $P < 0,05$ ) на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби АПМ відносно контролю (табл. 5.6; рис. 5.2). Як видно з одержаних результатів дослідження зазначений показник найбільше зростав на 1-у і 4-у добу АПМ. Визначення іншого показника, за яким проводили характеристику стану прооксидантної системи був МДА. Зазначений маркер зростав на 32,5 % ( $P < 0,05$ ) і 30,3 % ( $P < 0,05$ ) на 1-у і 4-у доби розвитку АПМ, а пізніше на 18-у і 25-у доби відбувалося підвищення

концентрації МДА, але дещо меншого рівня, відповідно на 27,3 % і 23,7 % ( $P < 0,05$ ) проти інтактної групи тварин (табл. 5.7; рис. 5.1).

Таблиця 5.6 – Вміст ДК в легенях при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	13,6±0,6
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	20,1±0,9 $P < 0,05$
	4-а доба	9	19,2±0,9 $P < 0,05$
	18-а доба	9	18,7±0,8 $P < 0,05$
	25-а доба	9	18,4±0,8 $P < 0,05$
Примітка: Р – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 5.7 – Вміст МДА в легенях при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	МДА в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	22,7±1,0
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	30,1±1,4 $P < 0,05$
	4-а доба	9	29,6±1,4 $P < 0,05$
	18-а доба	9	28,9±1,3 $P < 0,05$
	25-а доба	9	28,1±1,3 $P < 0,05$
Примітка: Р – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Підсумовуючи одержані результати, можна стверджувати, що ранні етапи (1-а і 4-а доби) АПМ супроводжувалися найбільш суттєвим нагромадженням як початкових так і кінцевих продуктів оксидантної системи, що також мали місце на 18-у і 25-а доби, проте у відносно меншому ступені накопичення. Надмірне утворення метаболітів ПОЛ зумовлювало помітні порушення АОС.

Таблиця 5.8 – Активність СОД в легенях при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./( $\Gamma$ )
Інтактні морські свинки	Контроль	10	127,6 $\pm$ 3,4
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	110,4 $\pm$ 0,6 P<0,05
	4-а доба	9	110,3 $\pm$ 0,6 P<0,05
	18-а доба	9	111,5 $\pm$ 0,6 P<0,05
	25-а доба	9	111,9 $\pm$ 0,6 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

А саме: спостерігалось незначне зниження активності СОД на 13,4 % і 13,5 % (P<0,05) відповідно на 1-у і 4-у доби формування АПМ, а згодом цей фермент продовжував знижуватися на 12,6 % і 12,3 % (P<0,05) відповідно на 18-у і 25-у доби АПМ проти контролю (табл. 5.8; рис. 5.2).

Активність іншого ферменту – КТ в легенях на 1-у і 4-у доби АПМ знижувалася відповідно на 17,8 % і 13,7 % (P<0,05), а пізніше, на 18-у і 25-у доби цієї моделі хвороби, відбувалося подальше зниження цього ензиму відповідно на 12,9 % і 12,2 % (P<0,05) відносно першої групи тварин (табл. 5.9; рис. 5.2).

Таблиця 5.9 – Активність КТ в легенях при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	КТ в м.о./ (Г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	46,5±2,3
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	38,2±2,1 P<0,05
	4-а доба	9	40,1±2,1 P<0,05
	18-а доба	9	40,5±2,1 P<0,05
	25-а доба	9	40,8±2,1 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Маніфестація АПМ (1-а, 4-а доби) викликала зниження активності ГР в легенях відповідно на 38,8 % і 33,3 % (P<0,05), а згодом її подальше зниження, а саме: на 27,2 % і 26,1 % (P<0,05) (18-а і 25-а доби) в порівнянні з першою групою тварин (табл. 5.10; рис. 5.2).

Таблиця 5.10 – Активність ГР в легенях при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ГР в нмоль NADN <sup>+</sup> в мг білка
Інтактні морські свинки	Контроль	10	1,8±0,1
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	1,1±0,01 P<0,05
	4-а доба	9	1,2±0,01 P<0,05
	18-а доба	9	1,31±0,01 P<0,05
	25-а доба	9	1,33±0,01 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

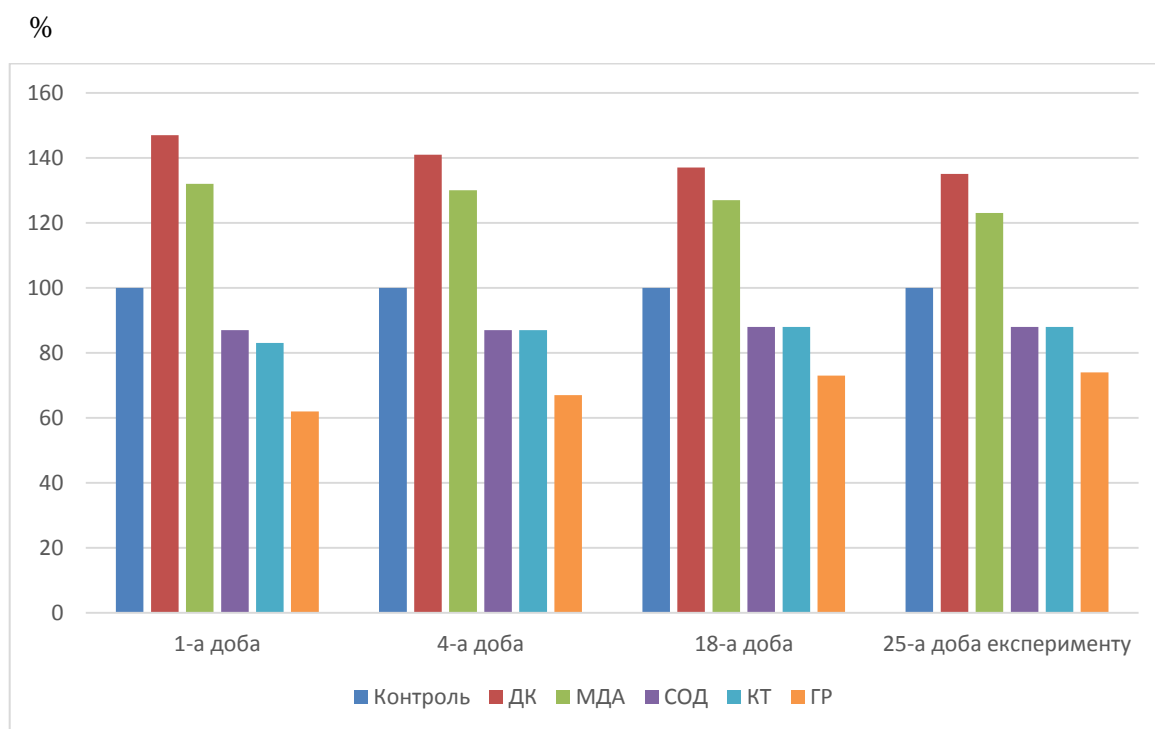


Рис. 5.2. Показники процесів ПОЛ і АОС в легенях при АПМ (% від контролю).

Отже, АПМ зумовлювало на усіх етапах свого розвитку інтенсивне нагромадження продуктів ПОЛ на тлі зниження активності з боку АОС. Власне такі порушення підсилювали розвиток АПМ завдяки наявності оксидантного стресу, що розвивався в усі періоди формування цієї експериментальної моделі хвороби.

### 5.3. Стан ПОЛ і АОС в легенях в динаміці розвитку БА і АПМ.

Одним з важливих завдань цього підрозділу дисертації було виявлення особливостей порушень процесів ліпопероксидації і АОС в легенях в умовах поєднаної патології (БА і АПМ) на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби їх розвитку.

Зокрема було встановлено поступове зростання вмісту ДК в легенях на 35,3 %, 42,7 %, 71,3 % і 78,7 % відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби формування БА і АПМ проти першої групи тварин (табл. 5.11; рис. 5.3). Подібні зміни виявляли під час дослідження іншого показника ПОЛ, МДА в легенях. А саме:

підвищення концентрації МДА на 28,6 %, 33,9 %, 59,5 % і 68,7 % на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби розвитку цих поєднаних патологічних процесів проти контролю (табл. 5.12; рис. 5.3).

Таблиця 5.11 – Вміст ДК в легенях при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	13,6±0,6
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	18,4±0,8 P<0,05
	4-а доба	9	19,4±0,9 P<0,05
	18-а доба	9	23,3±1,1 P<0,05
	25-а доба	9	24,3±1,2 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Водночас, в ранній період формування БА і АПМ (1-а і 4-а доби), відбувалося компенсаторне зростання активності СОД в легенях відповідно на 10,8 % і 11,9 % (P<0,05), а згодом її суттєве зниження на 29,2 % і 40,3 % (P<0,05) відносно контролю (табл. 5.13; рис. 5.3).

Маніфестація БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) зумовлювала раннє підвищення активності КТ в легенях на 14,8 % і 21,1 % (P<0,05), а потім падіння цього ферменту на 35,1 % і 52,0 % (P<0,05) відносно першої групи тварин (табл 5.14; рис. 5.3).



Таблиця 5.12 – Вміст МДА в легенях при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	МДА в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	22,7±1,0
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	29,2±1,4 P<0,05
	4-а доба	9	30,4±1,5 P<0,05
	18-а доба	9	36,2±1,7 P<0,05
	25-а доба	9	38,3±1,9 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 5.13 – Активність СОД в легенях при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	127,6±3,4
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	141,4±3,9 P<0,05
	4-а доба	9	142,4±3,9 P<0,05
	18-а доба	9	90,4±2,8 P<0,05
	25-а доба	9	76,2± 2,1 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Більш суттєві порушення ми виявили при БА і АПМ щодо активності ГР в легенях, проте з аналогічним вектором змін, як і під час досліджень інших ферментів (СОД і КТ).

Таблиця 5.14 – Активність КТ в легенях при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	КТ в м.о./ (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	46,5±2,3
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	53,4±2,8 P<0,05
	4-а доба	9	56,3±2,1 P<0,05
	18-а доба	9	30,2±±1,8 P<0,05
	25-а доба	9	22,3±1,6 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 5.15 – Активність ГР в легенях при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ГР в нмоль NADN <sup>+</sup> в мг білка
Інтактні морські свинки	Контроль	10	1,8±0,1
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	2,9±0,8 P<0,05
	4-а доба	9	3,6±1,2 P<0,05
	18-а доба	9	0,7±0,01 P<0,05
	25-а доба	9	0,4±0,01 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Було констатовано зростання активності ГР в легенях на 61,1 % і 100,0 % (P<0,05) на 1-у і 4-у доби експерименту, а пізніше (18-а і 25-а доби розитку БА і АПМ) виявлено зниження його на 61,1 % і 77,8 % (P<0,05) проти першої групи тварин (табл. 5.15; рис. 5.3).

Таким чином, проведені дослідження дозволяють стверджувати про розвиток оксидантного стресу, який проявлявся на 18-у і 25-у добу експерименту, а саме: інтенсивне наростання процесів ліпопероксидації на тлі виснаження активності ферментів АОС. Це спричинило посилення БА і АПМ до лікування.

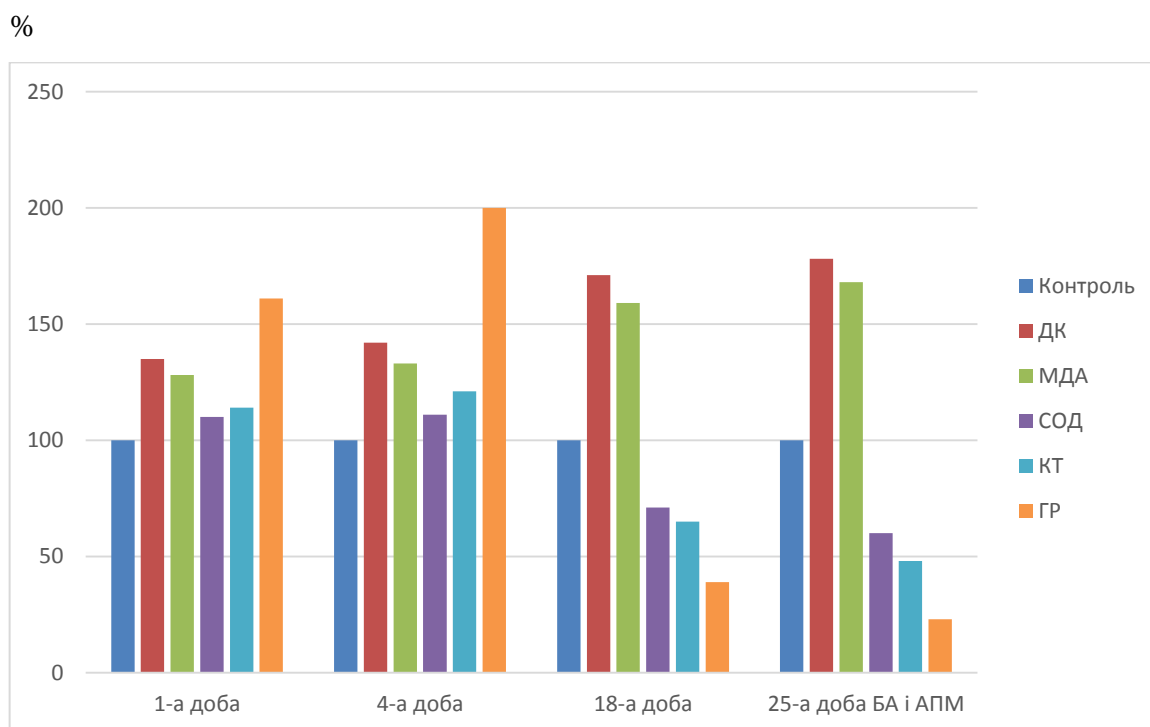


Рис. 5.3. Стан ПОЛ і АОС в легенях при БА і АПМ (% від контролю)

#### 5.4. Дія препарату корвітину на показники ПОЛ і АОС в легенях при БА і АПМ.

Нами встановлено, що застосування корвітину зумовлювало зниження вмісту ДК і МДА в легенях відповідно на 36,6 % і 33,4 % ( $P < 0,05$ ) та підвищення активності СОД, КТ і ГР відповідно на 44,7 %, 82,9 %, 100,0 % проти групи тварин з БА і АПМ на 25-у добу експерименту до лікування (табл. 5.16; 5.17; 5.18; 5.19; 5.20; рис. 5.4), що свідчило про його антиоксидантний вплив на порушені метаболічні процеси за умов розвитку поєднаної патології.

Таблиця 5.16 – Вплив корвітину на вміст ДК в легенях при БА та АПМ.

Форма дослідю	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	13,6±0,6
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	24,3±1,2 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	15,4±0,8 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі. P <sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).			

Таблиця 5.17 – Вплив корвітину вміст МДА в легенях при БА і АПМ.

Форма дослідю	Тривалість експерименту	Кількість тварин	МДА в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	22,7±1,0
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	38,3±1,9 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	25,5±1,2 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі. P <sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).			

Таблиця 5.18 – Вплив корвітину на активність СОД в легенях при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./( $\mu$ г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	127,6 $\pm$ 3,4 P<0,05
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	76,2 $\pm$ 2,1 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	110,3 $\pm$ 2,9 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05

Примітка:  
P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.  
P<sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).

Таблиця 5.19 – Вплив корвітину на активність КТ в легенях при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	КТ в м.о./( $\mu$ г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	46,5 $\pm$ 2,3 P<0,05
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	22,3 $\pm$ 1,6 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	40,8 $\pm$ 2,1 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05

Примітка:  
P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.  
P<sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).

Таким чином, проведені нами дослідження показників оксидантної (ДК, МДА) і антиоксидантної систем (СОД, КТ, ГР) показали підвищення процесів ПОЛ і спочатку компенсаторне зростання активності ферментів АОЗ з поступовим їх зниженням.

Таблиця 5.20 – Вплив корвітину на активність ГР в легенях при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ГР в нмоль NADN <sup>+</sup> в мг білка
Інтактні морські свинки	Контроль	10	1,8±0,1 P<0,05
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	0,4±0,01 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	0,8±0,1 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05

Примітка:  
P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.  
P<sub>1</sub> – достовірність різниці при порівнянні показників до та після лікування корвітином (на 25-у добу БА+АПМ).

