

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М. І. ПИРОГОВА**

СУХОМЛИН ТЕТЯНА АНАТОЛІВНА

УДК [577.1:616.24-001.17-052.9]:615

**БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ
ЛІПНОМ**

14.01.32 – медична біохімія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця - 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава).

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Нетюхайло Лілія Григорівна**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, професор кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Ніженковська Ірина Володимирівна**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії;

доктор медичних наук, професор **Волощук Наталія Іванівна**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри фармакології.

Захист дисертації відбудеться 2 червня 2015 року о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий 28 квітня 2015 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук**

О. А. Назарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Опікова хвороба є однією з актуальних проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ, частота опіків серед усіх видів травм коливається від 2% до 12%. Щорічно до медичних закладів України звертається понад 100 тисяч хворих з опіками, а летальність при опіковій хворобі становить від 76,9% до 98% (Повстяний М.Ю., 2012; Яковлев С.В., 2013). Значна частина таких постраждалих гине в період опікового шоку, а в пізніші терміни основною причиною смерті є поліорганна недостатність, що реєструється у 28,1% - 48,2% випадків (Клименко М.О., 2009; Голубінська О.П., 2010; Bucshe M.N., 2010). Серед причин смертності при опіках одне з провідних місць належить легневим ускладненням (Бурсук А.В., 2010; Rogers A.D., 2012), які розвиваються у зв'язку з прямим термічним ураженням дихальних шляхів, дією токсичних продуктів горіння та ураженням тканин легень ендогенними токсинами (Maybauer M.O., 2009; El-Helbawy R.H., 2011; Williams F.N., 2013).

Патогенетичні механізми формування «шокової легені» включають гіповолемію, набряк легеневої тканини, мікроциркуляторні розлади (Перетягин С.П., 2011; Ligen L., 2012), синдром ендогенної інтоксикації (Голубев А.М., 2012) та запалення (Boehm J., 2010; Friedrich E.E., 2014), що детермінують порушення аеро-гематичного бар'єра та повітряності легень (Небесна З.М., 2011; Очеретнюк А.О., 2012). Опікова травма шкіри індукує розвиток оксидативного (Parihar A., 2008; Wiktorska J.A., 2010; Simsek K., 2011, Yamamoto Y., 2012) та нітрозативного стресу (Saunders F.D., 2010; Lakshmi R.T.S., 2011), дисбаланс в системах протеїнази / інгібітори протеїназ (Sheriff S., 2012), порушення метаболічних процесів в різних органах (Пастернак Ю.Б., 2010; Kamolz L.P., 2013), однак внесок цих механізмів в пошкодження легень на різних етапах опікової хвороби потребує уточнення. Питання профілактики та лікування «шокової легені» при термічних опіках залишається складним (Якимов Д.К., 2010), оскільки поряд із корекцією водно-електролітного балансу, мікроциркуляторних та запальних порушень, існує потреба у адекватному відновленні стану сурфактантної системи легень (Кегамі М., 2008; Sen S., 2012).

В пульмонологічній, кардіологічній, акушерській, неонатологічній практиці (Хромов О.С., 2008; Швець В.І., 2008; Домар Н.А., 2010; Лимарев В.А., 2011; Пархоменко О.В., 2012) як антигіпоксанта та цитопротектора успішно використовують ліпін – ліпосомальну форму ліофілізованого яєчного фосфатидилхоліну (лецитину). Ліпін сприяє збереженню легеневого сурфактанту, покращує легеневу та альвеолярну вентиляцію, виявляє мембраностабілізуючий ефект, у зв'язку з чим застосовується у комплексній терапії респіраторної недостатності різного генезу (Ігнатенко В.А., 2009). Однак, доцільність застосування ліпіну при опіковій хворобі з метою підвищення ефективності пульмопротекції залишається невизначеною. Невідомий вплив ліпіну на основні метаболічні процеси, активність протеїназ та їх інгібіторів, процеси вільнорадикального окиснення та NO-ергічну систему у тканинах легень на різних стадіях опікової хвороби. Експериментальне вирішення цього актуального завдання медичної

біохімії у подальшому дозволить удосконалити клінічні підходи до попередження та зменшення уражень легень на тлі опікової хвороби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано відповідно до комплексного плану наукових досліджень Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» і є частиною загальної теми науково-дослідної роботи кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії “Біохімічні і патофізіологічні механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі” (державний реєстраційний номер № 0111U005142). Автор є безпосереднім виконавцем фрагменту цієї теми.

Мета дослідження – експериментальне обґрунтування доцільності застосування ліпіну для пульмопротекції при термічних опіках на основі встановлення його впливу на біохімічні та морфологічні зміни в тканинах легень щурів на різних стадіях опікової хвороби.

Для реалізації поставленої мети були сформульовані наступні **завдання**:

1. Вивчити показники оксидативного стресу, протеїнового, ліпідного, вуглеводного обміну та стан NO-ергічної системи в тканинах легень щурів на різних стадіях експериментальної опікової хвороби.

2. Дослідити пульмотропні властивості ліпіну при парентеральному введенні за показниками оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, протеїнового, ліпідного та вуглеводного обміну у інтактних щурів.

3. Дослідити вплив ліпіну на показники вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в тканинах легень щурів в умовах експериментальної опікової хвороби в докладній динаміці.

4. Визначити вплив ліпіну на метаболічний стан легень за показниками протеїнового, вуглеводного, ліпідного обміну в тканинах легень щурів в умовах експериментальної опікової хвороби в докладній динаміці.

5. Встановити вплив ліпіну на стан NO-ергічної системи в тканинах легень щурів в умовах експериментальної опікової хвороби в докладній динаміці.

6. Оцінити пульмопротекторну ефективність ліпіну за морфологічними змінами в тканинах легень щурів в умовах експериментальної опікової хвороби в докладній динаміці.

Об'єкт дослідження – експериментальна опікова хвороба.

Предмет дослідження – біохімічні та морфологічні зміни в тканинах легень щурів за умов експериментальної опікової хвороби та обґрунтування корекції цих змін за допомогою ліпіну.

Методи дослідження: біохімічні (визначення в гомогенаті тканин легень щурів вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів), молекул середньої маси, окисно-модифікованих протеїнів, загального білку, активності ферментів супероксиддисмутази (СОД) та каталази, загальної протеолітичної активності, загальної антитриптичної активності, вільного оксипроліну, загального холестерину, вільних жирних кислот, тригліцеридів, фосфоліпідів, активності NO-синтази, вмісту NO_2^- , піровиноградної кислоти, молочної кислоти), морфологічні, патофізіологічні, фармакологічні та математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено наукові дані про механізми розвитку біохімічних змін у тканинах легень щурів за умов експериментальної опікової хвороби в докладній динаміці та встановлені механізми пульмопротекторної дії ліпіну при термічних опіках шкіри.

