

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КИЇВСЬКА ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.211-002:678.048]-092.9

**ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНІ ТА ІМУННІ МЕХАНІЗМИ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РИНИТАХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ТА
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МІСЦЕВОГО
ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНИХ АНТИОКСИДАНТІВ**

14.03.04 – Патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Суми – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному фармацевтичному університеті МОЗ України (м. Харків).

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
КРИЖНА СВІТЛАНА ІВАНІВНА,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
КЛИМЕНКО МИКОЛА ОЛЕКСІЙОВИЧ,
Чорноморський національний університет імені Петра Могили МОН України (м. Миколаїв), проректор з науково-педагогічної роботи та питань розвитку, професор кафедри медичної біології та хімії, біохімії, мікробіології, фізіології, патофізіології та фармакології.

доктор біологічних наук, професор
ГАРБУЗОВА ВІКТОРІЯ ЮРІЇВНА,
Сумський державний університет МОН України, професор кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології.

Захист дисертації відбудеться « 8 » листопада 2019 р. об 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий « ___ » _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент



О. С. Погорєлова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Поширеність запальних захворювань дихальних шляхів в Україні, як і у світі в цілому, не має тенденції до зниження, а ускладнення, що виникають, часто вкрай небезпечні і смертельно загрожують життю хворого. Згідно з даними Державної статистичної служби, хвороби дихальних шляхів посідають перше місце в структурі захворюваності населення України [Бережної В. В. и соавт., 2013]. Тому проблема підвищення якості лікування та профілактики запальних захворювань слизової оболонки носа, насамперед, риніту – є однією з актуальних у медицині. Як правило, гострий риніт має інфекційне походження і постійно реєструється при грипі та гострих респіраторних вірусних інфекціях [Радциг Е. Ю. и соавт., 2016]. До того ж, несвоєчасне і неправильне лікування цієї патології може викликати значні життєво небезпечні ускладнення (гайморит, абсцес головного мозку, гнійний менінгоенцефаліт, тромбофлебіт сигмовидного і кавернозного синусів), відсоток яких не зменшується, незважаючи на досягнення сучасної медичної науки, що і зумовлює соціально-економічну значимість цієї проблеми [Степанов Е. Н., 2011].

Сьогодні відомо, що підґрунтям для розвитку риніту є пошкодження тканини і розвиток запалення. Запалення включає в себе розгалужені молекулярні реакції і клітинну активність, які призначені для відновлення тканини. Доведено, що перебіг риніту супроводжується порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та виникненням патологічного кола, що підтримує і перебіг запалення, і зсуви антиоксидантного захисту тканин. Більше того, у процесі типової запальної реакції спостерігається дисфункція тканин внаслідок дії прооксидантних чинників через протеолітичну активність та регенерацію, продукцію нових гуморальних факторів для росту клітин і реформування нової функціональної та сполучної тканини [Campbell E. L. et al., 2016].

Лікування ринітів на початкових стадіях розвитку є оптимальною умовою профілактики тяжких інфекційних внутрішньочерепних ускладнень і визначає необхідність постійного його вдосконалення [Булгакова В. А., 2016]. Велика кількість досліджень присвячена вивченню здатності антиоксидантів запобігати хворобам на тлі запалення. Проте результати таких досліджень викликали велику невизначеність щодо впливу антиоксидантних засобів як на перебіг запалення, так і на імунологічні показники, та виявили необхідність подальшого вивчення цього питання [Zuercher A. W. et al., 2002; Wu R. Q. et al., 2014.].

Варто зазначити, що аналіз товарної структури українського ринку назальних засобів показав, що їх асортимент формується переважно за рахунок імпортованих препаратів, які є продуктами синтетичного походження, містять консерванти, барвники, що обумовлює побічні дії [Зупанець І., 2018]. Значна частина цих препаратів випускається у формі крапель або спреїв, що детермінує короткочасність фармакологічної дії. Останнім часом набули широкого застосування при терапії ринітів гелі з вмістом ефірних олій природного походження, що мають ряд певних переваг, а саме: безпечність та зручність використання в домашніх умовах, можливість застосування у дітей різних вікових груп, фізіологічне введення шляхом вдихання з повітрям [Тихонов О. І., 2003; Бархатова Е. И. и соавт., 2018].