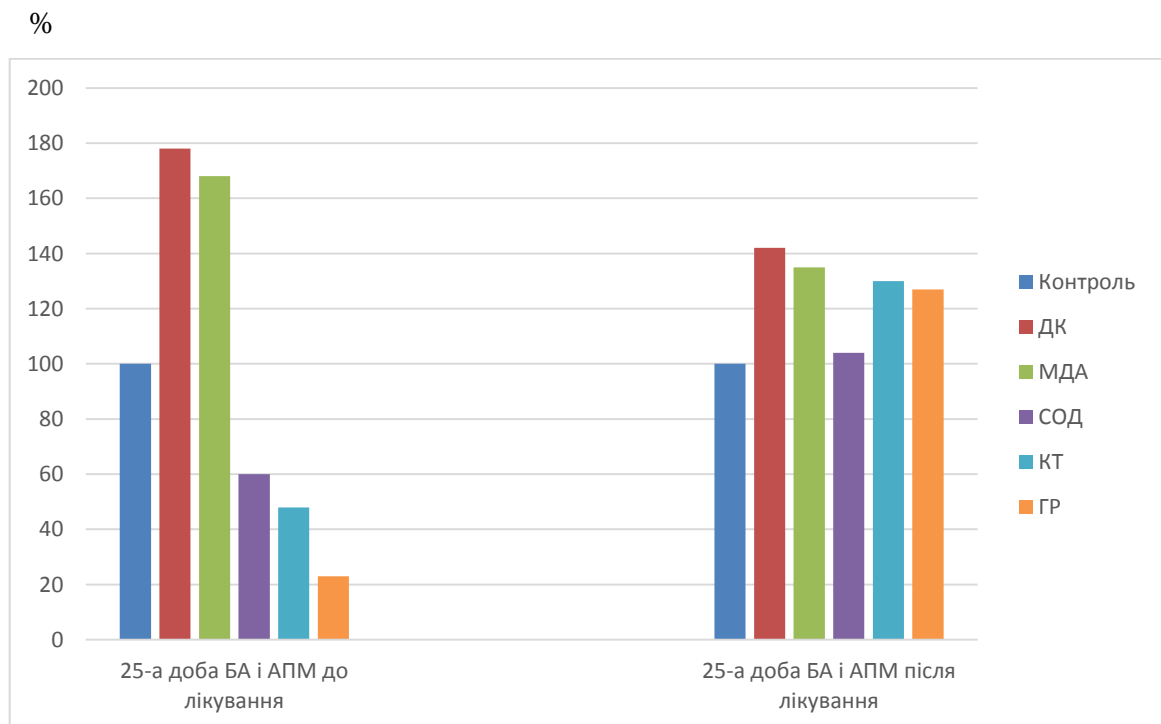


Рис. 5.4. Вплив корвітину на порушені показники ПОЛ і АОС в легенях при БА і АПМ (% від 25-а доби експерименту до та після лікування).

Це вказувало на порушення балансу між ПОЛ і АОС з формуванням у пізній період (18-а і 25-а доби) БА і АПМ оксидантного стресу. Застосування

корвітину виявило антиоксидантну дію на порушені процеси метаболізму при поєднаній патології – БА і АПМ.

На основі одержаних цифрових результатів дослідження були зроблені наступні проміжні висновки:

1. Бронхіальна астма супроводжується послідовним наростанням процесів ПОЛ (ДК і МДА) та компенсаторним підвищенням рівня СОД, КТ і ГР на 4-у добу з наступним пригніченням активності ферментів АОС в легенях (18-а і 25-а доби), за винятком активності СОД і КТ, яка не зазнавала достовірних змін на 1-у добу експерименту.

2. АПМ на усіх етапах свого розвитку зумовлювало надмірне нагромадження продуктів ПОЛ (ДК, МДА) та помітне зниження активності СОД, КТ, ГР на (1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби).

3. Поєднана патологія – БА і АПМ спричиняла компенсаторне підвищення активності СОД, КТ і ГР (1-а і 4-а доби), а згодом (18-а і 25-а доби) їхню депресію в умовах посилення синтезу і нагромадження первинних і кінцевих продуктів (ДК, МДА) ліпопероксидації до лікування.

4. Застосування корвітину призводило до зниження вмісту ДК і МДА та підвищення активності СОД, КТ і ГР в легенях, що свідчило про його антиоксидантний вплив на порушені показники метаболічних процесів при БА і АПМ.

Результати досліджень даного розділу дисертації відображені у шести наукових працях [65, 66, 89, 90, 101].

## **РОЗДІЛ 6**

### **СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В МІОКАРДІ ТВАРИН В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ І АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КОРВІТИНОМ**

У шостому розділі дисертації описані особливості змін оксидантної і антиоксидантної систем в міокарді в динаміці розвитку БА і АПМ до та після використання препарату корвітину. Результати досліджень представлені в 20 таблицях і 4 рисунках.

Цілий ряд літературних джерел зазначають, що функціонування системи ПОЛ-АОЗ є однією з базових складових, які визначають фізіологічний гомеостаз живого організму, тому доцільність вивчення особливостей їхніх змін не підлягає сумніву, оскільки надлишкова активація вільнорадикальних реакцій вважається універсальним механізмом ураження клітин при різних захворюваннях [16, 18, 19, 20, 23, 24, 42, 44, 55, 56, 57, 59, 74, 75, 79, 111, 114, 117, 118, 119, 121, 127, 128].

6.1. **Порушення процесів ПОЛ і АОС в міокарді в динаміці формування бронхіальної астми.**

Бронхіальна астма на початкових етапах свого розвитку, що охоплює 1-у і 4-у доби експерименту, викликає порушення процесів ПОЛ, що супроводжується зростанням вмісту ДК в міокарді відповідно на 21,0 % і 29,0 % ( $P < 0,05$ ) проти контролю (табл. 6.1; рис. 6.1).

У більш пізні періоди (18-а і 25-а доби) формування БА зумовлювала подальше зростання процесів ліпопероксидації, підвищення рівня ДК відповідно на 48,5 % і 61,8 % ( $P < 0,05$ ) відносно інтактної групи тварин (табл. 6.1; рис. 6.1), що вказувало на стимуляцію вільнорадикальних реакцій.



Таблиця 6.1 – Вміст ДК в міокарді при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	7,6±0,3
Морські свинки з БА	1-а доба	9	9,2±0,4 P<0,05
	4-а доба	9	9,8±0,4 P<0,05
	18-а доба	9	11,3±0,5 P<0,05
	25-а доба	9	12,3±0,6 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Визначення іншого показника оксидантної системи – МДА в міокарді показало послідовне його підвищення на усіх етапах розвитку БА (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) відповідно на 17,8 %, 22,6 %, 34,9 % і 54,9 % (P<0,05) в порівнянні з першою групою морських свинок, що свідчило про надмірне утворення продуктів вільнорадикального окиснення, яке було найбільше виражене на 25-у добу експерименту (табл. 6.2; рис. 6.1). Посилення процесів ПОЛ спричинило неоднонаправлені порушення активності ферментів АОС. А саме: відбувалося на 1-у добу БА незначне підвищення активності СОД на 11,5 % (P<0,05), а на 4-у добу експерименту цей фермент знаходився на рівні контролю (табл. 6.3; рис. 6.1). Пізніше, на 18-у і 25-у доби БА, спостерігалось підвищення на 18,1 % (P<0,05), а згодом зниження активності СОД в міокарді на 30,3 % (P<0,05) проти інтактної групи тварин (табл. 6.3; рис. 6.1).

Одержані нами результати досліджень дозволяють констатувати постійне надмірне утворення метаболітів ПОЛ з одночасною компенсаторною реакцією з боку АОС в ранній період (1-а доба), а потім їх помітним зниженням.

Таблиця 6.2 – Вміст МДА в міокарді при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	МДА в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	14,6±0,9
Морські свинки з БА	1-а доба	9	17,2±1,1 P<0,05
	4-а доба	9	17,9±1,1 P<0,05
	18-а доба	9	19,7±1,2 P<0,05
	25-а доба	9	22,6±1,3 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 6.3 – Активність СОД в міокарді при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	86,7±3,6
Морські свинки з БА	1-а доба	9	96,7±3,9 P<0,05
	4-а доба	9	87,1±3,6 P>0,05
	18-а доба	9	102,4±4,1 P<0,05
	25-а доба	9	60,4±3,1 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

Активність КТ в міокарді була підвищеною на 12,2 % і 11,9 % і 14,2 % (P<0,05) відповідно на 1-у і 4-у і 18-у доби БА, а далі, на 25-у добу цієї експериментальної моделі хвороби, відбувалося її суттєве зниження на 28,1 % (P<0,05) проти першої групи тварин (табл. 6.4; рис. 6.1).

Таблиця 6.4 – Активність КТ в міокарді при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	КТ в м.о./ (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	39,5±1,8
Морські свинки з БА	1-а доба	9	44,3±1,9 P<0,05
	4-а доба	9	44,2±1,9 P<0,05
	18-а доба	9	45,1±1,9 P<0,05
	25-а доба	9	28,4±1,4 P<0,05

Примітка:  
P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.

Неоднозначні дані ми одержали під час дослідження активності ГР в міокарді, яка зростала на 1-у і 4-у доби розвитку БА на 77,8 % і 22,2 % (P<0,05), а далі, на 18-у і 25-у доби експерименту, спостерігалися докорінно інші порушення активності ГР, яка помітно знижувалася відповідно на 33,3 % і 44,4 % (P<0,05) в порівнянні з першою групою тварин (табл. 6.5; рис. 6.1).

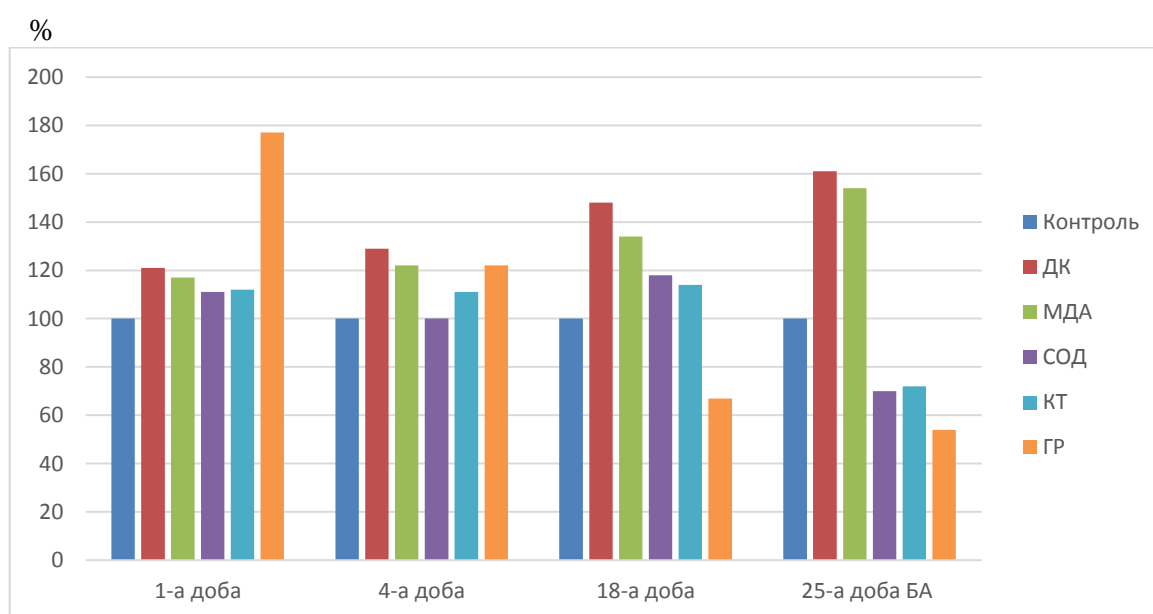


Рис. 6.1. Показники процесів ПОЛ і АОС в міокарді при БА (% від контролю).

Таблиця 6.5 – Активність ГР в міокарді при БА.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ГР в нмоль NADN <sup>+</sup> в мг білка
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,9±0,01
Морські свинки з БА	1-а доба	9	1,6±0,1 P<0,05
	4-а доба	9	1,1±0,1 P<0,05
	18-а доба	9	0,6±0,01 P<0,05
	25-а доба	9	0,5±0,01 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА з результатами у контрольній групі.			

## 6.2. Порушення процесів ПОЛ і АОС в міокарді в динаміці розвитку АПМ

Метою даного підрозділу було з'ясувати зміни і роль процесів прооксидантної і АОС в патогенезі розвитку АПМ до лікування. Було встановлено, що вміст ДК в міокарді на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту відповідно зростав на 68,4 %, 65,7 %, 27,6 % і 25,0 % (P<0,05) відносно контролю, що свідчило, що процеси ліпопероксидації відбувалися активно і впродовж усіх періодів експерименту з домінуванням на 1-у і 4-у доби АПМ (табл. 6.6; рис. 6.2). Аналогічний вектор порушень ми виявляли щодо рівня МДА при АПМ, який був стабільно високим на 58,2 %, 46,5 %, 33,5 % і 26,0 % (P<0,05) в динаміці формування (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) цієї експериментальної моделі хвороби відносно контролю (табл. 6.7; рис. 6.2).

Одержані нами результати досліджень вказували на посилення вільнорадикальних процесів, які особливо переважали на 1-у і 4-у доби АПМ.

Разом з тим процеси ПОЛ також були активовані і в інші періоди (18-а і 25-а доби) розвитку АПМ.

Таблиця 6.6 – Вміст ДК в міокарді при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	7,6±0,3
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	12,8±0,6 P<0,05
	4-а доба	9	12,6±0,6 P<0,05
	18-а доба	9	9,7±0,4 P<0,05
	25-а доба	9	9,5±0,4 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 6.7 – Вміст МДА в міокарді при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	МДА в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	14,6±0,9
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	23,1±1,4 P<0,05
	4-а доба	9	21,4±1,3 P<0,05
	18-а доба	9	19,5±1,2 P<0,05
	25-а доба	9	18,4±1,1 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Отже, активація процесів ПОЛ помітно впливала на активність ферментів АОС в міокарді при АПМ. Зокрема, активність СОД в міокарді знижувалася в динаміці формування АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) відповідно на 31,2 %, 30,6 %, 28,1 % і 27,2 % (P<0,05) в порівнянні з першою групою тварин, що давало

підставу стверджувати про виснаження АОС (табл. 6.8; рис. 6.2). Подібний напрям зрушень було виявлено щодо активності КТ в міокарді, яка суттєво була зниженою – на 38,9 %, 33,1 %, 30,1 % і 27,0 % ( $P < 0,05$ ) проти інтактної групи тварин в процесі формування АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) (табл. 6.9; рис. 6.2), що свідчило про депресію даного ензиму.

Таблиця 6.8 – Активність СОД в міокарді при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./г
Інтактні морські свинки	Контроль	10	86,7±3,6
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	59,6±3,1 $P < 0,05$
	4-а доба	9	60,1±3,1 $P < 0,05$
	18-а доба	9	62,3±3,1 $P < 0,05$
	25-а доба	9	63,1±3,1 $P < 0,05$
Примітка: Р – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Найбільш показовим серед досліджуваних ферментів була ГР, яка знижувалася, особливо на 1-у і 4-у доби АПМ, відповідно на 55,5 % і 32,2 % ( $P < 0,05$ ), на 18-у і 25-у доби експерименту відбувалося також її падіння відповідно на 31,1 % і 28,8 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з першою групою тварин (табл. 6.10; рис. 6.2).

Отже, активізація вільнорадикальних реакцій з ранніх періодів розвитку АПМ (1-а, 4-а доби) призводила до пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту, що вказувало на порушення балансу між процесами перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантною системою.

Таблиця 6.9 – Активність КТ в міокарді при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	КТ в м.о./ (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	39,5±1,8
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	24,1±1,2 P<0,05
	4-а доба	9	26,4±1,3 P<0,05
	18-а доба	9	27,6±1,3 P<0,05
	25-а доба	9	28,8±1,3 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 6.10 – Активність ГР в міокарді при АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ГР в нмоль NADN <sup>+</sup> в мг білка
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,9±0,01
Морські свинки з АПМ	1-а доба	9	0,4±0,001 P<0,05
	4-а доба	9	0,61±0,01 P<0,05
	18-а доба	9	0,62±0,01 P<0,05
	25-а доба	9	0,64±0,01 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні АПМ з результатами у контрольній групі.			