Вперше показано, що під впливом ліпіну в тканинах легень при опіковій хворобі пригнічується активація вільнорадикальних процесів, зменшується нітрозативний стрес, підвищується активність антиоксидантної ланки (каталази, супероксиддисмутази), зменшується протеїназно-інгібіторний дисбаланс та синдром ендогенної інтоксикації (зі зниженням вмісту молекул середньої маси). Введення ліпіну на тлі опікової хвороби ефективно коригує метаболічний стан легень: забезпечує нормалізацію ліпідного обміну (з підвищенням вмісту фосфоліпідів), зменшення лактоацидозу та підвищення вмісту пірувату. Вперше показано, що введення ліпіну зменшувало ознаки деструкції сполучної тканини і зменшувало вміст вільного оксипроліну в легенях щурів при опіковій хворобі. Пульмопротекторна дія ліпіну виявлялась на стадії опікового шоку, ранньої та пізньої токсемії, септикотоксемії, реконвалесценції, що підтверджується зменшенням біохімічних та морфологічних змін в тканинах легень щурів.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати доповнюють уявлення про патогенез порушень стану легень та механізми пульмопротекторної дії ліпіну при експериментальній опіковій хворобі. Робота містить експериментальне обґрунтування клінічного застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (у вигляді препарату «Ліпін») для пульмопротекції при термічних опіках.

Запропоновано новий спосіб корекції порушень з боку органів дихання при опіковій травмі шляхом застосування ліпіну (патент України на корисну модель «Спосіб лікування ускладнень з боку органів дихання при експериментальній опіковій хворобі» № 75776А, МПК А61 К 31/685 від 10.12.2012 р.).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в науково-педагогічний процес на кафедрах патологічної фізіології та медичної, біоорганічної та біологічної хімії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», кафедрі біохімії Харківського національного медичного університету, кафедрі біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача в розробку нових наукових результатів. Дисертація є самостійною науковою роботою. Автор особисто здійснив інформаційний та патентний пошук, реферування та аналіз літературних джерел з обраної теми, виконання експериментальних досліджень, збір матеріалу, проведення біохімічних методів дослідження, математико-статистичний аналіз одержаних даних, оформлення наукових статей до друку, що відображають основні наукові положення дослідження, написання всіх розділів дисертаційної роботи, представлення результатів дослідження на наукових конгресах та конференціях.

Моделювання експериментальної опікової хвороби здійснено на базі кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

Спільно з науковим керівником здійснено вибір теми дисертаційної роботи, її планування, постановку мети і завдань дослідження, планування експерименту, інтерпретацію одержаних результатів і формулювання висновків, а також підготовку наукових даних до публікації, оформлення патенту. Результати роботи відображені в публікаціях, представлені на наукових конгресах і конференціях. У роботах, виконаних у співавторстві, ідея та основні положення належать дисертанту; автором не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Морфологічні дослідження виконані на базі кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» в співпраці з к.мед.н., доцентом Д.Є. Ніколенко.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації доповідались та обговорювались на: конференції присвяченій 90-річчю ВДНЗУ «УМСА» (Полтава, 2011), науково-практичній конференції «Сучасні проблеми медичної хімії» (Тернопіль, 2011), VI Конгресі патофізіологів України (Ялта, 2012), науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука – 2012» (Полтава, 2012), XIV конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Донецьк – Київ – Чикаго, 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні чинники розвитку медичних наук» (Львів, 2012), II конференції молодих учених «Фізіологія: від молекул до організму» (Київ, 2012), 7th Lviv Lublin Conference of Experimental and Clinical Biochemistry (Lviv, 2013), міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії» (Дніпропетровськ, 2013), науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука – 2013» (Полтава, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біологічної хімії» (Харків, 2013), Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием): «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2014), XIII читаннях ім. В.В.Підвисоцького (Одеса, 2014), 7th International Congress of Pathophysiology (Рабат, 2014), VI пленумі товариства патофізіологів України та науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології» (Вінниця, 2014), XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014), на засіданнях Полтавського відділення Українського біохімічного товариства (Полтава, 2011-2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт, які повністю відображають зміст проведеного дослідження. Серед них 12 статей, з яких 10 опубліковано у наукових фахових виданнях України (4 без співавторів), 2 – у закордонних періодичних виданнях, 14 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій та 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 145 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Робота проілюстрована 25 таблицями та 15 рисунками. Список використаних джерел включає 236 найменування, з них кирилицею – 127, латиницею – 109.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

У **вступі** викладено актуальність проблеми дисертаційного дослідження, позначено зв'язок роботи з науковими темами, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, показано наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, наведено дані про апробацію одержаних результатів, структуру та обсяг дисертації.

В **огляді літератури** наведено сучасні погляди на патологічні зміни в легенях при опіковій хворобі та принципи їх корекції.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження було виконано на 112 статевозрілих білих щурах-самцях масою 180-220 г. Усі тварини знаходились на стандартному водно-харчовому раціоні при природному освітленні та вільному доступі до води та корму. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ і вимог біоетики згідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Simone F., Serratos J., 2005). Матеріалом для експериментальної роботи були тварини та їх легені. Біоетична комісія ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 116 від 04.06.2014) порушення морально-етичних норм під час досліджень не виявила.

В роботі була використана модель експериментальної опікової хвороби за методом Довганського А.П. (1971). Опікову хворобу моделювали шляхом занурення епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки експериментальних тварин у гарячу воду ($t + 70-75^{\circ}C$) під легким ефірним наркозом, протягом 7 сек. Розмір ділянки пошкодження визначали в залежності від площі шкіряного покриву, яка в середньому становила 12-15 % поверхні тіла тварини. Площу ураження розраховували за допомогою спеціальної таблиці Н.И. Кочетыгова (1973). В таких умовах утворюється опік IIIА-Б ступеня, що є стандартною моделлю розвитку експериментальної опікової хвороби (ЕОХ). Евтаназію щурів проводили під ефірним наркозом на 1-у, 7-у, 14-у, 21-у, 28-у добу, що відповідає стадіям розвитку опікового шоку, ранньої та пізньої токсемії і септикотоксемії. Одночасно забирали матеріал від інтактних щурів.

Для експериментальної корекції патологічних змін в легеневій тканині за умов опікової хвороби було використано ліпін («Ліпін», ЗАТ «Біолек», Україна). Ліпін – це ліофілізований яєчний фосфатидилхолін, у воді та кристалоїдних розчинах добре переходить в суспензію з утворенням ліпосом. Клінічне застосування ліпіну при захворюваннях, які супроводжуються гіпоксією і активацією перекисного окиснення ліпідів, дозволено Державним фармакологічним центром МОЗ України. Експериментальним тваринам щоденно вводили ліпін дозою 50 мг/кг (Федорук О.С., 2006) внутрішньоочеревинно, відразу після моделювання ЕОХ та контрольним щурам.