Враховуючи вищевикладене, проведення дослідження щодо застосування гелю з вмістом природних ефірних олій та антиоксидантного засобу задля встановлення впливу антиоксидантних властивостей на перебіг ринітів різного походження є доцільним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (НДР №0103U000478, 2014-2018 рр.) та «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» НДР №0114U000945, 2014-2018 рр.) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Дисертант був співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження – з'ясування особливостей прооксидантно-антиоксидантних та імунологічних механізмів при експериментальних ринітах різного генезу та патогенетичне обґрунтування місцевого застосування природних антиоксидантів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

1. Оцінити динаміку та ступінь змін прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та імунного статусу при експериментальних ринітах різного генезу (хімічному та бактеріальному).

2. Встановити вплив місцевих лікувальних засобів із антиоксидантною активністю: гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз та імунний статус при експериментальних ринітах різного генезу.

3. Оцінити ефективність застосування вказаних місцевих лікувальних засобів при експериментальних ринітах різного генезу за результатами гістологічного дослідження.

4. Встановити ефективність застосування гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» на перебіг експериментального риніту за клінічними ознаками.

Об'єкт дослідження – механізми ринітів різного генезу та патогенетичне обґрунтування застосування місцевих антиоксидантних засобів природного походження.

Предмет дослідження – прооксидантно-антиоксидантні та імунні механізми, доцільність використання гелю «Імбирол» та мазі «Піносол».

Методи дослідження. Для розв'язання поставлених у роботі завдань були використані: ретроспективний, логічний, аналітичні методи – для аналізу даних спеціальної літератури, загальноприйняті: патофізіологічні, біохімічні, імунологічні, гістоморфологічні методи дослідження та методи математичної статистики (обробка отриманих експериментальних даних за допомогою прикладних комп'ютерних програм STATISTIKA 6.0 та MS EXCEL7.0).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної патологічної фізіології – роль антиоксидантів у патогенезі ринітів різного генезу, що

дозволяє патогенетично обґрунтувати принципи корекції даного патологічного процесу.

Доведено, що розвиток хімічного та бактеріального ринітів супроводжується некомпенсованим оксидативним стресом у експериментальних тварин протягом усього двотижневого періоду спостереження як на місцевому, так і загальному рівнях. Такі зсуви відбувалися на тлі підвищення рівня ДК і ТБК-реактивності як у назальних змивах, так і в сироватці крові, та зниження активності антиоксидантного захисту (АОЗ).

Встановлено достовірні некомпенсовані зміни показників місцевого імунітету слизової оболонки носа та гуморального вродженого імунітету в інтраназальних змивах та сироватці крові на моделях хімічного та бактеріального ринітів.

Доведено, що застосування місцевих лікувальних засобів із антиоксидантними властивостями – гелю «Імбирол», розробленого за участю дисертанта, та мазі «Піносол» – обумовлює потужний нормалізуючий вплив на перебіг хімічної травми та бактеріального запалення на місцевому та загальному рівнях за показниками активності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та АОЗ.

Терапія із застосуванням гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» сприяла нормалізації показників імунного статусу, які вірогідно не відрізнялися від інтактного контролю наприкінці експерименту. Ефективність гелю «Імбирол» дорівнювала такій мазі «Піносол» за показниками гуморального захисту (активність лізоциму в назальному секреті, рівень природних антитіл у сироватці крові), фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів та активності натуральних кілерних клітин.

Достовірно встановлено розвиток некомпенсованих вогнищевих некротично-деструктивних змін у різних відділах слизової оболонки дихальної порожнини носа на моделях хімічного та бактеріального ринітів у експериментальних тварин. Застосування місцевих лікувальних засобів знижує вираженість вказаних морфологічних ознак риніту, при цьому активність гелю «Імбирол» перевищувала ступінь впливу мазі «Піносол» на моделі хімічного риніту за ознаками місцевого (зменшення гіперемії, набряку, секреції) і резорбтивного (загальнотрофічні процеси, зменшення маси тіла, підвищення температури тіла) впливу.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена інформаційним листом №141-2018 МОЗ України, Укрмедпатентінформ «Комплекс ефірних олій як потенційний коректор неспецифічного імунітету при ринітах різного генезу» Крижна С. І., Київська Ю. О. від 2018 р.