Підсумовуючи одержані нами результати досліджень, можна констатувати, що АПМ супроводжується розвитком оксидантного стресу, який проявлявся зростанням процесів ПОЛ на тлі виснаження АОС, які переважали на початкових етапах (1-а і 4-а доби) цієї експериментальної моделі хвороби.

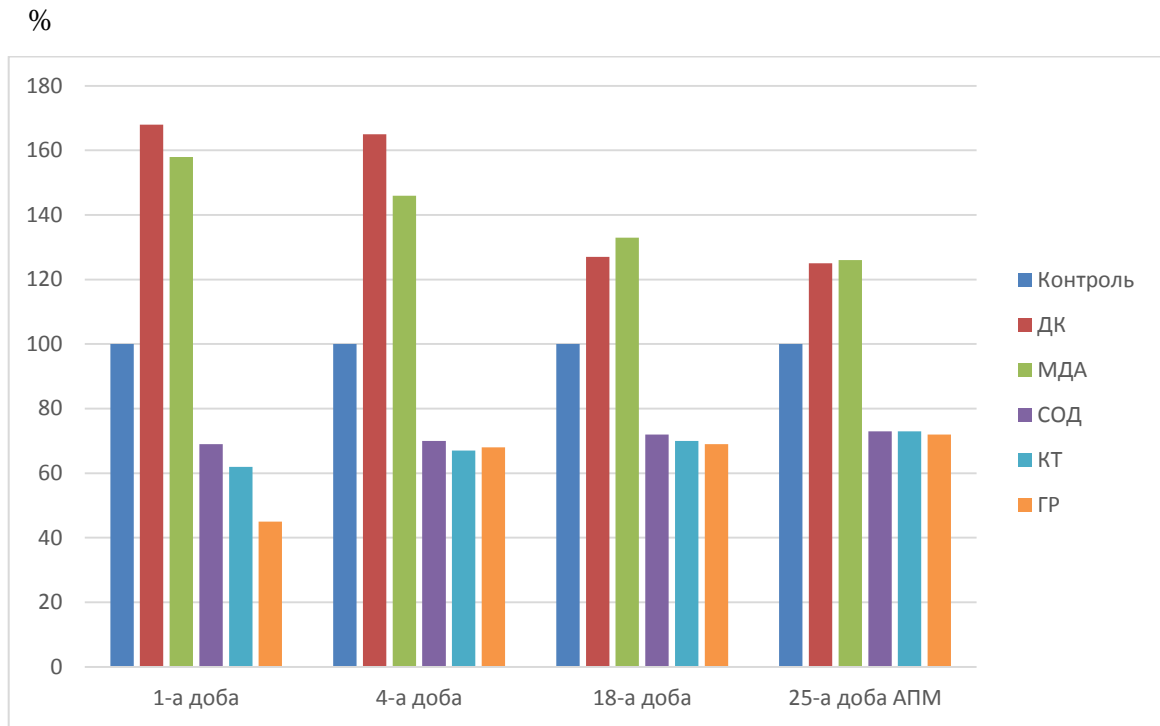


Рис. 6.2. Показники процесів ПОЛ і АОС в міокарді при АПМ (% від контролю).

### 6.3. Стан прооксидантної і АОС в міокарді в динаміці розвитку БА і АПМ.

Третій підрозділ дисертаційної роботи є одним з найголовніших, оскільки вперше з'ясовано особливості змін ПОЛ і АОС в міокарді не лише окремо при БА і АПМ, але і при їх поєднанні в динаміці (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) формування до застосування препарату корвітину.

Власне, поєднана патологія (БА і АПМ) є квінтесенцією цієї наукової роботи, біохімічні зміни, які вивчалися під час дослідження патогенетичних особливостей ПОЛ і АОС в умовах зазначених модельних процесах, мають важливе значення для поглибленого розуміння механізмів розвитку цих моделей хвороб.

Було встановлено поступове підвищення як первинного – вмісту ДК в міокарді, що при БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) становило відповідно 38,2 %, 52,6 %, 79,0 % і 102,6 % ( $P < 0,05$ ), так і кінцевого продукту ПОЛ – МДА відповідно на 33,6 %, 60,3 %, 67,8 % і 100,7 % ( $P < 0,05$ ) проти контрольної групи



тварин, що свідчило про інтенсивну активізацію процесів ліпопероксидації, яка послідовно зростала і досягнула свого максимального значення на 25-у добу експерименту (табл. 6.11; 6.12; рис. 6.3).

Таблиця 6.11 – Вміст ДК в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	7,6±0,3
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	10,5±0,5 P<0,05
	4-а доба	9	11,6±0,5 P<0,05
	18-а доба	9	13,6±0,6 P<0,05
	25-а доба	9	15,4±0,7 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Зазначені порушення оксидантної системи суттєво вплинули на показники активності ферментів АОС в міокарді в умовах поєднаної патології.

Це проявлялося в процесі маніфестації БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) у вигляді підвищення активності СОД на 27,5 % і 15,8 % (P<0,05) на 1-у і 4-у доби експерименту, а далі відбувалося суттєве зниження цього ензиму відповідно на 42,0 % і 51,1 % (P<0,05) відносно першої групи тварин (табл. 6.13; рис. 6.3).

Вивчення інших двох ферментів (КТ і ГР) показало аналогічний вектор їхніх змін, а саме: зростання активності зазначених ензимів на 1-у і 4-у доби БА і АПМ відповідно на 22,3 %, 24,8 % (P<0,05) і 133,3 % і 155,6 % (P<0,05), а пізніше, на 18-у і 25-у доби експерименту, було встановлено зниження активності КТ на 23,0 % і 48,1 % (P<0,05) та ГР відповідно на 66,7 % і 87,8 % (P<0,05) проти інтактної групи тварин (табл. 6.14; 6.15; рис. 6.3).

Таблиця 6.12 – Вміст МДА в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	МДА в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	14,6±0,9
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	19,5±1,2 P<0,05
	4-а доба	9	23,4±1,3 P<0,05
	18-а доба	9	24,5±1,4 P<0,05
	25-а доба	9	29,3±1,6 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 6.13 – Активність СОД в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	86,7±3,6
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	110,5±4,1 P<0,05
	4-а доба	9	100,4±4,0 P<0,05
	18-а доба	9	50,3±2,8 P<0,05
	25-а доба	9	42,4±2,1 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 6.14 – Активність КТ в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	КТ в м.о./ (г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	39,5±1,8
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	48,3±2,0 P<0,05
	4-а доба	9	49,3±2,1 P<0,05
	18-а доба	9	30,4±1,6 P<0,05
	25-а доба	9	20,5±1,2 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Таблиця 6.15 – Активність ГР в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ГР в нмоль NADN <sup>+</sup> в мг білка
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,9±0,01
Морські свинки з БА і АПМ	1-а доба	9	2,1±0,01 P<0,05
	4-а доба	9	2,3±0,02 P<0,05
	18-а доба	9	0,3±0,001 P<0,05
	25-а доба	9	0,11±0,001 P<0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.			

Одержані результати біохімічних досліджень дозволяють констатувати пригнічення захисних механізмів організму, які не змогли повноцінно утилізувати надмірну кількість утворених токсичних продуктів ПОЛ при БА і АПМ. Власне

це є яскравим проявом негативного токсичного впливу на організм тварини в цілому і на прогресування двох досліджуваних захворювань зокрема.

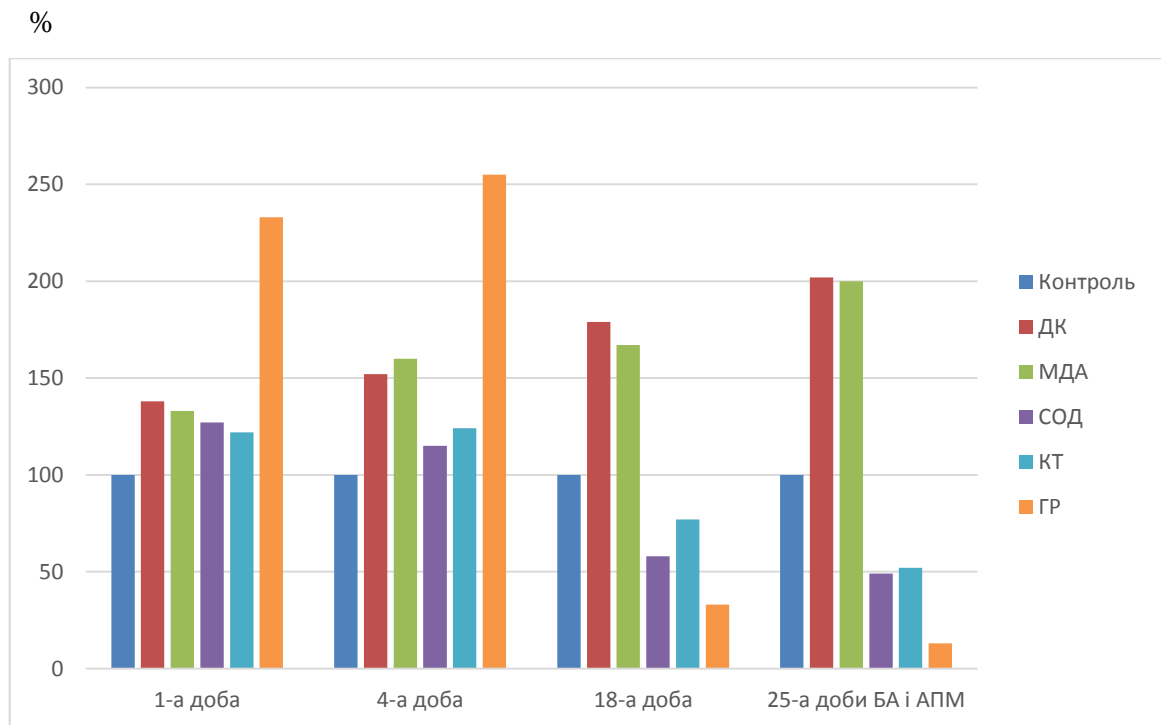


Рис. 6.3. Порухення показників ПОЛ і АОС в міокарді при поєднаній патології – БА і АПМ (% від контролю)

#### 6.4. Дія препарату корвітину на показники ПОЛ і АОС в міокарді при БА і АПМ.

БА і АПМ проявлялися розвитком оксидантного стресу, який був виявлений у пізній період (18-а і 25-а доби) їхнього формування. Це стало науковим підґрунтям для призначення корвітину як засобу патогенетичної терапії, що відновлює антиоксидантний захист при БА і АПМ.

Було показано, що застосування корвітину призводило до зниження концентрації ДК і МДА відповідно на 39,0 % і 33,8 % ( $P < 0,05$ ) та підвищення активності СОД, КТ і ГР в міокарді відповідно на 63,2 %, 62,9 % і 81,8 % ( $P < 0,05$ ) при БА і АПМ (на 25-у добу) в порівнянні з групою тварин з цими патологічними процесами до лікування (табл. 6.16; 6.17; 6.18; 6.19; 6.20; рис. 4.4), що вказувало

на його антиоксидантний вплив на порушені показники прооксидантної і антиоксидантної системи.

Таблиця 6.16 – Вплив корвітину на вміст ДК в міокарді при БА та АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	7,6±0,3
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	15,4±0,7 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	9,4±0,4 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі. P <sub>1</sub> – достовірність різниці показників при БА і АПМ (до та після лікування) на 25-у добу експерименту.			

Таблиця 6.17 – Вплив корвітину вміст МДА в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	МДА в нмоль/(г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	14,6±0,9
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	29,3±1,6 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	19,4±1,4 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05
Примітка: P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі. P <sub>1</sub> – достовірність різниці показників при БА і АПМ (до та після лікування) на 25-у добу експерименту.			

Таблиця 6.18 – Вплив корвітину на активність СОД в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./( $\mu$ г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	86,7 $\pm$ 3,6
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	42,4 $\pm$ 2,1 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	69,2 $\pm$ 2,9 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05

Примітка:  
P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.  
P<sub>1</sub> – достовірність різниці показників при БА і АПМ (до та після лікування) на 25-у добу експерименту.

Таблиця 6.19 – Вплив корвітину на активність КТ в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	КТ в м.о./( $\mu$ г)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	39,5 $\pm$ 1,8
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	20,5 $\pm$ 1,2 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	33,4 $\pm$ 1,6 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05

Примітка:  
P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.  
P<sub>1</sub> – достовірність різниці показників при БА і АПМ (до та після лікування) на 25-у добу експерименту.

Таким чином, проведені нами комплексні біохімічні дослідження вмісту ДК і МДА та активності СОД, КТ і ГР в міокарді в динаміці розвитку поєданої патології (БА і АПМ) показали наявність оксидантного стресу на 18-у і 25-у доби експерименту до терапії. Використання з лікувальною метою корвітину зумовлювало антиоксидантну дію, яка супроводжувалася зниженням маркерів

оксидантної системи (ДК і МДА) та зростанням показників АОС (СОД, КТ і ГР) в міокарді на 25-у добу розитку БА і АПМ.

Таблиця 6.20 – Вплив корвітину на активність ГР в міокарді при БА і АПМ.

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ГР в нмоль NADN <sup>+</sup> в мг білка
Інтактні морські свинки	Контроль	10	0,9±0,01 P<0,05
Тварини з БА і АПМ до лікування	25-а доба	9	0,11±0,001 P<0,05
Морські свинки з БА і АПМ після лікування	25-а доба	10	0,2±0,01 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05

Примітка:  
 P – достовірність різниці показників при порівнянні БА і АПМ з результатами у контрольній групі.  
 P<sub>1</sub> – достовірність різниці показників при БА і АПМ (до та після лікування) на 25-у добу експерименту.

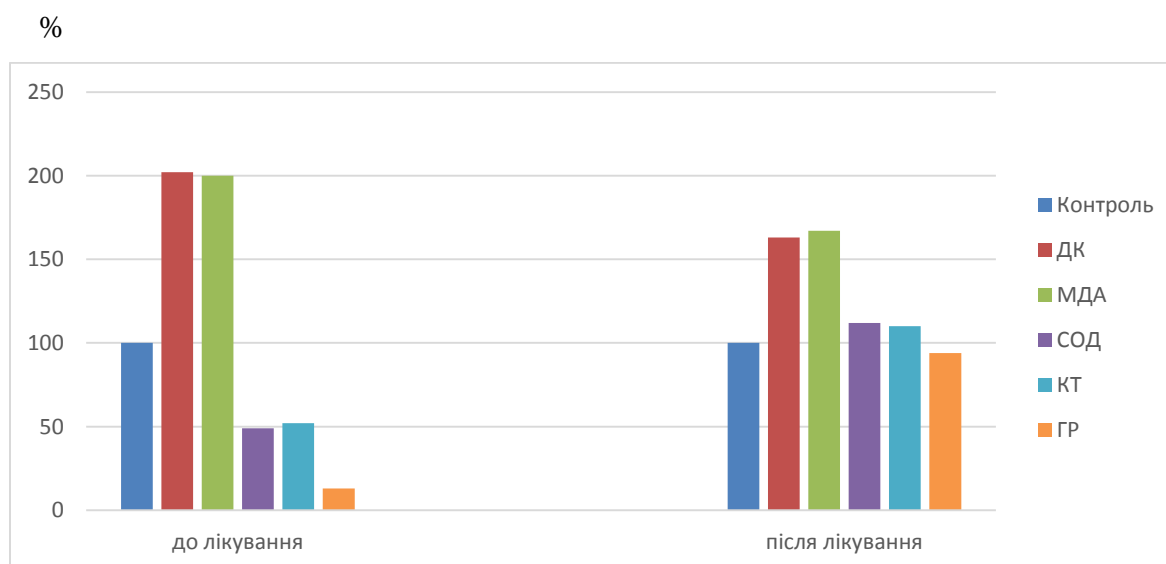


Рис. 6.4. Вплив препарату корвітину на маркери ПОЛ і АОС в міокарді при БА і АПМ (% порівняння на 25-у добу БА і АПМ до та після лікування).

Отже, вивчення процесів ПОЛ і АОС дало змогу констатувати розвиток оксидантного стресу, який є одним з провідних механізмів АПМ і БА та

обґрунтувати застосування препарату корвітину з антиоксидантною і мембраностабілізуючою дією.