В легеневій тканині щурів визначали в умовах ЕОХ активність каталази (Корольок М. А., 1988), супероксиддисмутази (Кайдашев І.П., 2003), NO-синтази

(Hevel J.M., 1991), загальної протеолітичної активності (Уголев А.М., Тимофеев П.М., 1969), загальної антитриптичної активності (Веремєєнко К.Н., 1998), загального білку (Камишніков В.С., 2000), вміст NO_2^- (Hevel J.M., 1991), ТБК-реактантів (Стальна І.Д. та Гарішвілі Т.Г., 1977), молекул середньої маси (Габриелян Н.І., 1983), окисно-модифікованих протеїнів (Дубініна О.Ю., 2001), фосфоліпідів (Камишніков В.С., 2000), тригліцеридів (Меньшиков В.В., 1987), вільних жирних кислот (Камишніков В.С., 2000), загального холестеролу (Меньшиков В.В., 1987), вільного оксипроліну (Тетянець С.С., 1985), молочної кислоти (Беркало Л.В., 2003), пірвіноградної кислоти (Камишніков В.С., 2000).

Для морфологічного дослідження легень щурів в умовах ЕОХ використовували метод світлової мікроскопії. Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Хартон, за методом Ван-Гізон.

Кількісні дані результатів експериментальних досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми Microsoft Excel для Windows Professional. Для перевірки розподілу на нормальність застосовували критерій Шапіро-Вілка. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій U Мана-Уїтні – за його відсутності (Лакин Г.Ф., 1990; Лапач С.Н., Чубенко А.В., 2002). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Для вивчення вільно-радикальних процесів досліджували рівень ТБК-реактантів в легенях, що є маркером оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів. Відомо, що вміст ТБК-реактантів в організмі зростає при деградації поліненасичених жирних кислот під дією вільних радикалів. Вміст ТБК-реактантів у легеневій тканині щурів збільшився максимально, у порівнянні з контролем, у 3,12 рази ($p < 0,05$) на 1-у добу ЕОХ, та на 7-у добу – у 2,73 рази ($p < 0,05$), що відповідає стадіям опікового шоку та ранньої токсемії (табл. 1).

Таке зростання вказує на активацію перекисного окиснення ліпідів та виникнення оксидативного стресу в умовах опікової хвороби. В умовах експериментальної корекції ліпіном вміст ТБК-реактантів у легенях щурів був суттєво нижчим, ніж без введення препарату. Вміст ТБК-реактантів зростав у порівнянні з контролем максимально у 1,84 рази ($p < 0,05$) на 1-у добу опікової хвороби, що відповідає стадії опікового шоку, а далі поступово знижувався: на 7-у добу – у 1,31 рази ($p < 0,05$), на 14-у добу – у 1,23 рази ($p < 0,05$), досягнувши контрольних показників на 28-у добу. У стадію опікового шоку рівень ТБК-реактантів був нижче у 1,68 рази ($p < 0,05$) ніж без лікування. Це свідчить, що введення ліпіну значно зменшує активацію ПОЛ при опіковій хворобі і призводить до більш ранньої нормалізації його показників.

Окисна модифікація протеїнів є найбільш раннім маркером оксидативного стресу. Вміст окисномодифікованих протеїнів (ОМП) в тканинах легень щурів в умовах опікової хвороби змінювався наступним чином: на 1-у добу ЕОХ (опіковий шок) підвищення вмісту ОМП в тканинах легень порівняно з контролем склало в 1,58 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу (стадія токсемії) – у 1,74 рази ($p < 0,05$), досягнувши максимуму на 14-у добу – у 1,83 рази ($p < 0,05$), в подальшому він знижувався, проте

залишався вищим за норму. При використанні ліпіну також було зафіксоване зростання рівню ОМП у легенях, але на 1-у добу у він був нижче у 1,32 рази ($p < 0,05$), ніж без лікування.

Таблиця 1

Динаміка біохімічних показників тканин легень щурів при експериментальній опіковій хворобі та за умов корекції ліпіном ($M \pm m$; $n=7$)

Групи тварин	ТБК-реактанти, мкмоль/г тканини	Окисно-модифіковані протеїни, ум.од.	Молекули середньої маси, ум.од.
1. Контроль	40,18 ± 1,63	0,31 ± 0,013	0,11 ± 0,01
2. ЕОХ 1-а доба	125,01 ± 3,67*	0,49 ± 0,014*	0,19 ± 0,01*
3. ЕОХ 7-а доба	109,89 ± 2,01*	0,54 ± 0,014*	0,23 ± 0,01*
4. ЕОХ 14-а доба	92,72 ± 2,71*	0,57 ± 0,014*	0,24 ± 0,01*
5. ЕОХ 21-а доба	64,22 ± 1,63*	0,51 ± 0,015*	0,21 ± 0,01*
6. ЕОХ 28-а доба	54,94 ± 2,19*	0,44 ± 0,012*	0,28 ± 0,01*
7. ЕОХ 1-а доба + ліпін	74,15 ± 3,21*#	0,37 ± 0,01*#	0,14 ± 0,01*#
8. ЕОХ 7-а доба + ліпін	52,64 ± 2,16*#	0,41 ± 0,013*#	0,17 ± 0,01*#
9. ЕОХ 14-а доба + ліпін	49,73 ± 1,86*#	0,46 ± 0,01*#	0,21 ± 0,01*
10. ЕОХ 21-а доба + ліпін	46,38 ± 2,29*#	0,44 ± 0,01*#	0,16 ± 0,01*#
11. ЕОХ 28-а доба + ліпін	42,54 ± 1,08#	0,39 ± 0,01*#	0,13 ± 0,01#

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з контролем;

2. # - $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою ЕОХ без лікування.

Активация процесів вільнорадикального окиснення призводить до ендогенної інтоксикації. Відмічається, що ендотоксемія різного генезу супроводжується підвищенням концентрації молекул середньої маси (МСМ), при цьому рівень МСМ корелює з тяжкістю захворювання.

При опіковій хворобі вміст МСМ в тканинах легень щурів збільшився в 1,72 рази ($p < 0,05$) на 1-у добу ЕОХ, на 7-у добу – у 2,09 рази ($p < 0,05$), на 28-у добу – у 2,54 рази ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контролем. Це свідчить про розвиток ендотоксемії, суттєвих метаболічних розладів, накопичення продуктів вільнорадикального окиснення в легенях щурів при ЕОХ.

Рівень МСМ в тканинах легень щурів на фоні введення ліпіну зростав, але був значно нижчим ніж у контрольних тварин. Так, вміст МСМ збільшився в 1,27 рази ($p < 0,05$) на 1-у добу ЕОХ, досягнувши максимального показника на 14-у добу – у 1,91 рази ($p < 0,05$), і нормалізувався на 28-у добу. Динаміка зміни показника МСМ свідчить, що застосування ліпіну зменшує його рівень в усі досліджувані терміни, у стадію токсемії він був у 2,37 рази ($p < 0,05$) нижче, ніж без корекції. Отже, введення ліпіну знижує ступінь інтоксикації у досліджуваних тварин.