На основі отриманих нами результатів дослідження у шостому розділі дисертації були сформульовані наступні проміжні висновки:

1. БА зумовлювала розвиток оксидантного стресу в найпізніший термін (25-а доба) експерименту.

2. АПМ спричиняло формування оксидантного стресу уже на початкових етапах (1-а і 4-а) його розвитку, який продовжувався і надалі (18-а і 25-а доби).

3. Поєднана патологія (БА і АПМ) супроводжувалася розвитком оксидантного стресу у пізні періоди її формування (18-а і 25-а доби). Це проявлялося підвищенням рівня ДК і МДА та пригніченням активності СОД, КТ і ГР в міокарді до лікування.

4. Застосування корвітину при БА і АПМ призводило до зниження показників оксидантної (ДК і МДА) та підвищення активності СОД, КТ і ГР в міокарді, що вказувало на його антиоксидантну дію.

Одержані результати досліджень у даному розділі дисертації відображені у двох публікаціях [91, 92].



## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серцево-судинна патологія (ССП) займає і надалі перше місце за розповсюдженістю та причинами смерті серед усіх захворювань не лише в Україні але й у світі, при цьому зберігається тенденція до зростання. Це пов'язано з тим, що важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань відіграють стреси, гіподинамія, куріння, вживання алкоголю, ожиріння, гіпертонічна хвороба і цукровий діабет, спадковість. Серед ССП найчастіше спостерігається ішемічна хвороба серця (ІХС), досить часто – інфаркт міокарда, які здебільшого супроводжуються розвитком різних ускладнень (серцева недостатність, аритмії, тощо) [28, 30, 31, 64, 70, 160, 173, 179].

Не менш поширеною патологією серед алергічних захворювань є бронхіальна астма. Причинами БА є алергени як інфекційного, так і неінфекційного характеру. Ця недуга досить часто викликає ускладнення у вигляді дихальної недостатності, емфіземи легень, пневмосклерозу, легеневого серця [71, 96, 102, 120, 156, 171, 174].

Тому як серцево-судинні, так і алергічні захворювання на сьогодні є одними з найрозповсюдженіших і складають велику питому вагу, викликають різні ускладнення, зумовлюють періоди непрацездатності та інвалідності, мають не лише медичне, але й соціально-економічне значення.

Нині коморбідна патологія у практичній роботі лікаря-кардіолога, пульмонолога, алерголога, сімейного лікаря спостерігається щоденно і дана тенденція прогресує [29, 45]. У даний час не до кінця вивченими є питання, що стосуються патогенезу, діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та БА окремо, а тим більше за умов їх поєданого перебігу. Зокрема, не повністю з'ясовані механізми їхнього розвитку. Важливе значення для виникнення ССП і БА відіграють процеси ліпопероксидації і антиоксидантного захисту, порушення імунні та цитокіногенезу. Тому тема дисертаційної роботи, яка присвячена патофізіологічним особливостям перебігу експериментальної БА в умовах АПМ

та їх корекція корвітином, є актуальною, гострою і потребує проведення подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень.

Тому метою нашої роботи було з'ясувати патофізіологічні особливості розвитку БА і АПМ та встановити антиоксидантний та імунокоригуючий вплив препарату корвітину.

За цих умов для реалізації мети і завдань досліджень були здійснені імунологічні, імуноферментні та біохімічні досліди на 128 морських свинках (самцях) масою тіла 180-220 г., які утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Усі морські свинки були розподілені на п'ять груп:

- перша – інтактні тварини – контроль (10 морських свинок);
- друга (дослідна) група – містила 4 підгрупи (по 9 морських свинок у кожній) – тварини з БА відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування);
- третя (дослідна) група – складалася з 4 підгруп (по 9 морських свинок у кожній) – тварин з АПМ відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування);
- четверта група – включала 4 підгрупи (по 9 морських свинок у кожній) – тварини з БА і АПМ відповідно на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту (до лікування);
- п'ята група – (10 морських свинок) – тварини на 25-у добу БА і АПМ, яким вводили внутрішньоочеревинно корвітину дозі 40 мг/кг впродовж 10 днів (з 16-ої по 25-у доби).

Усі експерименти були проведені у відповідності до принципів біоетики з положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України

з біоетики (2001). Це підтверджено заключенням членів комісії з біоетики ЛНМУ ім. Данила Галицького (протокол № 9 від 31 X 2017 р.).

Були обрані 1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби для експерименту як за умов розвитку БА і АПМ окремо, так і при їх поєднанні, до та після терапії корвітином. Інтактних тварин декапітували під ефірним наркозом, а також морських свинок на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби розвитку БА і АПМ до та після застосування препарату корвітину і забирали міокард, легені та кров для проведення імунологічних, імуноферментних і біохімічних досліджень.

Фіксовані доби (1-а, 4-а, 18-а і 25-а) брали до уваги у тварин під час проведення експериментальних, біохімічних та імунологічних досліджень не випадково, а через те, що ці періоди відповідають стадіям моделювання БА і розвитку АПМ. Зокрема, на 1-у і 4-у доби АПМ відзначається тенденція до зростання кількості некротизованих кардіоміоцитів, збільшується парез судин, наростає інтенсивність дифузної клітинної інфільтрації стромы. Через 2-3 тижні АПМ виявляють багатоклітинний інфільтрат, з'являються тонкі короткі пучки колагенових волокон [70].

Умовно виділяли два періоди – ранній, який включав 1-у і 4-у доби та пізній – 18-у та 25-у доби експерименту з метою раціональної інтерпретації одержаних даних та кращого подання інформаційного матеріалу.

Препарат корвітин вводили з 16-ої по 25-у доби експерименту внутрішньоочеревинно, оскільки в цей період коморбідної патології були виявлені найбільш суттєві порушення показників імунних і метаболічних процесів при БА і АПМ.

Першим етапом наших досліджень було з'ясувати особливості змін процесів цитокіногенезу в крові у динаміці формування БА і АПМ окремо та в їх поєднанні до та після застосування корвітину.

Відомо з літературних джерел, що цитокіни є не лише найбільш універсальною системою координації запальних, імунних, аутоімунних реакцій, процесів проліферації, диференціювання, міграції та апоптозу, але і ключовими факторами, що індукуючи відповідь організму на патогенний чинник, можуть

стимулювати або інгібувати вказані процеси, діючи як синергісти та антагоністи. У рамках імунної відповіді організму саме цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом. Проте, дисонанс співвідношення про- і протизапальних пулів в умовах хвороби може викликати каскад ланцюгових реакцій, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокінопосередкованого ушкодження тканинних структур органів. Власне тому оцінка цитокінового профілю є тим показником, що не тільки визначає імунний потенціал організму, але і є одним із провідних критеріїв в патогенезі різних захворювань [40, 78, 86, 112, 115, 123, 130, 143, 150, 190].

Тому нами вивчалися особливості порушень показників прозапальних (ФНП- $\alpha$  і IL-6) і протизапальних цитокінів (IL-10) у крові тварин в різні періоди формування експериментальної БА та АПМ до лікування корвітином.

Розпочато дослідження одного з важливих показників прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ) при БА.

Встановлено, що на 1-у добу розвитку БА не спостерігалось достовірних змін щодо ФНП- $\alpha$  відносно першої групи тварин. Даний показник знаходився на рівні контролю.

Далі, на 4-у добу БА, відбувалося підвищення даного маркера в крові відносно інтактної групи тварин. Пізніше, на 18-у добу БА, було виявлено подальше його зростання і найвищого рівня ФНП- $\alpha$  в крові досягнув у найпізніший термін нашого спостереження (25-а доба) проти контролю, що вказувало на поступове посилення запального процесу в бронхах, що збільшувалось і залежало від етапу формування цього модельного алергічного процесу.

Іншим маркером, за яким характеризували стан прозапальних цитокінів, був інтерлейкін-6 і визначали його в крові за аналогічною динамікою (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) розвитку БА. Було з'ясовано, що концентрація в крові IL-6 знаходилася на рівні контролю на початковому етапі (1-а доба) введення антигену.

Згодом, з 4-ої доби і надалі на 18-у і 25-у доби розвитку БА, відбувалося послідовне підвищення вмісту ІЛ-6 в крові у порівнянні з інтактною групою морських свинок.

Отже, як видно з одержаних цифрових результатів дослідження двох прозапальних цитокінів, було показано однаковий напрям змін з дещо більше вираженими показниками ФНП- $\alpha$  ніж ІЛ-6 в крові у порівнянні з контролем і особливо на 18-у і 25-у доби формування БА. Поступове зростання показників прозапальних цитокінів помітно вплинуло на окремі маркери протизапального інтерлейкіну-10 в крові при БА, за винятком 1-ї доби експерименту. Концентрація даного цитокіну знаходилася на рівні інтактної групи тварин, а надалі, зокрема на 4-у добу розвитку БА, набула протилежних зрушень. Вміст ІЛ-10 знижувався при БА проти контролю.

Модельований процес БА на 18-у і 25-у доби супроводжувався подальшим його зниженням відносно першої групи тварин.

Таким чином, посилення імунного запалення в пізні доби розвитку БА, яке було опосередковане прозапальними цитокінами, зумовлювало суттєвий спад вмісту ІЛ-10 в крові, що вказувало на розбалансування про- та протизапальних цитокінів.

Одержані нами результати досліджень свідчать про те, що ЕБА супроводжується зростанням вмісту прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6) на тлі пригнічення рівня ІЛ-10.

Зазначені цитокіни вивчали в крові при АПМ.

Було виявлено найбільше виражені зміни концентрації ФНП- $\alpha$  в крові, які зростали на початковому етапі (1-а доба) АПМ проти контролю. І надалі, на 4-у, 18-у і 25-у доби формування АПМ, збереглася така ж тенденція, вміст ФНП- $\alpha$  підвищувався відносно інтактної групи тварин.

Визначення концентрації ІЛ-6 в крові в динаміці формування АПМ показало його підвищення на усіх етапах (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) розвитку, в крові в порівнянні з першою групою тварин, що свідчило про посилення запального процесу і деструкції тканин.

Дослідження протизапального цитокіну – ІЛ-10 встановило протилежний вектор змін – зниження його в крові при АПМ на усіх етапах його формування в крові проти контролю, що вказувало на прогресування запально-метаболических змін в організмі тварин.

Отже, біохімічні дослідження показників цитокінового профілю в крові показали розвиток дисбалансу між прозапальними і протизапальними цитокінами при АПМ.

А саме: відбувалося зниження вмісту ІЛ-10 на тлі зростання рівня ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 в крові на усіх етапах розвитку АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) з домінуванням на 1-у добу експерименту. Це давало підстави стверджувати, що власне на 1-у добу АПМ відбувається некроз міокарда, що співпадає з відповідними на цей період гістологічними змінами серцевого м'язу в експерименті, як відомо з літератури [70].

У роботі досліджували прозапальні (ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6) і протизапальні цитокіни (ІЛ-10) в крові в динаміці (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) формування поєднаної патології – БА і АПМ до та після лікування.

Результати досліджень показали, що в умовах розвитку поєднаної патології (БА і АПМ) спостерігалися більш виразні порушення зазначених маркерів ніж при ізольованому їх перебігу в порівнянні з контролем. А саме: було виявлено поступове зростання рівня ФНП- $\alpha$  в крові відносно контрольної групи тварин.

Маніфестація БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) викликала послідовне зростання іншого цитокіну (ІЛ-6) в крові у порівнянні з інтактними морськими свинками, що свідчило про посилення імунного запалення та адреналінового пошкодження міокарда, яке переважало у пізні терміни (18-а і 25-а доби) їх формування.

Посилення запальної реакції за допомогою прозапальних цитокінів, спричинило суттєвий спад титру ІЛ-10 в крові, як основного контррегуляторного медіатора протизапального пулу цитокінів. Встановлено, що на 1-у і 4-у доби розвитку БА і АПМ відбувалося зниження вмісту ІЛ-10 в крові проти контролю.

Пізніше, на 18-у і 25-у доби формування цієї поєднаної патології, було констатовано факт інгібування даного цитокіну в крові відносно інтактною групи тварин.

Таким чином, одержані нами результати досліджень, дозволяють стверджувати, що поєднана патологія супроводжується розвитком дисонансу в динамічній активності досліджуваних нами цитокінів, зростали прозапальні на усіх етапах її формування на тлі депресії ІЛ-10 як одного з ключових протизапальних інтерлейкінів, що вказує на посилення імунно-алергічного запалення та прогресування БА і АПМ до лікування. У зв'язку з цим доцільно підкреслити, що між прозапальними і протизапальними цитокінами, як імунорегуляторними молекулами, існує динамічний баланс. Власне, порушення, яке ми встановили, ініціює каскад метаболічних реакцій та прогресування запальної відповіді. Це спричиняє деструкцію клітинних структур організму в цілому і бронхів та серця зокрема.

Отже, проведені нами дослідження цитокінів у крові показали зростання вмісту ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 на тлі зниження концентрації ІЛ-10 на усіх етапах розвитку поєднаної патології з перевагою на 25-у добу формування БА і АПМ. Це дало основу для обґрунтування патогенетичної терапії для тварин з коморбідною патологією.

Використання корвітину спричиняло позитивний коригуючий вплив на показники цитокінового профілю, який проявлявся зниженням вмісту ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 в крові на 25-у добу формування БА і АПМ проти показників групи тварин, які не піддавалися впливу цього лікарського середника.

Застосування препарату корвітину призводило до підвищення концентрації ІЛ-10 в крові при БА і АПМ (на 25-у добу експерименту) відносно групи морських свинок до лікування.

З цього виходить, що використання корвітину тваринам з БА і АПМ зумовлювало протизапальну, десенсибілізуючу дію на маркери прозапальних і протизапальних цитокінів у крові. Одержані нами результати досліджень дають підставу стверджувати про патогенетичну доцільність застосування препарату в

експерименті в умовах розвитку цих поєднаних модельних процесів і можуть служити перспективним напрямком у подальшому його вивченні в терапії серцево-судинної патології (ішемічної хвороби серця) і бронхіальної астми.

Наступним важливим завданням дисертаційної роботи було встановити особливості порушень та роль показників імунної системи в патогенезі формування БА і АПМ до та після застосування препарату корвітину.

Дослідження функціональної спроможності імунокомпетентних клітин, що є основою імунітету, надає можливість не лише діагностувати ранні стадії хвороби, але й своєчасного використання оптимальних схем лікування. Тому, з цією метою було проведено імунологічні дослідження (Т і В-лімфоцитів, ЦК) в крові у динаміці формування (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доба) БА до лікування.

Встановлено, що вміст Т-лімфоцитів у крові на 1-у і 4-у доби при БА не зазнавав достовірних змін відносно контролю. Пізніше, на 18-у і 25-у доби розвитку БА, відбувалося зниження концентрації Т-лімфоцитів у крові проти першої групи тварин, що вказувало на пригнічення клітинної ланки імунітету.

Надзвичайно важливим показником гуморального імунітету є визначення рівня В-лімфоцитів у крові. Нами встановлено, що на ранніх етапах (1-а і 4-а доби) розвиток БА не позначився на зміні вмісту В-лімфоцитів у крові. Цей показник був на рівні контрольної групи тварин. А далі, у пізні періоди (18-а і 25-а доби) формування цієї алергічної недуги, спостерігалось зростання концентрації В-лімфоцитів у крові проти інтактної групи морських свинок, що свідчило про стимуляцію гуморальної ланки імунітету при БА.

Відомо, що ЦК це теж один з важливих маркерів, за яким характеризується стан гуморального імунітету при БА. Ми не ставили собі за мету визначити великі, середні чи малі розміри імунних комплексів (співвідношення антигену до антитіл), а вивчали загальні ЦК в крові.

У роботі показано, що на 1-у і 4-у доби формування БА відбувалося зростання рівня ЦК у порівнянні з контролем.

А згодом, на 18-у і 25-у доби розвитку БА, спостерігалось подальше підвищення вмісту ЦК у крові проти першої групи тварин, що вказувало на



участь третього типу (імунокомплексного механізму) пошкодження клітин у формуванні БА.

Рівень Т-лімфоцитів у крові з перших днів іншої патології – АПМ (1-а, 4-а доби) знижувався проти контролю.

Пізніше, на 18-у і 25-у доби розвитку БА, відбувалося зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові відносно інтактної груп тварин. Одержані результати досліджень дають підставу констатувати, що АПМ найбільш суттєво впливає на рівень Т-лімфоцитів у крові особливо на 1-у і 4-у доби експерименту.