Для оцінки ефективності ферментативної ланки антиоксидантної системи в

легеневій тканині щурів вивчали активність каталази та супероксиддисмутази (табл. 2). При опіковій хворобі спостерігалось зменшення активності СОД вже на 1-у добу в 1,65 рази ($p < 0,05$) порівняно з контролем, далі показник знижувався на 7-у добу в 2,03 рази ($p < 0,05$) та на 14-у добу – в 2,18 рази ($p < 0,05$) відповідно. Потім активність СОД відновилась, але початкових значень так і не досягла. Також відзначалось зниження активності каталази у 1,47 рази ($p < 0,05$) на 1-у добу, після чого вона незначно підвищувалась, але залишалась нижче за контрольну: на 7-у добу – у 2,03 рази ($p < 0,05$), на 14-у добу – у 2,18 рази ($p < 0,05$), а на 28-у добу – у 1,44 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Мініміальна активність каталази відмічалась у стадію опікової токсемії. Активність СОД знижувалась на фоні ЕОХ і при введенні ліпіну максимально на 14-у добу – у 1,3 рази ($p < 0,05$), що відповідає стадії пізньої токсемії, проте була вище у 1,67 рази ($p < 0,05$), ніж без корекції, а на 28-у добу показник вже дорівнював контрольним значенням. Крім того, активність каталази також знижувалась найбільше на 14-у добу, але була вище у 1,51 рази ($p < 0,05$) ніж без лікування, а на 28-у добу поверталась до вихідних показників.

Таблиця 2

Динаміка активності ферментів тканин легень щурів при експериментальній опіковій хворобі та за умов корекції ліпіном ($M \pm m$; $n=7$)

Групи тварин	Активність СОД, мкмоль/хв·мг протеїну	Активність каталази, мкмоль/хв·мг протеїну	Активність НО-синтази, мкмоль/хв·мг протеїну
1. Контроль	2,58 ± 0,13	4,71 ± 0,13	4,22 ± 0,18
2. ЕОХ 1-а доба	1,56 ± 0,23*	3,19 ± 0,09*	11,9 ± 0,44*
3. ЕОХ 7-а доба	1,27 ± 0,17*	2,98 ± 0,12*	9,18 ± 0,29*
4. ЕОХ 14-а доба	1,18 ± 0,13*	2,16 ± 0,11*	6,98 ± 0,41*
5. ЕОХ 21-а доба	1,33 ± 0,14*	2,48 ± 0,10*	6,68 ± 0,31*
6. ЕОХ 28-а доба	1,79 ± 0,12*	2,83 ± 0,19*	5,94 ± 0,46*
7. ЕОХ 1-а доба + ліпін	2,36 ± 0,27*#	4,13 ± 0,35*#	6,11 ± 0,87*#
8. ЕОХ 7-а доба + ліпін	2,17 ± 0,24*#	3,86 ± 0,42*	7,26 ± 0,55*#
9. ЕОХ 14-а доба + ліпін	1,98 ± 0,33*#	3,27 ± 0,29*#	7,31 ± 0,52*
10. ЕОХ 21-а доба + ліпін	2,29 ± 0,32*#	4,19 ± 0,45*#	7,51 ± 0,43*
11. ЕОХ 28-а доба + ліпін	2,43 ± 0,25*#	4,68 ± 0,36*#	5,65 ± 0,48*

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ порівняно з контролем;

2. # - $p < 0,05$ порівняно з відповідною групою ЕОХ без лікування.

Таким чином, у щурів, які отримували ліпін, відбувалась активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту і показники швидше нормалізувались.

Для оцінки метаболічних змін в тканинах легень вивчали протеїназно-

інгібіторний потенціал шляхом дослідження загальної протеолітичної та антитриптичної активності.

Вивчаючи протеїназно-інгібіторний баланс легень щурів в умовах опікової хвороби, одержали наступні результати. На 1-у добу підвищення загальної протеолітичної активності порівняно з контрольними щурами склало в 2,35 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу протеолітична активність зросла в 2,14 рази ($p < 0,05$), на 28-у добу – у 1,21 рази ($p < 0,05$).

При цьому загальна антитриптична активність на 1-у добу зросла, а потім, на 7-у добу знизилась нижче ніж у контрольних щурів та продовжувала знижуватись, будучи на 28-у добу – у 1,35 рази ($p < 0,05$) нижче вихідних показників. Це свідчить про те, що в умовах ЕОХ активуються протеолітичні процеси в легенях, особливо в стадію опікового шоку, на фоні зниження рівня інгібіторів протеаз та розвивається дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

В умовах експериментальної корекції ліпіном спостерігалась нормалізація протеїназно-інгібіторного дисбалансу шляхом зменшення загальної протеолітичної активності на фоні зростання активності інгібіторів протеїназ. Так, на 1-у добу загальна протеолітична активність зросла в 2,38 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу – в 2,15 рази ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів. Загальна антитриптична активність на 1-у добу спочатку зросла, а потім знизилась на 7-у добу в 1,46 рази ($p < 0,05$), в порівнянні з контрольними щурами.

Таким чином, в умовах ЕОХ в легеневій тканині щурів розвинувся дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом. Експериментальна корекція ліпіном призвела до нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу в тканинах легень.

Активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) посідає важливе місце в розвитку пошкодження клітин при опіковій хворобі. Ступінь вираженості процесів ПОЛ буде залежити від розмірів та глибини опіків. В стані оксидативного стресу відбуваються зміни ліпідного складу в плазматичних мембранах клітин легень та порушення утворення сурфактанту.

Встановлено, що вміст фосфоліпідів на 1-у добу знизився у 1,34 рази ($p < 0,05$), що відповідає стадії опікового шоку. В подальшому рівень фосфоліпідів дещо підвищився, але залишався нижче контрольного. На 7-у добу ЕОХ, що відповідає стадії ранньої токсемії, вміст фосфоліпідів був нижче за контрольний у 1,27 рази ($p < 0,05$), поступово повертаючись до норми.

Введення ліпіну вірогідно підвищувало вміст фосфоліпідів в усі стадії ЕОХ, найсуттєвіше на 1-у добу у 1,21 рази ($p < 0,05$).

Рівень тригліцеридів (ТГ) в легеневій тканині в умовах опікової хвороби також знижувався, на 1-у добу – у 1,85 рази ($p < 0,05$), досягаючи мінімуму на 7-у добу (стадія токсемії) – у 1,94 рази ($p < 0,05$). В подальшому вміст ТГ починав зростати, але залишався нижчим за контрольний показник. Рівень ТГ у легеневій тканині при експериментальній корекції також знижувався у 1,27 рази ($p < 0,05$) на 1-у добу, але повертався до норми на 28-у добу.

Водночас, вміст вільних жирних кислот (ВЖК) зростав і перевищував контрольні показники у всі стадії ЕОХ. На 1-у добу ЕОХ – у 2,27 рази ($p < 0,05$), на 7-

у добу – у 2,45 рази ($p < 0,05$).

Зростання вмісту ВЖК при ЕОХ може бути пов'язане зі збільшенням активності фосфоліпази A_2 , зниженням інтенсивності окиснення вільних жирних кислот та пригніченням процесів реацилювання, а також зниженням інтенсивності включення жирних кислот у фосфоліпиди та тригліцериди.