Ряд науковців стверджують, що дослідження В-лімфоцитів, клітин, які є ефекторами гуморального імунітету, попередниками антитілоутворюючих плазматичних клітин – основних продуцентів імуноглобулінів, є важливими для вивчення патогенезу різних внутрішніх захворювань [26, 33, 73, 113, 134, 142, 153].

Тому нами було вивчено вміст В-лімфоцитів у крові в динаміці (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) формування АПМ, яке супроводжувалось підвищенням рівня цього показника при порівнянні з першою групою тварин.

Одержані нами результати досліджень вказують на активізацію гуморальної ланки імунітету на усіх етапах розвитку АПМ з перевагою на 1-у добу експерименту.

Дослідження ЦК у крові на 1-у і 4-у, 18-у і 25-у доби АПМ показало підвищення їхнього рівня відносно першої групи тварин, що вказувало на стимуляцію гуморального імунітету, яка домінувала на 1-у добу експерименту.

Таким чином, вивчення показників імунної системи в динаміці розвитку АПМ показало зниження вмісту Т-лімфоцитів та зростання рівня В-лімфоцитів і ЦК у крові, що вказувало на пригнічення клітинного та стимуляцію гуморального імунітету, які виявляли впродовж усього періоду АПМ з перевагою на 1-у добу експерименту.

Одним з важливих завдань дослідження було виявити особливості порушень показників імунітету в крові за умов поєднаної патології (БА і АПМ) до лікування.

Було встановлено поступове зниження рівня Т-лімфоцитів у крові відповідно на 4-у, 18-у і 25-у доби БА і АПМ проти контролю. Зазначений показник не змінювався на 1-у добу експерименту відносно першої групи тварин.

Дослідження іншого маркера імунної системи – В-лімфоцитів у крові при БА і АПМ показало поступове їхнє зростання в крові в порівнянні з інтактною групою морських свинок, що вказує на порушення гуморального імунітету, що очевидно пов'язано з посиленням функції В-лімфоцитів, що відповідають за гуморальну адаптивну імунну відповідь, яка спрямована здебільшого на видалення позаклітинних інфекційних агентів.

Вивчення ЦІК у крові в умовах розвитку БА і АПМ має важливе значення для глибшого розуміння механізмів їхнього формування. Оскільки відомо, що при імунних запальних процесах утворення ЦІК відбувається більш активно. А саме: виробляється велика кількість фракцій середньомолекулярних ЦІК, які володіють найбільш токсичними властивостями і спричиняють розвиток хвороби.

Встановлено, що в динаміці формування двох патологічних процесів БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби), спостерігалось поступове зростання ЦІК у крові проти контролю.

БА і АПМ спричиняє суттєві порушення імунного гомеостазу, що проявлялося пригніченням клітинного та стимуляцією гуморального імунітету з перевагою на 25-у добу експерименту проти контролю до лікування.

Застосування корвітину призводило до підвищення вмісту Т-лімфоцитів та зниження рівня В-лімфоцитів і ЦІК в крові відносно групи тварин з БА і АПМ, які не піддавалися впливу цього лікарського середника.

Таким чином, застосування корвітину зумовлювало терапевтичний ефект, який проявлявся підвищенням вмісту Т-лімфоцитів та зниженням рівня В-лімфоцитів і ЦІК у крові на 25-у добу розвитку БА і АПМ, що свідчило про його імунокоригуючу дію на порушені показники імунної системи.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчити один з молекулярних механізмів пошкодження клітин, що охоплює процеси ПОЛ і АОС в легенях при БА і АПМ до та після корекції корвітином.

Відомо з літератури, що системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ) є одними з найбільш інформативних ланок гомеостазу, оскільки їхній дисбаланс лежить в основі порушень метаболізму і значною мірою є індикатором змін стану клітинних мембран, як цілого організму так і його місцевого (локального) прояву [34, 35, 36, 47, 49, 51, 85, 98, 103, 109, 110, 138, 144, 184, 193].

Отже, стан ПОЛ відображає універсальну відповідь клітин на ендогенні чи екзогенні стресові чинники, в основі якої лежить контакт активних форм кисню (АФК) з легкоокиснюваними сполуками, ненасиченими жирними кислотами, фосфоліпідами клітинних мембран та ліпопротеїдами. Саме тому активація продуктів ПОЛ, нагромаджуючись в крові, здатна негативно впливати на інтенсивність перебігу важливих біологічних процесів – транспорт електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, проліферацію клітин, синтез окремих гормонів, фагоцитоз та апоптоз, що призводить до розвитку внутрішньоклітинних дисфункцій та викликає в організмі ряд патологій.

Бронхіальна астма проявляється на усіх етапах свого формування (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) поступовим збільшенням вмісту ДК в легенях проти контролю. Аналогічний вектор зрушень спостерігався з рівнем МДА в легенях, який зростав в динаміці розвитку БА (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) в порівнянні з першою групою тварин, що вказувало на посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, яке було найбільше виражене у пізні терміни формування цієї експериментальної моделі хвороби.

Інтенсифікація процесів ліпопероксидації викликала неоднонаправлені порушення активності АОС. Зокрема, на 1-у добу БА не було виявлено достовірних змін щодо активності СОД в легенях проти контролю. Далі, на 4-у добу БА, відбувалося підвищення активності СОД в легенях, а пізніше – на 18-у і 25-у доби цієї алергічної патології спостерігалися діаметрально протилежні порушення цього ензиму, який знижувався відносно інтактної групи тварин.

Подібні зміни спостерігалися з активністю КТ при БА, на 1-у добу цей фермент при БА знаходився на рівні контролю, зростав на 4-у добу експерименту і знижувався в легенях відповідно на 18-у і 25-у доби цього алергічного процесу.

Велике значення для оцінки стану АОС, крім визначення СОД і КТ, має визначення активності ГР. Так, в ранній період (1-а і 4-а доби) розвитку БА спостерігалось зростання активності ГР, а згодом, на 18-у і 25-у доби, відбувалося зниження активності цього ензиму проти перої групи тварин.

Таким чином, проведений комплекс біохімічних досліджень показав поступове зростання ДК і МДА та спочатку компенсаторне підвищення активності СОД, КТ, ГР в легенях з наступним виснаженням АОС, що свідчило про розвиток оксидантного стресу при БА, що посилював алергічний процес в бронхах.

Нами було вивчено стан процесів ПОЛ і АОС в легенях при АПМ. Було показано підвищення вмісту ДК в легенях на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби АПМ відповідно контролю. Як видно з одержаних результатів дослідження, зазначений показник найбільше зростав на 1-у і 4-у добу АПМ. Визначення іншого показника, за яким проводили характеристику стану прооксидантної системи був МДА. Зазначений маркер зростав на 1-у і 4-у доби розвитку АПМ, а пізніше, на 18-у і 25-у доби, відбувалося підвищення концентрації МДА, але дещо меншого рівня, проти інтактної групи тварин.

Підсумовуючи одержані результати, можна стверджувати, що ранні етапи (1-а і 4-а доби) АПМ супроводжувалися найбільш суттєвим нагромадженням як початкових так і кінцевих продуктів оксидантної системи, що також мали місце на 18-у і 25-у доби, проте у відносно меншому ступені накопичення.

Надмірне утворення метаболітів ПОЛ зумовлювало помітні порушення АОС, а саме: спостерігалось незначне зниження активності СОД на 1-у і 4-у доби формування АПМ, а згодом цей фермент продовжував знижуватися на 18-у і 25-у доби АПМ проти контролю.

Активність іншого ферменту – КТ в легенях на 1-у і 4-у доби АПМ знижувалася, надалі, на 18-у і 25-у доби цієї моделі хвороби, відбувалося подальше зниження цього ензиму відносно першої групи тварин.

Маніфестація АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) викликала зниження активності ГР в легенях в порівнянні з першою групою тварин.

Отже, АПМ зумовлювало на усіх етапах свого розвитку інтенсивне нагромадження продуктів ПОЛ на тлі зниження активності збоку АОС. Власне такі порушення підсилювали розвиток АПМ завдяки наявності оксидантного стресу, що розвивався в усі періоди формування цієї експериментальної моделі хвороби.

Одним з важливих завдань цього підрозділу дисертації було виявлення особливостей порушень процесів ліпопероксидації і АОС в легенях в умовах поєднаної патології (БА і АПМ) на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби їхнього розвитку.

Зокрема, було встановлено поступове зростання вмісту ДК в легенях на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби формування БА і АПМ проти першої групи тварин. Подібні зміни виявляли під час дослідження іншого показника ПОЛ – МДА в легенях, а саме: підвищення концентрації на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби розвитку цих поєднаних патологічних процесів проти контролю.

Водночас, в ранній період формування БА і АПМ (1-а і 4-а доби) відбувалося компенсаторне зростання активності СОД в легенях, а згодом її суттєве зниження відносно контролю.

Маніфестація БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) зумовлювала раннє підвищення активності КТ в легенях, а потім падіння цього ферменту відносно першої групи тварин.

Більш суттєві порушення ми виявили при БА і АПМ щодо активності ГР в легенях, проте з аналогічним вектором змін, як і під час досліджень інших ферментів СОД і КТ.

Було констатовано зростання активності ГР в легенях на 1-у і 4-у доби експерименту, а пізніше (18-а і 25-а доби розвитку БА і АПМ) виявлено зниження його проти першої групи тварин.

У цьому контексті доцільно підкреслити, що використання кверцетину призводить до поліпшення показників імунітету: підвищується кількість Т-лімфоцитів, число циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4), нормалізується їхній популяційний і молекулярний склад, підвищується фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів, знижується рівень ЦІК [68].

Таким чином, проведені дослідження дозволяють стверджувати про розвиток оксидантного стресу, який проявлявся на 18-у і 25-у добу експерименту, а саме: інтенсивне наростання процесів ліпопероксидації на тлі виснаження активності ферментів АОС. Це спричинило посилення БА і АПМ до лікування.

Нами встановлено, що застосування корвітину зумовлювало зниження вмісту ДК і МДА в легенях та підвищення активності СОД, КТ і ГР проти групи тварин з БА і АПМ на 25-у добу експерименту до лікування, що свідчило про його антиоксидантний вплив на порушені метаболічні процеси.

Таким чином, проведені нами дослідження показників оксидантної (ДК, МДА) і антиоксидантної системи (СОД, КТ, ГР) показало підвищення процесів ПОЛ і спочатку компенсаторне зростання активності ферментів системи АОЗ з поступовим їх зниженням.

Це вказувало на порушення балансу між ПОЛ і АОС з формуванням у пізній період (18-а і 25-а доби) БА і АПМ оксидантного стресу. Застосування корвітину виявило антиоксидантну дію на порушені процеси метаболізму при поєднаній патології – БА і АПМ.

Цілий ряд літературних джерел зазначають, що функціонування системи ПОЛ-АОЗ є однією з базових складових, які визначають фізіологічний гомеостаз живого організму, тому доцільність вивчення особливостей їхніх змін не підлягає сумніву, оскільки надлишкова активація вільнорадикальних реакцій вважається універсальним механізмом ураження клітин при різних захворюваннях [34, 35, 36, 47, 49, 51, 85, 98, 103, 109, 144, 184, 193].

Тому, останнім етапом нашого дослідження було з'ясувати стан прооксидантної системи і АОС в міокарді при БА і АПМ до та після корекції корвітином.

Бронхіальна астма на початкових етапах свого розвитку, що охоплює 1-у і 4-у доби експерименту викликає порушення процесів ПОЛ, що супроводжується зростанням вмісту ДК в міокарді проти контролю.

У більш пізні періоди (18-а і 25-а доби) формування БА зумовлювала подальше зростання процесів ліпопероксидації, підвищення рівня ДК відносно інтактної групи тварин що вказувало на стимуляцію вільнорадикальних реакцій.

Визначення іншого показника оксидантної системи – МДА в міокарді показало послідовне його підвищення на усіх етапах розвитку БА (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) в порівнянні з першою групою морських свинок, що свідчило про надмірне утворення продуктів вільнорадикального окиснення, яке було найбільше виражене на 25-у добу експерименту. Посилення процесів ПОЛ спричинило неоднонаправлені порушення активності ферментів АОС, а саме: відбувалося на 1-у добу БА незначне підвищення активності СОД, а на 4-у добу експерименту цей фермент знаходився на рівні контролю. Пізніше, на 18-у і 25-у доби БА, спостерігалось підвищення, а згодом зниження активності СОД в міокарді проти інтактної групи тварин.

Одержані нами результати досліджень дозволяють констатувати постійне надмірне утворення метаболітів ПОЛ з одночасною компенсаторною реакцією з боку АОС в ранній період (1-а доба), а потім їх помітним зниженням.

Активність КТ в міокарді була підвищеною відповідно на 1-у і 4-у і 18-у доби БА, а далі – на 25-у добу цієї експериментальної моделі хвороби відбувалося її суттєве зниження проти першої групи тварин.

Неоднозначні дані ми одержали під час дослідження активності ГР в міокарді, яка зростала на 1-у і 4-у доби розвитку БА відбувалося, а далі, на 18-у і 25-у доби експерименту, спостерігалися докорінно інші порушення щодо активності ГР, яка помітно знижувалася в порівнянні з першою групою тварин.

Одним з важливих завдань наукової роботи було з'ясувати зміни і роль процесів прооксидантної системи і АОС в патогенезі розвитку АПМ до лікування корвітином. Було встановлено, що вміст ДК в міокарді на 1-у, 4-у, 18-у і 25-у доби експерименту зростав відносно контролю, що свідчило, що процеси

ліпопероксидації відбувалися активно впродовж усіх періодів експерименту з домінуванням їх на 1-у і 4-у доби АПМ. Аналогічний вектор порушень ми виявляли щодо рівня МДА при АПМ, який був стабільно високим в динаміці формування (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) цієї експериментальної моделі хвороби відносно контролю.

Одержані нами результати досліджень вказували на посилення вільнорадикальних процесів, які особливо переважали на 1-у і 4-у доби АПМ.

Разом з тим процеси ПОЛ також були активними і в інші періоди (18-а і 25-а доби) розвитку АПМ.

Отже, активація процесів ПОЛ помітно впливала на активність ферментів АОС в міокарді при АПМ. Зокрема, активність СОД в міокарді знижувалася в динаміці формування АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) в порівнянні з першою групою тварин, що давало підставу стверджувати про виснаження АОС. Подібний напрям зрушень було виявлено щодо активності КТ в міокарді, яка суттєво була зниженою проти інтактної групи тварин в процесі формування АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби), що свідчило про депресію даного ензиму.

Найбільш показовим серед досліджуваних ферментів була ГР, яка знижувалася, особливо на 1-у і 4-у доби АПМ, на 18-у і 25-у доби експерименту також відбувалося її падіння в порівнянні з першою групою тварин.

Отже, активізація вільнорадикальних реакцій з ранніх періодів розвитку АПМ (1-а, 4-а доби) призводила до пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту, що вказувало на порушення балансу між процесами перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантними системами.

Підсумовуючи одержані нами результати досліджень, можна констатувати, що АПМ супроводжується розвитком оксидантного стресу, який проявлявся зростанням процесів ПОЛ на тлі виснаження АОС, які переважали на початкових етапах (1-а і 4-а доби) цієї експериментальної моделі хвороби.

Квінтесенцією цієї наукової роботи була поєднана патологія (БА і АПМ), при якій вивчалися патогенетичні особливості ПОЛ і АОС, оскільки вони мають



важливе значення для поглибленого розуміння механізмів розвитку цих моделей хвороб.

Було встановлено поступове підвищення як первинного – вмісту ДК в міокарді при БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) та кінцевого продукту ПОЛ – МДА проти контрольної групи тварин, що свідчило про інтенсивну активізацію процесів ліпопероксидації, яка послідовно зростала і досягнула свого максимального значення на 25-у добу експерименту.

Зазначені порушення оксидантної системи суттєво вплинули на показники активності ферментів АОС в міокарді в умовах поєднаної патології.

Це проявлялося в процесі маніфестації БА і АПМ (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) у вигляді підвищення активності СОД на 1-у і 4-у доби експерименту, а далі відбувалося суттєве зниження цього ензиму відносно першої групи тварин.