Застосування ліпіну також сприяло зниженню рівня ВЖК, в порівнянні з аналогічними показниками у щурів з ЕОХ без корекції. Так, на 1-у добу вміст ВЖК підвищився у 1,76 рази ($p < 0,05$), а на 28-у добу майже повернувся до норми.

Також достовірно підвищувався вміст холестеролу в порівнянні з контролем. На 1-у добу він зріс у 1,31 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу – у 1,37 рази ($p < 0,05$), потім дещо знизився. При опіковій хворобі підвищується вміст холестеролу в порівнянні з контролем. При введенні ліпіну рівень холестеролу суттєво не зростає, підвищився на 1-у добу – у 1,14 рази. На 28-у добу рівень холестеролу повернувся до вихідних показників. Співвідношення фосфоліпиди/ холестерол зменшилось, але було вищим, ніж без корекції.

Патологічні зміни, що розвиваються при опіковій хворобі впливають на перебіг метаболічних процесів в тканинах легень, в тому числі на вміст субстратів і кінцевих продуктів гліколізу. Вивчення змін вуглеводного обміну, зокрема рівня пірвіноградної та молочної кислоти, як маркерів оксидативної стадії метаболізму вуглеводів. Зміни вмісту пірвату та лактату у легеневій тканині відображає стан біоенергетичних процесів.

Вивчаючи зміни рівня пірвату та лактату в легенях при ЕОХ, отримали наступні результати: на 1-у добу зниження рівня пірвату порівняно з контрольними щурами склало в 2,11 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу рівень пірвату знизився в 1,83 рази ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів, на 28-у добу – у 1,31 рази ($p < 0,05$). Водночас рівень молочної кислоти на 1-у добу зріс в 3,58 рази ($p < 0,05$), а потім почав знижуватись, залишаючись вищим ніж у контрольних щурів. Ці показники свідчать про те, що при опіковій хворобі активуються процеси анаеробного гліколізу в легенях, особливо в стадію опікового шоку, та розвивається лактоацидоз.

При застосуванні ліпіну рівень пірвату наближався до рівня контрольної групи тварин. Так, на 1-у добу рівень пірвату знизився в 1,57 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу – в 1,33 рази ($p < 0,05$), а вже на 21-у і 28-у добу рівень лактату повністю нормалізувався. Найбільше вміст лактату зріс на 1-у добу - в 2,99 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу – в 2,42 рази ($p < 0,05$), а потім поступово нормалізувався. Достовірне зменшення рівня лактату свідчить про зменшення активації анаеробних реакцій гліколізу.

Отже, використання ліпіну призводить до зменшення лактоацидозу в легеневій тканині та підвищення рівня пірвату. Позитивний вплив на вуглеводний та енергетичний обмін ліпіну є важливим механізмом його протекторної дії.

Для виявлення механізмів ушкоджуючого впливу опікової хвороби на тканини легень ми вивчали стан NO-ергічної системи. В умовах опікової хвороби в легенях щурів підвищувались активність NO-синтази (табл. 2), досягаючи максимуму на 1-у добу (підвищення складало в 2,6 рази ($p < 0,05$)), що відповідає стадії опікового шоку, в подальшому активність NO-синтази дещо знизилась, в період токсемії на 7-у добу перевищувала контрольні показники в 2,17 рази ($p < 0,05$), на 14-у добу в 1,65 рази

($p < 0,05$). В період септикотоксемії на 21-у добу опікової хвороби її активність була в 1,58 рази ($p < 0,05$), а на 28-у добу в 1,41 рази ($p < 0,05$) вища, ніж у контрольних щурів.

В умовах ЕОХ в легенях щурів відзначалось підвищення вмісту NO_2^- . Максимальне збільшення NO_2^- спостерігалось на 1-у добу опікової хвороби, порівняно з контролем в 4,91 рази ($p < 0,05$), далі показник знижувався, а потім знову починав зростати. Це може свідчити про поступове накопичення метаболітів NO у тканинах легень, крім того нітритредуктазні системи підвищують синтез NO .

Отже, при ЕОХ спостерігалось підвищення активності NO -ергічної системи в легенях щурів та накопичення в легеневої тканині NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азота та можливого субстрату для синтезу NO за рахунок нітритредуктазних систем.

При застосуванні ліпіну активність NOS на 1-у добу підвищилась в 1,45 рази ($p < 0,05$), а максимально на 21-у добу – в 1,78 рази ($p < 0,05$). Таким чином, в групі із застосуванням ліпіну активність NOS підвищувалась перші два тижні експерименту, а потім поступово поверталась до норми. Протягом усього експерименту активність NOS в легенях щурів була достовірно нижчою, ніж у контрольних тварин. Вміст NO_2^- при застосуванні ліпіну на 1-у добу зростав в 3,95 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу – у 3,12 рази ($p < 0,05$), на 28-у добу ЕОХ перевищував контрольні показники у 1,33 рази ($p < 0,05$).

Таким чином, корекція ЕОХ із застосуванням ліпіну призвела до нормалізації синтезу оксиду азота (II) в легеневої тканині щурів.

Вивчаючи вміст вільного оксипроліну в легенях в умовах опікової хвороби, одержали наступні результати: максимально він підвищувався на 1-у добу – в 1,69 рази ($p < 0,05$), що відповідає стадії опікового шоку. В подальшому, в період токсемії та септикотоксемії, рівень оксипроліну знижувався, на 7-у добу він перевищував вихідні показники в 1,54 рази ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про те, що ЕОХ супроводжується вираженою інтенсифікацією деструкції колагенових протеїнів сполучної тканини легень.

При застосуванні ліпіну відмічалось достовірне зниження вмісту вільного оксипроліну в легеневої тканині щурів з ЕОХ, порівняно з контролем. На 1-у добу рівень оксипроліну підвищувався в 1,53 рази ($p < 0,05$), на 7-у добу – в 1,44 рази ($p < 0,05$). На 28-у добу рівень оксипроліну повернувся до нормальних показників. Отже, препарат ліпін здатний стабілізувати стан сполучної тканини легень за умов ЕОХ.

Об'єктивним підтвердженням патологічних змін в легенях щурів за умов опікової хвороби є морфологічні дослідження. Встановлено, що на 1-у добу опікової хвороби в тканинах легень спостерігається десквамація епітелію слизових оболонок бронхіол (2), стаз і повнокрів'я в мікросудинах (4), периваскулярний набряк (5) (рис. 1). Таким чином, ЕОХ призводить до морфологічних змін в тканинах легень щурів.

На 1-у добу ЕОХ за умов корекції ліпіном у тканинах легень спостерігались набряк власної пластинки слизової оболонки бронхіоли (2), макрофагальна інфільтрація альвеолярної стінки (3) та нормалізація кровообігу в тканинах легень щурів (рис. 2).