Вивчення інших двох ферментів (КТ і ГР) показало аналогічний вектор їх змін, а саме: зростання активності зазначених ензимів на 1-у і 4-у доби БА і АПМ, а пізніше на 18-у і 25-у доби експерименту було встановлено зниження активності КТ та ГР проти інтактної групи тварин.

Одержані результати біохімічних досліджень дозволяють констатувати пригнічення захисних механізмів організму, які не змогли повноцінно утилізувати надмірну кількість утворених токсичних продуктів ПОЛ при БА і АПМ. Власне це є яскравим проявом негативного токсичного впливу на організм тварини в цілому і на прогресування двох досліджуваних захворювань.

БА і АПМ проявлялася розвитком оксидантного стресу, який був виявлений у пізній період (18-а і 25-а доби) їх формування. Це стало науковим підґрунтям для призначення корвітину, як засобу патогенетичної терапії, що відновлює антиоксидантний захист при БА і АПМ.

Було показано, що застосування корвітину призводило до зниження концентрації ДК і МДА та підвищення активності СОД, КТ і ГР в міокарді при БА і АПМ (на 25-у добу) в порівнянні з групою тварин з цими патологічними процесами до лікування, що вказувало на його антиоксидантний вплив на порушені показники прооксидантної і антиоксидантної системи.

Отже, здійснені нами біохімічні дослідження вмісту ДК і МДА та активності СОД, КТ і ГР в міокарді в динаміці розвитку поєднаної патології (БА і АПМ) показали наявність оксидантного стресу на 18-у і 25-у доби експерименту до терапії. Використання з лікувальною метою корвітину зумовлювало антиоксидантну дію, яка супроводжувалася зниженням маркерів оксидантної системи (ДК і МДА) та зростанням показників АОС (СОД, КТ і ГР) в міокарді на 25-у добу розвитку БА і АПМ проти групи тварин з даними моделями хвороб до лікування.

Цілий ряд авторів вказують на те, що флавоноїди мають виражену антиоксидантну дію – фенольна структура флавоноїдів дає можливість молекулам цих речовин взаємодіяти з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність ПОЛ, призводити до гальмування утворення основного негативного фактора – малонового діальдегіду [8, 12, 53, 61, 63].

Таким чином, проведені нами комплексні біохімічні та імунологічні дослідження, що стосувалися показників оксидантної і антиоксидантної, імунної систем та цитокінів у крові, тканинах легень і міокарда дозволяли охарактеризувати ступінь активності запальних і алергічних процесів у легенях і міокарді, встановити важливу роль в патогенезі розвитку БА і АПМ оксидантного стресу, імунних процесів, цитокіногенезу і довести антиоксидантний та імуномодулюючий вплив препарату корвітину. Це дало змогу розширити та поглибити уявлення про патогенез, удосконалити діагностику та лікування поєднаної патології (БА і АПМ). Виражений антиоксидантний та імуномодулюючий вплив корвітину на порушені метаболічні та імунні процеси дозволяє констатувати його перспективність і доцільність подальшого вивчення за умов поєднаної патології (БА і АПМ).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у вивченні патогенетичних особливостей розвитку бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда на основі порушень показників цитокиногенезу, клітинного і гуморального імунітету, процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові, міокарді та легенях тварин. Експериментально обґрунтовано можливість їх корекції за допомогою препарату корвітину.

1. Бронхіальна астма та адреналінове пошкодження міокарда (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) супроводжуються порушеннями цитокиногенезу, яке проявляється поступовим зростанням прозапальних цитокінів – вмісту фактора некрозу пухлин-альфа відповідно на 51,2 % ( $P < 0,05$ ), 61,5 % ( $P < 0,05$ ), 66,6 % і 74,3 % ( $P < 0,05$ ) та інтерлейкіну-6 на 28,3 % ( $P < 0,05$ ), 35,0 % ( $P < 0,05$ ), 45,0 % ( $P < 0,05$ ), 65,0 % ( $P < 0,05$ ) на тлі зниження рівня протизапального інтерлейкіну-10 на 23,0% ( $P < 0,05$ ), 26,3 % ( $P < 0,05$ ), 43,9 % ( $P < 0,05$ ) і 47,2 % ( $P < 0,05$ ) в крові відносно контролю, що вказувало на їх важливу роль в патогенезі формування цих експериментальних моделей хвороб.

2. На усіх етапах розвитку поєднаної патології – бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) відбувається пригнічення клітинного та стимуляція гуморального імунітету, особливо на 18-у і 25-у доби експерименту (знижується вміст Т-лімфоцитів відповідно на 32,0 % ( $P < 0,05$ ) і 41,2 % ( $P < 0,05$ ) і зростає рівень В-лімфоцитів на 58,4 % ( $P < 0,05$ ); 77,9 % ( $P < 0,05$ ) та циркулюючих імунних комплексів у крові на 46,7 % ( $P < 0,05$ ) і 54,0 % ( $P < 0,05$ ) проти інтактною групи тварин), що свідчило про їх активну участь в розвитку зазначених патологічних процесах.

3. Змодельована бронхіальна астма в умовах адреналінового пошкодження міокарда зумовлюють розвиток оксидантного стресу, який відіграє важливу роль в патогенезі їх формування, особливо на 18-у і 25-у доби експерименту – підвищується вміст дієнових кон'югатів відповідно на 71,3 % ( $P < 0,05$ ) і 78,7 %

( $P < 0,05$ ), малонового діальдегіду на 59,5 % ( $P < 0,05$ ) і 68,7 % ( $P < 0,05$ ) та зниження активності супероксиддисмутази на 29,2 % ( $P < 0,05$ ) і 40,3 % ( $P < 0,05$ ), каталази на 35,1 % ( $P < 0,05$ ) і 52,0 % ( $P < 0,05$ ), глутатіонредуктази на 61,1 % ( $P < 0,05$ ), 77,8 % ( $P < 0,05$ ) в легенях проти контролю.

4. Вплив алергічного процесу в бронхах та адреналінового пошкодження міокарда спричиняє поетапне зростання процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення показників антиоксидантного захисту, які домінували на 25-у добу експерименту – підвищується концентрація дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду відповідно на 102,6 % ( $P < 0,05$ ) і 100,7 % ( $P < 0,05$ ) та знижується активність супероксиддисмутази, каталази і глутатіонредуктази на 51,1 % ( $P < 0,05$ ), 48,1 % ( $P < 0,05$ ), 87,8 % ( $P < 0,05$ ) в міокарді в порівнянні з інтактною групою тварин, що свідчило про розвиток оксидантного стресу, який відіграє провідну роль в патогенезі формування даних моделей хвороб.

5. Використання корвітину призводило до антиоксидантного та імуномодулюючого впливу на порушені маркери метаболічних та імунних процесів (знижується вміст фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6, циркулюючих імунних комплексів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та зростає рівень Т-лімфоцитів, інтерлейкіну-10, активність супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази в крові, легенях і міокарді) за умов розвитку бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабич В. И. Модификация метода экспериментальной модели бронхиальной астмы у морских свинок. *Проблемы патологии в эксперименте и клинике*. Львов, 1979. Т. 3. С. 159.
2. Балаболкин И. И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2009. Т. 87, № 2. С. 6-10.
3. Барабой В. А., Резніков О. Г. *Фізіологія, біохімія і психологія стресу*. Київ: Інтерсервіс, 2013. С. 314
4. Баранова Н. И. Клинико-иммунологическая эффективность различных методов иммунотерапии больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей, обусловленных бактериальной сенсибилизацией. *Астма*, 2010. Т. 11, № 2. С. 95-99.
5. Баранова Н. И. Сравнительная оценка клинико-иммунологических показателей в зависимости от вида проводимой иммунотерапии у больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей. *Имунопатология, аллергология, инфектология*, 2008. № 4. С. 32-38.
6. Белозоров А. П. Т-хелперы-17 – новая субпопуляция эффекторных хелперных CD4+ лимфоцитов. *Лабораторна діагностика*. 2011. № 1 (55). С. 57- 63.
7. Беш Л. В. Бронхіальна астма у дітей. Львів: “Каменяр”, 2010. С. 6-9.
8. Билык О. В., Рыбальченко В. К., Романюк Б. П. Биофлавоноид кверцетин и перспективы его использования в медицине. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2007. Т. 2, № 1. С. 4-8.
9. Білоклицька Г. Ф., Копчак О. В., Воробйова Г. М. Зміни цитокінового профілю і вмісту антиHSP60 антитіл різної специфічності при генералізованому пародонтиті. *Український стоматологічний альманах*. 2016. № 1. С. 24-28.
10. Бронхиальная астма – современные представления об этиологии, патогенезе, лечении (научный обзор). *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2004. № 1. С. 93-98.

11. Визначення сукупності клініко-лабораторних проявів бронхообструктивного синдрому при встановленні діагнозу бронхіальної астми у дітей. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 4. С. 25-29.

12. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях : *Метод. рекомендації* / Н. П. Максютіна та ін. К., 2000. 13 с.

13. Вплив тіотриазоліну на стан про- та антиоксидантного балансу у м'яких тканинах пародонта за умов хронічного стресу / Г. В. Опанасенко, О. О. Гончар, С. Б. Французова, І. Н. Маньковська. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, ч. 1 (59). С. 246-249.

14. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. К.: *Здоров'я*, 1989. С. 170-171.

15. Гоженко А. І., Гришко Ю. М. Функціонально-метаболічний континуум: фізіологія і патологія. Монографія. Полтава: *ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»*, 2020. С. 200.

16. Городецький О. Т. Особливості змін активності супероксиддисмутази в міокарді в динаміці формування експериментального пародонтиту. *Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 27-28 вересня 2019 р. Львів, 2019. С. 85-86.

17. Городецький О. Т. Активність аланінамінотрансферази в крові при експериментальному пародонтиті. *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави* матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 17-18 січня 2020 р. Одеса, 2020. С. 27-29.

18. Городецький О. Т. Активність каталази в тканинах пародонта в динаміці формування експериментального пародонтиту та адреналінового пошкодження міокарда. *Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення* : матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 1-2 листопада 2019 р. Київ, 2019. С. 12-13.

19. Городецький О. Т. Активність трансаміназ у міокарді та сироватці крові при експериментальному пародонтиті та адреналіновому ушкодженні міокарда. *Клінічна стоматологія*. 2020. № 1. С. 71-77.

20. Городецький О. Т. Особливості порушень активності аспаратамінотрансферази в крові в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда. *Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: матеріали міжнародної науково-практичної конференції*, 21-22 лютого 2020 р. Львів, 2020. С. 96-98.

21. Городецький О. Т. Рівень цитокінів у крові в динаміці розвитку пародонтиту та адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином. *Медична наука та практика: виклики і сьогоднішні* : збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції, 21-22 серпня 2020 р. Львів, 2020. С. 70-72.

22. Городецький О. Т., Регеда М. С. Вміст продуктів ліпопероксидації та активність ензимів антиоксидантної системи в міокарді у динаміці формування експериментального пародонтиту. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21. № 2 (79). С. 44-48.

23. Городецький О. Т., Регеда М. С. Значення процесів ліпопероксидації та активності антиоксидантної системи в міокарді за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда при експериментальному пародонтиті та корекція їх порушень корвітином. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 2 (38). С. 93-98.

24. Городецький О. Т., Регеда М. С. Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в міокарді в патогенезі формування адреналінового ушкодження міокарда. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21. № 1 (78). С. 38-42.

25. Диагностика и лечение бронхиальной астмы. *Новости медицины и фармации в Украине*. 2014. № 1-2 (485-486). С. 28-31.

26. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. *Пособие для врачей*. 4-е изд, доп. К., 2010. С. 552.

27. Дугарова И. Д. О роли цитокинов при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2009. № 4. С. 96-102.

28. Ефективність патогенетичної корекції експериментального дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу / Г. С. Сатурська, Ю. І. Бондаренко, О. В. Денефіль та ін. *Медична хімія*. 2014. Т. 16. № 4 (61). С. 98.

29. Журавльова Л. В. Бронхіальна астма: погляд на проблему з позицій практикуючого лікаря. *Сімейна медицина*. 2011. № 1 (35). С. 7-13.

30. Загородня Л. І., Гоженко А. І., Ковалевська Л. А. Концентраційна функція нирок у хворих з порушеною систолічною функцією лівого шлуночка на тлі ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. *Актуальні проблеми медицини транспорту*. 2015. № 3. Т. 2 (41-II). С. 44-49.

31. Кипшидзе Н. Н., Зубиашвили Т. Г. Новые подходы к лечению геронтологических больных ишемической болезнью сердца с синдромом стенокардии. *Буковинський медичний вісник*. 2009. Т. 13. № 4. С. 126-129.

32. Клініко-імунні показники у хворих на гелікобактер-негативну бронхіальну астму / М. В. Ніколайчук., К. О. Дебрецені, К. І. Чопей, І. М. Гойдаш, Б. Я. Булеза. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Медицина”*. 2009. № 37. С. 120-124.

33. Клінічна імунологія та алергологія (посібник для проведення практичних занять) / В. Чоп'як та ін. Львів : *Видавець Тетюк Т. В.*, 2015. 207 с.

34. Колішецька М. А. Динаміка змін прооксидантної та антиоксидантної системи в легенях морських свинок у пізній період формування експериментальної бронхіальної астми. *Медицина транспорту України*. 2013. № 4. С. 5-9.

35. Колішецька М. А. Стан прооксидантної та антиоксидантної системи в легенях морських свинок у ранній період формування експериментальної бронхіальної астми. *Здобутки експериментальної і клінічної медицини*. 2013. № 2. С. 100-103.

36. Колішецька М. А. Роль порушень процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок у ранній період формування експериментальної бронхіальної астми. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 4, т. 1 (104). С. 143-146.



37. Колішецька М. А., Юревич В. Р. Значення циркулюючих імунних комплексів та комплементарної активності сироватки крові морських свинок для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми. *Вісник морської медицини*. 2015. № 3 (68). С. 10-13.

38. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. дело*. 1989. № 7. С. 8-10.

39. Костина Е. М. Изучение клинической эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. *Вестник РГМУ*, 2010. № 3. С. 25-28.

40. Костина Е. М. Изучение полиморфизма цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФ- $\alpha$  у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2013. № 1. С. 53-58.

41. Костина Е. М. Применение многофакторного анализа в оценке эффективности иммунотерапии ВП-4 у больных бронхиальной астмой, осложненной очагами хронической инфекции. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012. № 3 (85), ч. 2. С. 88-91.

42. Костіна О. О., Гудима А. А., Дацко Т. В. Метаболічні й структурні порушення міокарда в умовах експериментального гострого ураження легень. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 3. С. 128-132.

43. Костіна О. О. Особливості динаміки вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові при модельованому гострому ураженні легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 2. С. 244.

44. Костіна О. О. Особливості змін показників антиоксидантного захисту в гомогенаті серця у щурів у динаміці гострого ураження легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 2. С. 254-255.

45. Костіна О. О. Патогенетичні особливості функціональних і метаболічних порушень серця в динаміці гострого ураження легень. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. XVI. № 3, Ч. 2. С. 54.

46. Костроміна В. П. Алгоритм своєчасної діагностики бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 3 (13). С. 38-42.

47. Кравець Б. Б., Регеда М. С. Роль порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів та антирадикального захисту в крові у динаміці розвитку експериментального бактеріального кератиту на тлі бронхіальної астми і пневмонії. *Медична хімія*. 2015. Т. 17. № 1. С. 83-87.

48. Кравець Б. Б. Антиоксидантний вплив корвітину на порушений метаболізм при експериментальному бактеріальному кератиті, який сформувався в динаміці розвитку бронхіальної астми і пневмонії. *Вісник морської медицини*. 2017. № 1. С. 136-139.

49. Кравець Б. Б., Регеда М. С. Динаміка перекисного окиснення ліпідів, активності антиоксидантної системи в легенях морських свинок при експериментальній бронхіальній астмі в умовах пневмонії. *Практична медицина*. 2013. Т. 19. № 1. С. 185-187.

50. Кравець Б. Б., Регеда М. С. Роль корвітину в корекції порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів, активності антиоксидантної системи в крові морських свинок при експериментальному бактеріальному кератиті на тлі бронхіальної астми і пневмонії. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17. № 2. С. 69-72.

51. Кравець Б. Б., Регеда М. С. Роль порушень процесів перекисного окиснення ліпідів та антирадикального захисту в легенях у динаміці розвитку експериментальної бронхіальної астми. *Практична медицина*. 2012. Т. 18, № 6. С. 118-120.

52. Кресюн В. Й. Вплив корвітину на показники ліпопероксидації та активності ферментів антиоксидантного захисту в трахеї при експериментальній пневмонії / В. Й. Кресюн, М. С. Регеда, М. М. Регеда // *Досягнення біології та медицини*. – 2012. – № 2 (20) – С. 23-25.

53. Купко Н. Кверцетин: свойства и применение. *Рациональная фармакотерапия*. 2011. С. 57-60.

54. Левицкий А. П., Скидан К. В., Скидан М. И. Применение кверцетина в стоматологии. *Вісник стоматології*. 2010. № 1. С. 81-87.

55. Левицький П. Р., Гнатюк М. С. Вплив фотостимуляції на функціонально-біохімічні прояви адреналінової міокардіодистрофії. *Медична хімія*. 2005. Т. 7. № 3. С. 54-57.

56. Лепявко А. А., Хара М. Р. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда в щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2009. Т. 8. № 1. С. 29-31.

57. Лебедева Т. А. Вплив глутаргіну та триметазидину на прояви гострого гіпоксичного ушкодження міокарда, спричиненого адреналіном. *Вісник наукових досліджень*. 2007. № 4. С. 74-77.

58. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. 152 с.

59. Мисула І. Р., Суховолець І. О. Перебіг пародонтиту при гіпоергічному та гіперергічному типах запальної реакції на фоні адреналінової міокардіопатії. *Медична та клінічна хімія*. 2013. Т. 15. № 3. С. 27-30.

60. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионредуктазы в эритроцитах. *Лаб. дело*. 1986. № 12. С. 724-727.

61. Мойбенко А. А. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, квертин. К. : Наукова думка, 2012. 274 с.

62. Мороз А. В. Проблема коморбидности у больных остеоартрозом. *Крымский терапевтический журнал*. 2013. № 2. С. 149-156.

63. Мохорт М. А., Данова І. В., Мисливець С. О. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2009. № 6 (13). С. 3-7.

64. Мошковська Ю. О. Використання коректорів метаболізму—сучасний підхід комбінованої терапії хворих на ішемічну хворобу серця. *Ліки України*. 2013. № 1. С. 66-69.

65. Небелюк Н. М. Визначення рівня дієнових кон'югатів у легеневій тканині за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 27-28 жовтня 2017 р. Львів. 2017. С. 37-39.

66. Небелюк Н. М. Визначення рівня малонового діальдегіду в легеневій тканині за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 2-3 березня 2018 р. Київ. 2018. С. 82-84.

67. Небелюк Н. М. Зміни рівня Т-лімфоцитів за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 9-10 червня 2017 р. Дніпро. 2017. С. 51-53.

68. Особливості змін фагоцитарної активності лейкоцитів в крові за умов формування поєднаної патології експериментального пародонтиту та адреналінового пошкодження міокарда та їх корекції корвітином / О. Т. Городецький, М. С. Регеда, Т. М. Городецький та інші. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2020. № 1 (59). С. 160-166.

69. Особливості місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з генералізованим пародонтитом / М. І. Гуменюк та ін. *Астма та алергія*. 2014. № 2. С. 31-37.

70. Пархоменко О. М., Кожухов С. Н., Іркін О. І. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю. Корвітин для ін'єкцій. *Укр. мед. часопис*. 2004. № 2. С. 33-37.

71. Перцева Т. О., Дмитриченко В. В. Вагітність і пневмонія. *Український пульмонологічний журнал*. 2008, № 3. Додаток. С. 67-68.

72. Пиндус В. Б. Дія препарату тіотриазоліну на фагоцитарну активність лейкоцитів у крові тварин з експериментальним алергічним альвеолітом за умов адреналінового пошкодження міокарда. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18. № 2 (67). С. 35-37.

73. Пиндус В. Б. Коригуючий вплив тіотриазоліну на порушені показники клітинного та гуморального імунітету при експериментальному алергічному

альвеоліті в умовах адреналінового пошкодження міокарда. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. № 3 (27). С. 60-61.

74. Пиндус В. Б., Кресюн В. Й., Регеда М. С. Зрушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантних систем в легенях при експериментальному алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда та корекція їх тіотриазоліном. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 3 (149). С. 5-7.

75. Пікас О. Б., Петренко В. І. Роль оксиду азоту і його метаболітів в організмі людини та у розвитку патологічних процесів. *Львівський медичний часопис*. 2006. Т. 12, № 3/4. С. 114-117.

76. Победенная Г. П. Особенности диагностики и лечения бронхо-обструктивного синдрома при бронхиальной астме. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011. № 2. С. 28-34.

77. Победенная Г. П., Чумак Ю. Ю. Механизмы регуляции бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой. *Український пульмонологічний журнал*. 2012. № 2. С. 67-71.

78. Победьонна Г. П. Системні порушення цитокінового, оксидантного та стреслімітуючого гомеостазу при загостренні бронхіальної астми важкого перебігу. *Астма та алергія*. 2005. № 2-4. С. 22-24.

79. Показники системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту при бронхіальній астмі середньої важкості, можливості їх корекції / М. В. Ростока-Резнікова, М. І. Товт-Коршинська, М. М. Бугір // *Лабораторна діагностика*. 2010. № 2. С. 7-10.

80. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. *Тер. архив*. 2005. № 1. С. 82-87.

81. Поліщук О., Дацюк Т., Сатурська Г. Патогенетичні особливості проявів серцевої недостатності в умовах розвитку експериментального дифузного кардіосклерозу. *Матеріали XVIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених* (Тернопіль, 28-30 квіт. 2014 р.). Тернопіль, 2014. С. 215.

82. Поліщук О., Сатурська Г. Прояви серцевої недостатності у патогенезі експериментального дифузного кардіосклерозу. *Матеріали XVI Міжнародного*

*медичного конгресу студентів і молодих вчених* (Тернопіль, 23-25 квіт. 2012 р.). Тернопіль, 2012. С. 202.

83. Порахонько Н. А., Лаптева И. М. Патогенетические особенности хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2010. № 3. С. 120-123.

84. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований. Ленинград: Изд. Ленинградского университета, 1982. 272 с.

85. Регеда М. С., Колішецька М. А. Показники системно-антисистемних взаємовідношень у бронхах морських свинок в патогенезі експериментальної бронхіальної астми та корекція їх порушень тіотриазоліном. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 2. С. 83-85.

86. Регеда М. С., Колішецька М. А., Ковалишин О. А. Вплив препарату тіотриазоліну на зрушення цитокинового статусу в сироватці крові за умов формування експериментальної бронхіальної астми. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 3, Т. 1 (110). С. 292-295.

87. Регеда М. С., Колішецька М. А., Юревич В. Р. Вплив препарату «тіотриазолін» на зрушення імунної системи в крові морських свинок за умов формування експериментальної бронхіальної астми. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 2 (63). С. 52-55.

88. Регеда М. С., Любінець Л. А., Щепанський Б. Ф. Особливості імунного гомеостазу в динаміці розвитку експериментальної бронхіальної астми. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 2 (91). С. 133-135.

89. Регеда М. С., Небелюк Н. М. Вплив корвітину на порушені показники перокисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в легенях при експериментальній бронхіальній астмі у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Досягнення біології та медицини*. 2016 № 1 (27). С. 27-30.

90. Регеда М. С., Небелюк Н. М. Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. *Одеський медичний журнал*. 2016 № 4 (156). С. 5-8.

91. Регеда М. С., Небелюк Н. М. Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. *Медична та клінічна хімія*. 2016 № 2 (67) том. 18. С. 59-62.

92. Регеда М. С., Небелюк Н. М. Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в міокарді у патогенезі експериментальної бронхіальної астми. *Вісник наукових досліджень*. 2016 № 2 (83). С. 85-86.

93. Регеда М. С., Погорецька Я. О. Бронхіальна астма: зсув окремих показників ендогенної інтоксикації та їх корекція тіотриазоліном. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2013. № 3. С. 111-115.

94. Регеда М. М. Вміст продуктів ліпопероксидації та активність ферментів антиоксидантної системи в бронхоальвеолярних змивах за умов розвитку експериментальної пневмонії та корекція їх порушень корвітином / М. М. Регеда М. С. Регеда // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2013. – № 2 (62). – С. 29-34.

95. Регеда М. М. Вплив препарату корвітину на показники перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи в легенях при експериментальній пневмонії / М. М. Регеда, М. С. Регеда, О. А. Ковалишин // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2012. – № 2 (58). – С.49-52

96. Регеда М. С. Алергічні захворювання легенів. Монографія. Львів, 2009. 344 с.

97. Регеда М. С. Стан оксидантної і антиоксидантної систем у бронхах морських свинок за умов розвитку експериментальної пневмонії та корекція його порушень корвітином / М. С. Регеда, В. Й. Кресюн, М. М. Регеда // *Одеський медичний журнал*. – 2013. – № 1 (135). – С. 21-23.

98. Регеда М. С., Колішецька М. А. Порушення функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем у бронхах морських свинок у пізній період розвитку експериментальної бронхіальної астми. *Здобутки експериментальної і клінічної медицини*. 2014. № 1. С. 94-96.

99. Регеда М. С., Колішецька М. А., Семенців Н. Г. Роль цитокінів у патогенезі розвитку експериментальної бронхіальної астми. *Практична медицина*. 2013. № I (т. XIX). С. 181-184.

100. Регеда М. С., Любінець Л. А., Небелюк Н. М. Зміни рівня циркулюючих імунних комплексів за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми в поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 21-22 квітня 2017 р. Львів, 2017. С. 35-38.

101. Регеда М. С., Любінець Л. А., Небелюк Н. М. Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в легенях у патогенезі експериментальної бронхіальної астми. *Медичний форум*. 2017 № 12 (12). С. 51-53.

102. Регеда М. С., Регеда М. М., Фурдичко Л. О. *Бронхіальна астма*. Монографія. Вид. п'яте, доп. та перер. Львів, 2012. 147 с.

103. Регеда М. С., Щепанський Б. Ф. Зміни показників системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в легенях за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми при хронічному пародонтиті та їх корекція тіотриазоліном. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. Т. 17, № 2 (64). С. 70-74.

104. 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.

105. 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.

106. Регеда С. М., Фурдичко Л. О., Регеда-Фурдичко М. М. Порушення імунного гомеостазу в ранній період розвитку експериментальної пневмонії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 4. С. 52-54.



107. 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.

108. 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.

109. 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.

110. 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.

111. Сатурская А. С. Особенности кардиопротекторного эффекта триметазидина при экспериментальном кардиосклерозе у крыс с различной степенью чувствительности к гипоксии. *Вестник Витебского ГМУ*. 2015. Т. 14. № 1. С. 34-40.

112. Сатурская А. С., Бондаренко Ю. И., Пелых В. Е. Изменения цитокинового профиля крови при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5. № 2. P. 66-78.

113. Сатурська Г. С. Застосування ендогенної кардіопротекції для корекції порушень гуморального імунітету при експериментальному дифузному кардіосклерозі у щурів з різною резистентністю до гіпоксії. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17. № 2. С. 63-68.

114. Сатурська Г. С. Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у тканині міокарда щурів із різною індивідуальною стійкістю до гіпоксії при розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу. *Здобутки клін. та експерим. мед.* 2014. № 2 (21). С. 159-163.

115. Сатурська Г. С. Особливості змін цитокінового профілю крові при застосуванні триметазидину для корекції експериментального дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу у щурів з різною стійкістю до гіпоксії. *Здобутки клін. та експерим. мед.* 2015. № 1 (22). С. 106-111.

116. Сатурська Г. С. Роль системи оксиду азоту у механізмах ініціації кардіосклеротичного процесу залежно від індивідуальної резистентності тварин до гіпоксії та при корекції триметазидином. *Вісник наукових досліджень.* 2014. № 4 (77). С. 115-118.

117. Сатурська Г. С., Бондаренко Ю. І. Особливості метаболізму сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі у щурів із різною стійкістю до гіпоксії. *Вісник Вінницького НМУ.* 2014. Т. 18. № 2. С. 425-429.

118. Сатурська Г. С., Бондаренко Ю. І. Роль вродженої стійкості до гіпоксії у патогенезі метаболічних порушень сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: зб. матеріалів підсумкової наук.-практ. конф. (Тернопіль, 21 травня 2014 р.).* Тернопіль, 2014. С. 134.

119. Сатурська Г. С., Бондаренко Ю. І., Усинський Р. С. Порушення нервово-медіаторних процесів та вегетативного балансу у регуляції серця щурів з різною стійкістю до гіпоксії на етапах розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу. *Вісник проблем біології і медицини.* 2015. Т. 1 (122). № 3. С. 192-196.

120. Селюк М. Н., Высотюк Л. А., Солом'яна Е. В. *Бронхиальная астма. Патогенез, клиника, диагностика.* Doctor. 2002. № 2. С. 59-64.

121. Синовецька О., Вакалюк І., Клименко А. Ефективність антиоксидантної терапії тіотриазоліном у хворих на хронічний обструктивний

бронхіт із супутньою ішемічною хворобою серця. *Галицький лікарський вісник*. 2000. № 1. С. 59-61.

122. Скидан М. И., Скидан К. В., Левицкий А. П. Пародонтопротекторное действие кверцетина при токсическом гепатите у крыс. *Вісн. стоматол.* 2012. № 3. С. 12-15.

123. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях / Е. В. Маркелова и др. *Цитокины и воспаление*. 2003. Т. 2, № 1. С. 14-19.

124. Федорова Ю. Ю., Карунас А. С., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетические аспекты бронхиальной астмы. *Молекулярная медицина*. 2009. № 1. С. 8-16.

125. Фещенко Ю. І. Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії. *Астма та алергія*. 2015. № 4. С. 38-42.

126. Фещенко Ю. І., Островський М. М., Варунків О. І. Бронхіальна астма, вірус-індуковані загострення: погляд через призму метаболізму лейкотрієнів. *Український пульмонологічний журнал*. 2016. № 3. С. 59-63.

127. Хара М. Р., Лепявко А. А. Вікові аспекти холінергічної регуляції діяльності серця тварин різної статі в умовах адреналінового пошкодження. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2010. Т. 5. № 2. С. 48.

128. Хара М. Р., Сатурська А. С. Холінергічна регуляція пошкодженого адреналіном серця тварин різної статі за умов застосування модуляторів оплатних рецепторів. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2010. Т. 5. № 2. С. 49-50.

129. Хара М. Р., Сатурська Г. С., Юріїв К. Є. Вплив адреналіну на активність системи оксиду азоту в серця щурів різної статі. *Бюлетень Х читань ім. В. В. Підвисоцького*. Одеса, 2011. С. 83-84.

130. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме / Ф. И. Петровский и др. *Бюлетень сибирской медицины*. 2002. № 1. С. 70-74.

131. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. Иммунология и иммунопатология заболевания легких. К.: *Здоров'я*, 1981. 198 с.

132. Чугай О. О., Регеда М. С., Регеда С. М. Роль імунних і метаболічних процесів у патогенезі розвитку хронічного пародонтиту та пневмонії і корекція їх порушень кверцетином. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, № 2. С. 786-798.

133. Чугай О. О. Вплив кверцетину на показники ліпопероксидації та активності ферментів антиоксидантного захисту у слизовій оболонці пародонта та тканині легень у пізній період пневмонії. *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17, № 1 (57). С. 260-263.

134. Чугай О. О. Вплив корвітину на показники гуморального імунітету за умови розвитку експериментальної пневмонії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2 (34). С. 255-257.

135. Чугай О. О. Вплив корвітину на показники імунної відповіді за умови розвитку експериментальної пневмонії. *Журнал клінічних та експериментальних досліджень*. 2018 р. Т. 6, № 1. С. 10-16.

136. Чугай О. О., Регеда М. С., Регеда С. М. Роль імунних і метаболічних процесів у патогенезі розвитку хронічного пародонтиту та пневмонії і корекція їх порушень кверцетином. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, № 2. С. 786-798.

137. Щепанський Б. Ф. Імунні показники за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми на тлі хронічного пародонтиту та їх корекція. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів: матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф., 11-12 жовтня 2018 р. Тернопіль, 2018*. С. 66-68.