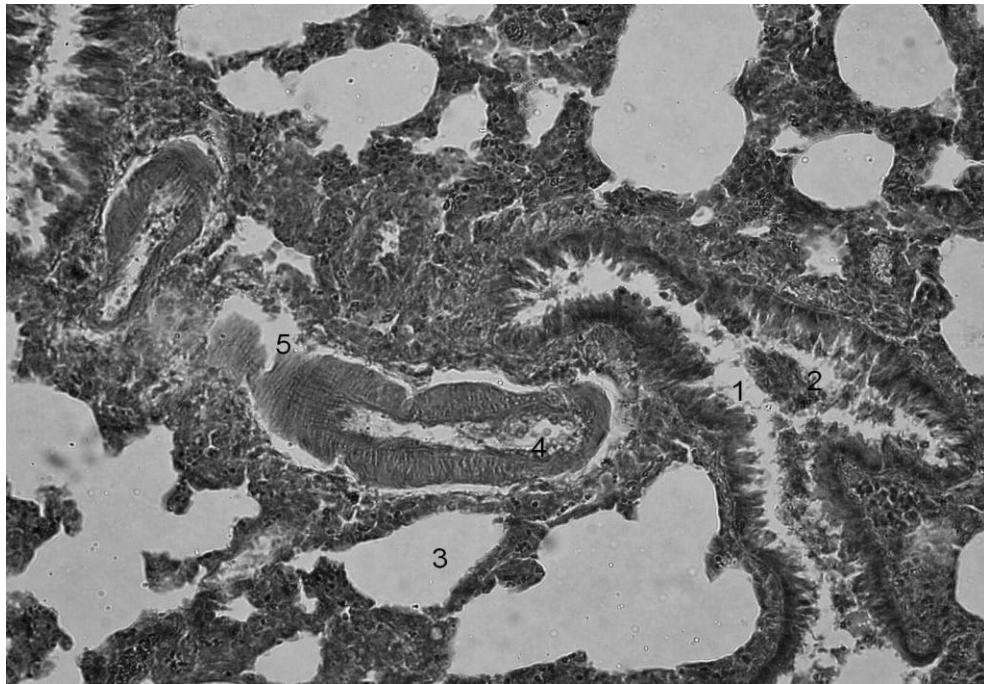


Рис. 1. Легені щурів на 1-у добу опікової хвороби. Забарвлення гематоксилін-еозин: Об.: 20: Ок.: 15.

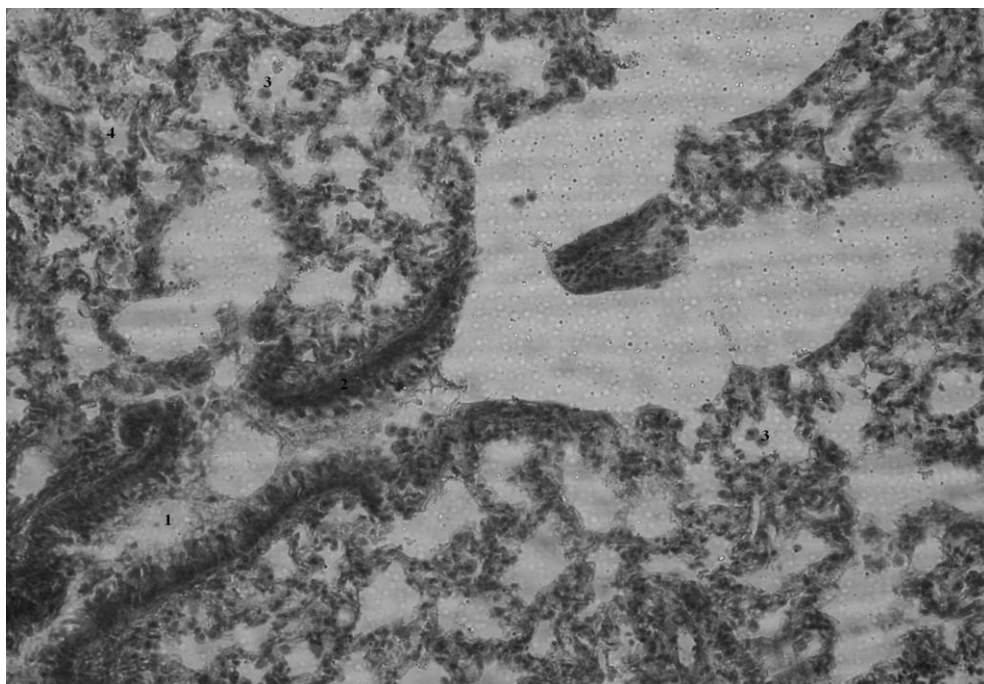


Рис. 2. Легені щурів на 1-у добу опікової хвороби за умов корекції ліпіном. Забарвлення гематоксилін-еозин. Об.: 20: Ок.: 15.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуальної задачі медичної біохімії, що полягає у експериментальному обґрунтуванні підвищення ефективності пульмопротекції при термічних опіках на основі встановлення впливу ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (ліпіну) на біохімічні та морфологічні зміни в легеневій

тканині у щурів з опіковою хворобою.

1. При експериментальній опіковій хворобі в тканинах легень щурів спостерігається розвиток оксидативного і нітрозативного стресу, ендотоксемії, про що свідчить вірогідне зростання вмісту ТБК-реактантів, окисно-модифікованих протеїнів, молекул середньої маси на фоні зниження активності каталази та супероксиддисмутази, підвищення активності NO-синтази. Виникає дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу, деструкція сполучної тканини, порушення ліпідного та вуглеводного обміну (зниження рівня тригліцеридів і фосфоліпідів на фоні зростання вмісту вільних жирних кислот та холестеролу, розвиток лактоацидозу), максимальні зміни спостерігаються на 1-у та 7-у добу, що відповідає стадіям опікового шоку та ранньої токсемії.

2. Введення ліпіну в дозі 50 мг/кг внутрішньоочеревинно протягом 28 діб не викликало порушень оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, протеїнового, ліпідного та вуглеводного обміну в легенях інтактних щурів.

3. Експериментальна корекція ліпіном (50 мг/кг) змін у легеневій тканині сприяє зниженню активності вільнорадикальних процесів та активації ферментативної ланки антиоксидантної системи на всіх стадіях розвитку опікової хвороби, на що вказує зниження рівня ТБК-реактантів у 1,68 рази, а окисно-модифікованих протеїнів – у 1,32 рази в стадію опікового шоку ($p < 0,05$). Водночас спостерігалось підвищення активності супероксиддисмутази 1,67 рази, а каталази – у 1,51 рази в стадію пізньої токсемії ($p < 0,05$).

4. У стадію септикотоксемії введення ліпіну знижує ступінь інтоксикації, вміст молекул середньої маси був у 2,37 рази ($p < 0,05$) нижче, ніж без корекції. Ліпін нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал, при цьому загальна протеолітична активність знизилась на 38,7%, зменшився вміст вільного оксипроліну в тканинах легень. Зниження вмісту лактату та зростання рівня пірувату на всіх стадіях опікової хвороби свідчить про антигіпоксичну дію ліпіну. Використання ліпіну також нормалізує ліпідний обмін, підвищуючи рівень фосфоліпідів, тригліцеридів та знижуючи вміст вільних жирних кислот, що пов'язано зі зменшенням інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів.