138. Щепанський Б. Ф. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи в тканинах пародонта за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2 (34). С. 218-221.

139. A critical role for C5L2 in the pathogenesis of experimental allergic asthma / X. Zhang, I. Schmutte, Y. Laumonnier, M. K. Pandey, J. R. Clark, P. Konig et al. *J Immunol*. 2010. № 185. P. 6741-6752.

140. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma / R. K. Singh, R. Tandon, S. G. Dastidar, A. Ray. *Journal of Asthma*. 2013. Vol. 50, Issue 9. P. 922-931.
141. Asthma and oral health: A review / M. S. Thomas, A. Parolia, M. Kundabala, M. Vikram. *Aust Dent J*. 2010. № 55. P. 128-133.
142. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease / T. Kawai, T. Matsuyama, Y. Hosokawa et al. *American Journal of Pathology*. 2006. Vol. 169, № 3. P. 987-998.
143. Bartemes K. R., Kita H. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma. *Clinical Immunology*. 2012. Vol. 143, Issue 3. P. 222-235.
144. Chapple I. L. C., Matthews J. B. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol*. 2007. № 43. P. 160-232.
145. Chatterjee A., Catravas J. D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol*. 2008. Vol. 49 (4-6). P. 134-140.
146. Chugay O. O. Functional disturbances of immune response in different periods of experimental pneumonia development. Science and Education a New Dimention. *Natural and Technical Science*. 2017. Vol. 14, № 132. P. 32-34.
147. Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management / D. Ludviksdottir, Z. Diamant, K. Alving, L. Bjermer, A. Malinovski. *The clinical respiratory journal*. 2012. Vol. 6, Issue 4. P. 193-207.
148. Complement factors C3a and C5a are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in subjects with asthma / N. Krug, T. Tschernig, V. J. Erpenbeck, J. M. Hohlfeld, J. Kohl. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. № 164. P. 1841-1843.
149. Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma / S. Lajoie, I. P. Lewkowich, Y. Suzuki, J. R. Clark, A. A. Sproles, K. Dienger et al. *Nat Immunol*. 2010. № 11. P. 928-935.

150. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013. № 13 (5). P. 415-420.

151. Current concepts of severe asthma / A. Ray, M. Raundhal, T. B. Oriss, P. Ray, S. E. Wenzel. *Clin Invest.* 2016. № 126 (7). P. 2394-2403.

152. Demkovych A. Effects of flavonol quercetin on activity of lipid peroxide oxidation in experimental bacterial-immune periodontitis. *Interventional Medicine and Applied Science.* 2019. Vol. 11, № 1. P. 55-59.

153. Dendritic cells, antibodies reactive with oxLDL, and inflammation / J. G. Tew, M. E. El Shikh, R. M. El Sayed, H. A. Schenkein. *Journal of Dental Research.* 2012. Vol. 91, № 1. P. 8-16.

154. Dozor A. J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. № 1203. P. 133-137.

155. Exosome secretion by eosinophils: A possible role in asthma pathogenesis / C. Mazzeo et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015. Vol. 135, Issue 6. P. 1603-1613.

156. Fanta C. H. Asthma. *New England Journal of Medicine.* 2009. № 360 (10). P. 1002-1014.

157. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii. *Biochemie.* 1975. Vol. 5. P. 657-660.

158. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T-helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation / T. Y. Halim, C. A. Steer, L. Mathä, M. J. Gold, I. Martinez-Gonzalez, K. M. McNagny, A. N. McKenzie, F. Takei. *Immunity.* 2014. № 40 (3). P. 425-435.

159. Haskova V., Kaslik J., Matejckava M. Novy zpusob stanoveni circulujujicich imunokomplexy w lidskych serech. *Cas. Lek. Ces.* 1977. Vol. 116. S. 436-437.

160. Heart Disease and Stroke Statistics / E. J. Benjamin, S. S. Virani, C. W. Callaway, A. M. Chamberlair, A. R. Chang, S. Cheng et al. Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 Mar 20. № 137 (12). P. 67-492.

161. Holguin F. Oxidative stress in airway diseases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013. № 10. P. 150-157.
162. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEBS Lett.* 1970. № 1. P. 45-48.
163. Horodetskyi Oleh. The role of prooxidative and antioxidant processes in periodontal tissue in the mechanisms of formation of adrenalin damage of myocardium and experimental periodontitis and their correction with Corvitin. *Journal of Education, health and sport.* 2019. Vol. 9. No 11. P. 269-276.
164. Kai W., Qian X. U., Qun W. U. Z. MicroRNAs and Asthma Regulation. *Ijaai.* 2015. № 14 (2). P. 120-125.
165. Kawakami T., Kashiwakura J. I., Kawakami Y. Histamine-Releasing Factor and Immunoglobulins in Asthma and Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014. № 6 (1). P. 6-12.
166. Levels of Candidate Periodontal Pathogens in Subgingival Biofilm / R. R. D. S. Oliveira, D. Fermiano, M. Feres, L. C. Figueiredo, F. R. F. Teles, G. M. S. Soares, M. Faveri. *Journal of dental research.* 2016. Vol. 95, Issue 6. P. 711-718.
167. Matsui E. C. Respiratory symptoms in asthma: The view through a wide-angle lens. *J Allergy Clin Immunol.* 2012. № 130. P. 408-409.
168. Michel T., Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest.* 1997. № 100 (9). P. 2146-2152.
169. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma / L. Jiang [et al.]. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. V. 113, № 2. P. 137-142.
170. Nebelyuk Nazariy. Effect of corvitin on changes in cytokin levels in the development of experimental bronchial asthma in combination with adrenaline miocardial damage. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021. Vol. 11, № 2. P. 308-316.
171. Olin J. T., Wechsler M. E. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ.* 2014. № 24. P. 349-355.

172. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma / M. Stensson, L. K. Wendt, G. Koch, G. Oldaeus, P. Ramberg, D. Birkhed. *Acta Odontol Scand.* 2011. № 69. P. 158-164.

173. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetol.* 2018. Aug 31. № 17 (1).

174. Patterson A. Asthma: Etiology, Pathogenesis and Treatment. *Nova Biomedical.* 2008. P. 166.

175. Periodontal Disease: Linking the Primary Inflammation to Bone Loss / A. Di Benedetto, I. Gigante, S. Colucci, M. Grano. *Journal of Immunology Research Clinical and Developmental Immunology Volume.* 2013. 7 pages.

176. Plasma complement changes during bronchospasm provoked in asthmatic patients / C. M. Arroyave, D. D. Stevenson, J. H. Vaughan, E. M. Tan. *Clin Allergy.* 1977. № 7. P. 173-182.

177. Pyndus V. Peculiarities of changes in indices of immunological reactivity in experimental allergic alveolitis under adrenalin myocardial injury and their correction with thiotriazoline. *Journal of Education, Health and Sport.* 2015. Vol. 5. № 10. P. 185-190.

178. Pyndus V., Pyndus T. Content of middle mass molecules and erythrocyte intoxication index in blood while experimental allergic alveolitis under adrenalin myocardial injury and correction of the injury by thiotriazoline. *Journal of Education, Health and Sport.* 2015. Vol. 5. № 2. P. 319-325.

179. Radu-Valentin Coltuc, Victor Stoica. Metabolic Syndrome – Cardiovascular and Metabolic, Complex, Difficult to Quantify Risk Factor. *Modern Medicine.* 2016. Vol. 23 (1). P. 54-59.

180. Rahman I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2002. V. 1, № 3. P. 291-315.

181. Regeda M. The value of the leukocytes phagocytic activity in the blood for the pathogenesis of the experimental allergic alveolitis in conditions of the adrenalin



myocardial injury and correction of their violations by Tiotriazolini. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5. № 3. P. 289-293.

182. Regeda M. M. The role of disturbances of lipid peroxydations and antioxidant systems in pathogenesis development experimental pneumonia and its correction with corvitini / M. M. Regeda, M. S. Regeda, E. L. Deribon // *Journal of Health Sciences*, Poland. – 2013, Vol. 3. – No 10. – P. 185-203.

183. Regeda-Furdychko M. M. The level of endogenic intoxication in the dynamics of development of experimental contact dermatitis and experimental pneumonia and their correction by thiotriazoline. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, № 11. P. 287-292.

184. Regeda-Furdychko M. M. The role of lipid peroxidation and antioxidant protection in skin in the development of experimental contact dermatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 12. P. 56-64.

185. Relationship between exhaled leukotriene and 8-isoprostane levels and asthma severity, asthma control level and asthma control test score / O. Keskin [et al.]. *Allergol. Immunopathol.* (Madr.). 2014. Vol. 42, № 3. P. 191-197.

186. Relationship between periodontal inflammation and fetal growth in pregnant women: A cross-sectional study / N. Takeuchi, D. Ekuni, K. Irie, et al. *Arch Gynecol Obstet*. 2013. № 287. P. 951-957.

187. Saito M., Arakaki R., Yamada A. Molecular mechanisms of nickel allergy. *Int. J. Mol. Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. 2016. P. 202.

188. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases / L. Tóthová, N. Kamodyová, T. Červenka, P. Celec. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015. Vol. 20, № 5. P. 73.

189. Schalock P., Dunnick C, Nedorost S. American Contact Dermatitis Society Core Allergen Series1. *Dermatitis*. 2017. Vol. 28 (2). P. 141-143.

190. Steinke J. W., Borish L. Th2 cytokines and asthma – Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res*. 2001. № 2 (2). P. 66-70.

191. The Danish Environmental Protection Agency. An investigation of causes of nickel allergy. A LOUS (the List of Undesirable Substances) follow-up project Environmental Project. 2016. Vol. 1869. P. 231-235.

192. The Danish Environmental Protection Agency. An investigation of causes of nickel allergy A LOUS follow-up project Title: An investigation of causes of nickel allergy. Ahlström M. G., Menné T., Topp A. M. *Copenhagen: The Danish Environmental Protection Agency*. 2016. P. 117-120.

193. The features of state changes of proteinase-inhibitory system in the lungs of guinea pigs in the early period of experimental bronchial asthma / M. S. Regeda, M. A Kolishetska., N. G. Sementsiv, M. L. Baida. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. № 5 (11). P. 419-426.

194. Thorburn A., Macia L., Mackay C. Metabolites, and “Western-Lifestyle” Inflammatory Diseases. *Immunity*. 2014. Vol. 40. P. 833-842.

195. Tuchman M., Silverberg J., Jacob S. Nickel contact dermatitis in children. *Clin Dermatol*. 2015. Vol. 33. P. 320-326.

196. Wills-Karp M. Complement activation pathways: a bridge between innate and adaptive immune responses in asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2007. № 4. P. 247-251.

197. Wills-Karp M., Koehl J. New insights into the role of the complement pathway in allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005. № 5. P. 362-369.

198. Yaghobee S., Paknejad M., Khorsand A. Association between asthma and periodontal disease. *J Dentistry* 2008. № 5. P. 47-51.

199. Zhang X., Kohl J. A complex role for complement in allergic asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010. № 6. P. 269-277.

200. Zuo L., Koozechian M. S., Chen L. L. Characterization of reactive nitrogen species in allergic asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology*. Vo. 112, Issue 1. P. 18-22.

## ДОДАТОК А.1

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
член-кор. НАМНУ, проф. М.Р.Г жегецький

« 30 »

08

2021



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.  
**Розроблювачі:** Небелюк Н.М.  
**Джерело інформації:** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарду. Одеський медичний журнал. 2016 №4 (156). С. 5-8.  
**Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології
3. **Термін впровадження:** вересень 2021 р.
4. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патологічна фізіологія зовнішнього дихання», «Гіпоксія», «Алергія», «Запалення».
5. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Львівського національного медичного  
університету ім. Данила Галицького,  
доктор медичних наук, професор

М.С. Регеда

## ДОДАТОК А.2

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Буковинського державного  
медичного університету  
доцент Теруш І.В.  
”\_\_\_\_\_” 2021 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.  
**Розроблювачі:** Небелюк Н.М.
- Джерело інформації:** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. Одеський медичний журнал. 2016 №4 (156). С. 5-8.
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології
4. **Термін впровадження:** вересень 2021 р.
5. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патологічна фізіологія зовнішнього дихання», «Гіпоксія», «Алергія», «Запалення».
6. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Буковинського державного медичного  
університету, доктор медичних наук, професор

Ю.С. Роговий

## ДОДАТОК А.3

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи  
Львівського медичного інституту  
професор Ю.В.Федоров



19 05 2021 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патолофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.
3. **Розроблювачі:** Небелюк Н.М.  
**Джерело інформації:** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарду. Одеський медичний журнал. 2016 №4 (156). С. 5-8.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський медичний інститут, кафедра анатомії, фізіології та патології.
4. **Термін впровадження:** вересень 2021 р.
5. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патологічна фізіологія зовнішнього дихання», «Гіпоксія», «Алергія», «Запалення».
6. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії, фізіології та патології  
Львівського медичного інституту, доцент

Рябуха О.І.

## ДОДАТОК А.4

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного медичного  
університету ім. І.Я. Горбачевського  
професор І.М. Кліш

\_\_\_\_\_ 2021 р.



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.  
**Розроблювачі:** Небелюк Н.М.  
**Джерело інформації:** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарду. Одеський медичний журнал. 2016 №4 (156). С. 5-8.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології
3. **Термін впровадження:** вересень 2021 р.
4. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патологічна фізіологія зовнішнього дихання», «Гіпоксія», «Алергія», «Запалення».
5. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Тернопільського національного медичного  
університету ім. І.Я. Горбачевського,  
доктор медичних наук, професор

О.В. Денефіль

## ДОДАТОК А.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
доктор медичних наук,  
професор І.П. Вакалюк

„\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2021 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Патофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.  
**Розроблювачі:** Небелюк Н.М.  
**Джерело інформації:** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарду. Одеський медичний журнал. 2016 №4 (156). С. 5-8.
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології
4. **Термін впровадження:** вересень 2021 р.
5. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патологічна фізіологія зовнішнього дихання», «Гіпоксія», «Алергія», «Запалення».
6. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри патологічної  
фізіології Івано-Франківського  
національного медичного університету  
заслужений діяч науки і техніки України,  
д.мед.н., професор



Л.М. Заяць

## ДОДАТОК Б

### Список публікацій здобувача за темою дисертації:

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

1. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. *Одеський медичний журнал*. 2016 № 4 (156). С. 5-8. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

2. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Вплив корвітину на порушені показники перокисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в легенях при експериментальній бронхіальній астмі у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Досягнення біології та медицини*. 2016 № 1 (27). С. 27-30. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

3. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. *Медична та клінічна хімія*. 2016 № 2 (67) том. 18. С. 59-62. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

4. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в міокарді у патогенезі експериментальної бронхіальної астми. *Вісник наукових досліджень*. 2016 № 2 (83). С. 85-86. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*



5. **Nebelyuk Nazariy.** Effect of corvitin on changes in cytokin levels in the development of experimental bronchial asthma in combination with adrenaline miocardial damage. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021. Vol. 11, № 2. P. 308-316.

6. Регеда М. С., Любінець Л. А., **Небелюк Н. М.** Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в легенях у патогенезі експериментальної бронхіальної астми. *Медичний форум.* 2017. № 12 (12). С. 51-53. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

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

7. Регеда М. С., Любінець Л. А., **Небелюк Н. М.** Зміни рівня циркулюючих імунних комплексів за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми в поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів:* зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 21-22 квітня 2017 р. Львів. 2017. С. 35-38. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

8. **Небелюк Н. М.** Зміни рівня Т-лімфоцитів за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні:* зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 9-10 червня 2017 р. Дніпро. 2017. С. 51-53.

9. **Небелюк Н. М.** Визначення рівня дієнових кон'югатів у легеневій тканині за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії:* зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 27-28 жовтня 2017 р. Львів. 2017. С. 37-39.

10. **Небелюк Н. М.** Визначення рівня малонового діальдегіду в легеневій тканині за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 2-3 березня 2018 р. Київ. 2018. С. 82-84.*

## ДОДАТОК В

### АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

- міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 2017) *(публікація)*;
- міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (Дніпро, 2017) *(публікація)*;
- міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (Львів, 2017) *(публікація)*;
- міжнародна науково-практична конференція «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Київ, 2018) *(публікація)*.