5. Застосування ліпіну нормалізує активність NO-синтази, знижуючи її активність у 1,94 рази ($p < 0,05$), та зменшує вміст нітритів у легеневій тканині щурів в стадію опікового шоку та ранньої токсемії.

6. Використання ліпіну в стадію опікового шоку та ранньої токсемії має виражений позитивний ефект на легеневу тканину, а саме покращує морфофункціональний стан мікросудин, зменшує ателектази, набряк інтерстицію легень, запальну інфільтрацію, епітелій слизової оболонки бронхіол майже не виявляє ознак десквамації.

7. Отримані в результаті роботи експериментальні дані обґрунтовують доцільність проведення подальших клінічних досліджень ліпіну як засобу для профілактики та лікування легневих ускладнень при опіковій хворобі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сухомлин Т.А. Патогенетичні механізми ушкодження легень при опіковій хворобі / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 184-189. *(Здобувачем особисто проаналізовані літературні джерела, стаття підготовлена до друку).*

2. Сухомлин Т.А. Активність вільнорадикальних процесів у легенях щурів в умовах експериментальної опікової хвороби / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // Світ медицини та біології. – 2012. – № 2. – С. 159-160. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

3. Нетюхайло Л.Г. Стан вільно-радикальних процесів, системи антиоксидантного захисту та протеолізу в легенях щурів при експериментальній опіковій хворобі / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Том 7, № 1. – С. 80-83. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

4. Сухомлин Т.А. Стан NO-ергічної системи легень щурів в умовах опікової хвороби / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15, № 3, ч. 1. – С. 315-317. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

5. Сухомлин Т.А. Експериментальна корекція препаратом «Ліпін» протеолітичної активності в легеневій тканині щурів в умовах опікової хвороби / Т.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2012. – Том 12, вип. 4 (40). – С. 181-183.

6. Сухомлин Т.А. Зміни показників вуглеводного обміну в легеневій тканині щурів в умовах опікової хвороби / Т.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Том 13, вип. 2 (42). – С. 227-229.

7. Сухомлин Т.А. Процеси перекисного окиснення ліпідів у легенях щурів за умов опікової хвороби та їх корекція препаратом «Ліпін» / Т.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Том 13, вип. 4 (44). – С. 187-190.

8. Нетюхайло Л.Г. Синдром «эндогенной» метаболической интоксикации во внутренних органах при экспериментальной ожоговой болезни / Л.Г. Нетюхайло, В.В. Бондаренко, Т.А. Сухомлин, Я.А. Басараб // Современные достижения азербайджанской медицины. – 2014. – №1. – С. 88-91. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

9. Сухомлин Т.А. Морфологічні зміни в легенях щурів при опіковій хворобі та їх корекція препаратом «Ліпін» / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло, Д.Є. Ніколенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Том 3, вип. 3 (112). – С. 196-199. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

10. Сухомлин Т.А. Експериментальна корекція змін NO-ергічної системи в легенях щурів при опіковій хворобі / Т.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2014. – Том 14, вип. 2 (46). – С. 155-157.

11. Сухомлин Т.А. Зміни в сполучній тканині легень за умов опікової

хвороби та їх корекція препаратом «Ліпін» / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // Медична хімія. – 2014. – Том 16, № 2 (59). – С. 35-37. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

12. Состояние антиоксидантной системы внутренних органов крыс при ожоговой болезни / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин, Я.А. Басараб, В.В. Бондаренко, С.В. Харченко // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Том 13, № 3. – С. 51-55. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

13. Пат. 75776 А Україна, МПК А 61 К 31/685. Спосіб лікування ускладнень з боку органів дихання при експериментальній опіковій хворобі / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин; заявник та патентовласник автори; заявл. 13.06.2012; опубл. 10.12.2012. – Бюл. № 23. – С. 45. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

14. Сухомлин Т.А. Активність протеолітичних процесів у легенях щурів в умовах експериментальної опікової хвороби / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // Медична хімія. – 2011. – Том 13, № 4 (49). – С. 165. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку.)*

15. Нетюхайло Л.Г. Стан вуглеводного обміну при опіковій хворобі / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин // Проблеми екології та медицини. – 2011. – Том 15, № 3-4 (додаток 1). – С. 117-118. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

16. Протеїназно-інгібіторний потенціал внутрішніх органів при опіковій хворобі / Л.Г. Нетюхайло, М.О. Клименко, Т.А. Сухомлин, С.В. Харченко, В.В. Бондаренко, Я.О. Басараб // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15, № 3, ч.2. – С. 362. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

17. Корекція препаратом «Ліпін» змін протеїназно-інгібіторного потенціалу внутрішніх органів щурів при опіковій хворобі / Л.Г. Нетюхайло, М.О. Клименко, Т.А. Сухомлин, С.В. Харченко, В.В. Бондаренко, Я.О. Басараб // Матеріали XIV конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Донецьк – Київ – Чікаго, 2012. – С. 67. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

18. Нетюхайло Л.Г. Молекули середньої маси у легенях щурів з експериментальною опіковою хворобою за умов корекції препаратом «Ліпін» / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин // Сучасні чинники розвитку медичних наук : мат. міжнар. наук.-практ. конф. : тези доп. – Львів, 2012. – С. 96-97. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

19. Сухомлин Т.А. Вільнорадикальні процеси у легенях і нирках щурів при експериментальній опіковій хворобі / Т.А. Сухомлин, Я.О. Басараб // Фізіологія: від молекул до організму : мат. II конф. молодих учених. : тези доп. – Київ, 2012. – С. 135. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

20. Netyukhaylo L.G. Experimental treatment of oxidative stress in the lung tissues

by “lipin” at burn disease / L.G. Netyukhaylo, T.A. Sukhomlyn // 7-th Lviv-Lublin conference of experimental and clinical biochemistry. – Lviv, 2013. – P. 121. (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку*).

21. Нетюхайло Л.Г. Корекція NO-ергічної системи у тканинах легень щурів за умов опікової хвороби / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної біохімії : мат. міжнар. наук. конф. : тези доп. – Дніпропетровськ, 2013. – С. 84. (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку*).

22. Нетюхайло Л.Г. Стан антиоксидантної системи в тканинах легень щурів при опіковій хворобі та їх корекція препаратом «Ліпін» / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин // Сучасні проблеми біологічної хімії : мат. наук.-практ. конф. : тези доп. – Харків, 2013. – С. 29. (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку*).

23. Сухомлин Т.А. Изменения белкового обмена в легких при ожоговой болезни и их коррекция препаратом «Липин» / Т.А. Сухомлин // Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье : XVII Всеросс. медико-биологическая конф. молодых исследователей : тезисы докл. – СПб., 2014. – С. 431-432.

24. Сухомлин Т.А. Зміни в сполучній тканині легень щурів при опіковій хворобі / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // XIII–е чтения В.В. Подвысоцкого : бюлл. мат. научной конф. – Одесса : УкрНИИ медицины транспорта, 2014. – С. 248. (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку*).

25. Sukhomlyn T.A. Changes of lipid composition in lungs of rats at burn disease / T.A. Sukhomlyn, L.G. Netyukhaylo // 7th International Congress of Pathophysiology Faculty of Sciences. – University Mohammed V. – Rabat, Morocco. – 4-7 September, 2014. – P. 117. (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку*).

26. Сухомлин Т.А. Застосування препарату «Ліпін» для корекції патологічних змін в сполучній тканині легень щурів при опіковій хворобі / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології : мат. VI пленуму товариства патофізіологів України та наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів : тези доп. – Вінниця, 2014. – С. 104. (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку*).

27. Сухомлин Т.А. Стан антиоксидантної системи в легенях щурів при опіковій хворобі та його корекція препаратом «Ліпін» / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // Матеріали XI Українського біохімічного конгресу. – Київ, 2014. – С. 140-141. (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку*).

АНОТАЦІЯ

Сухомлин Т.А. Біохімічні зміни в тканинах легень за умов експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпіном. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.32 – медична біохімія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2015.

Дисертаційна робота присвячена вивченню патологічних змін у тканинах легень за умов експериментальної опікової хвороби та обґрунтуванню корекції цих змін ліпіном.

Обґрунтовано положення про те, що провідну роль у розвитку патологічних змін в тканинах легень щурів при опіковій хворобі відіграють активація оксидативного стресу, перекисного окиснення ліпідів, розвиток ендогенної інтоксикації, пригнічення антиоксидантних систем, дисбаланс NO-ергічної системи, порушення енергетичного балансу, декомпенсація протеїназно-інгібіторного потенціалу, зростання колагенолітичної активності. Застосування ліпіну має позитивний корегуючий вплив на тканини легень за умов опікової хвороби, а саме, спостерігається пригнічення процесів вільнорадикального окиснення, про що свідчить зниження вмісту ТБК-реактивних, окисномодифікованих білків та молекул середньої маси, підвищується активність ферментів антиоксидантної системи, нормалізується ліпідний склад тканин легень, знижується вміст нітрит-аніонів, зменшується енергетичний дисбаланс, інгібуються процеси деполімеразації колагену, що підтверджується зниженням вмісту вільного оксипроліну, порівняно з тваринами, яким моделювали опікову хворобу без корекції.

Доведено позитивний вплив ліпіну на морфологічні зміни в легенях щурів при опіковій хворобі. При його застосуванні зменшується інтерстиціальний набряк, запальна інфільтрація, десквамація бронхіального епітелію.

Ключові слова: експериментальна опікова хвороба, легені, оксидативний стрес, ліпін

АННОТАЦИЯ

Сухомлин Т.А. Биохимические изменения в тканях легких в условиях экспериментальной ожоговой болезни и их коррекция липином. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.32 – медицинская биохимия. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2015.

Диссертационная работа посвящена изучению патологических изменений в тканях легких крыс в условиях экспериментальной ожоговой болезни и обоснованию коррекции этих изменений липином.

На 112 белых крысах-самцах изучены изменения NO-ергической системы, свободнорадикальных процессов, антиоксидантной системы, протеиназно-ингибиторного потенциала, липидного и углеводного обмена тканей легких.

Экспериментально доказано, что ведущую роль в развитии патологических изменений в тканях легких при ожоговой болезни играют дисбаланс NO-эргической системы, активация оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, снижение активности ферментов антиоксидантной системы, развитие эндогенной интоксикации, декомпенсация протеиназно-ингибиторного потенциала активация деполимеризации коллагеновых белков, нарушение энергетического баланса.

В условиях ожоговой болезни в тканях легких наблюдалось развитие оксидативного стресса, что сопровождалось повышением содержания ТБК-реактантов, окислительно-модифицированных белков и молекул средней массы, как маркера эндогенной интоксикации. Содержание ТБК-реактантов возросло в 3,12 раза ($p < 0,05$), окислительно-модифицированных белков – в 1,74 раза ($p < 0,05$), молекул средней массы – в 2,54 раза ($p < 0,05$). При этом активность ферментов антиоксидантной системы снижалась: активность каталазы в 2,03 раза ($p < 0,05$), а супероксиддисмутазы в 2,18 раза ($p < 0,05$). При экспериментальной коррекции липином в тканях легких снизилось содержание ТБК-реактантов, окислительно-модифицированных белков, молекул средней массы, повысилась активность супероксиддисмутазы и каталазы, что свидетельствует о снижении свободнорадикальных процессов и активации антиоксидантных систем в легких. Также при ожоговой болезни наблюдались изменения протеиназно-ингибиторного потенциала, повышалась общая протеолитическая активность в 2,35 раза ($p < 0,05$), а общая антитриптическая активность снижалась. При этом возрос уровень свободного оксипролина – в 1,69 раза ($p < 0,05$). Применение липина привело к уменьшению протеолитической активности и содержания свободного оксипролина, что можно объяснить снижением активности коллагеназ.

Доказано позитивное влияние липина на морфологические изменения в тканях легких при ожоговой болезни. При этом уменьшается интерстициальный отек, воспалительная инфильтрация, десквамация бронхиального эпителия.

Таким образом, обоснована эффективность использования липина для коррекции патологических изменений в тканях легких при ожоговой болезни.

Ключевые слова: экспериментальная ожоговая болезнь, легкие, оксидативный стресс, липин.

ANNOTATION

Sukhomlyn T.A. Biochemical changes in tissues of lungs at experimental burn disease and its correction by lipin. – The manuscript.

Dissertation for a degree of candidate of medical sciences, speciality 14.01.32 – medical biochemistry. – Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2015.

The dissertation is devoted to the study of influence of lipin on pathological changes in lungs at experimental burn disease.

The point has been proved that the leading role in the development of pathological changes in tissues of lungs at burn disease play decompensation of proteinase-inhibitory potential, activation of oxidative stress, depression of antioxidant systems, disbalance of NO-ergic system, violation of energetic balance, development of endogenous intoxication,

activation of collagen proteins catabolism.

Use of lipin has had a positive compensatory influence on tissues of lungs at burn disease, in particular it has been observed that processes of free radical oxidation have been oppressed that was proved by the content decrease of oxygen modified proteins, reactants of thiobarbituric acid and average mass molecules; activity of enzymes of antioxidant system in the researched tissues increased, normalization of proteolysis and lipid metabolism in comparison with animals in wich modeling experimental burn disease without correction.

Experimental correction by lipin leads to reduce the destructive effects in interstitium and terminal bronchioles of rats lungs at burn disease.

Key words: experimental burn disease, lungs, oxidative stress, lipin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЖК	– вільні жирні кислоти
ЕОХ	– експериментальна опікова хвороба
МСМ	– молекули середньої маси
ОМП	– окисна модифікація протеїнів
ПОЛ	– перикисне окиснення ліпідів
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК-реактанти	– реактанти тіобарбітурової кислоти
ТГ	– тригліцериди
NO	– оксид азоту
NOS	– NO-синтаза