Практичне значення одержаних результатів. Результати роботи поглиблюють та розширюють сучасні погляди на патогенетичні механізми риніту. На підставі отриманих даних запропоновано застосування місцевих антиоксидантів як патогенетичних коректорів ринітів різного генезу на прикладі гелю «Імбирол» та мазі «Піносол».

Окрім фрагменти наукових досліджень упроваджено в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, Харківського національного медичного університету; кафедрі анатомії, гістології, клінічної анатомії і оперативної хірургії Чорноморського національного університету

імені Петра Могили; кафедрі патологічної фізіології і ЦНДЛ Буковинського державного медичного університету; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету (акти впровадження від 27.04.2018 р., від 05.11.2018 р., від 16.02.2018 р., від 20.11.2018 р., від 28.08.2018 р. відповідно).

Особистий внесок аспіранта. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. У комплексі проведених досліджень особисто аспірантом проведено інформаційний пошук та аналіз даних літератури стосовно етіології та патогенезу й сучасного стану фармакотерапії захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ). Обґрунтовано та експериментально відтворено хімічний та бактеріальний риніти, проведено низку патофізіологічних та фармакологічних досліджень на базі центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) Харківського національного фармацевтичного університету (науковий керівник – проф. Крижна С. І., завідувач лабораторії – ст.н.с. Кошева О. Ю.). Здобувачем особисто статистично опрацьовано та проаналізовано одержані результати, написано всі розділи дисертації та сформульовано висновки, підготовлено матеріали до публікації. Особиста участь в усіх опублікованих наукових працях зі співавторами вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті — у списку фахових публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення, практичні результати з теми дисертаційної роботи викладені та обговорені на: I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017); Підсумковій науково – практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018); Conference «Theoretical and practical aspects of the use of biomedical markers in fundamental and applied medicine and biology» (March 27-29 2018, Prague, The Czech Republic); I Науково-практичній інтернет – конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2018); Наукова конференція «Визначення протизапальної активності гелю «Імбирол» (Одеса, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових робіт, серед яких 7 статей (5 статей у фахових наукових виданнях України, 2 статті у виданнях інших держав, 1 інформаційний лист, та 5 тез доповідей).

Обсяг та структура дисертації. Дисертація виконана на 231 сторінці машинопису, складається зі вступу, 8 розділів, висновків, додатків, списку використаних джерел, що містить 204 найменування, серед яких 119 – іноземні. Робота ілюстрована 39 таблицями та 26 рисунками. Обсяг основного тексту – 188 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження

Досліди проведені на 208 безпородних щурах-самцях масою тіла 180-220 г. Піддослідні тварини знаходилися у віварії центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ м. Харків (зав. ЦНДЛ – канд. фарм. наук, ст.н.с. Кошева О. Ю.) і перед початком експерименту проходили акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань впродовж семи днів. Усі втручання та евтаназію тварин

здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, внесеними в 1998 р.) та ухвали П'ятого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2013). Комісією з біоетики НФаУ порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол №3 від 15.03.2017 р.). Виводили з експерименту шляхом декапітації під легким інгаляційним наркозом (ексикатор) [Западнюк М. П. и соавт., 1983; Сологуб Т. В. и соавт., 2008]. Дослідження проводили у ЦНДЛ НФаУ, яка сертифікована ДФЦ МОЗ України (посвідчення №008/11 від 18.10.2011 р.).

Патофізіологічні методи полягали в моделюванні в експерименті хімічного та бактеріального ринітів. Модель хімічного риніту викликали шляхом введення вологого тампона, просякненого 40% розчином їдкого натру у кожную ніздрю носа тривалістю 1-2 секунди.

Експериментальну модель бактеріального риніту відтворювали шляхом інтраназального одноразового введення добової культури музейного штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (у кожний носовий прохід) у кількості $0,2 \text{ mm}^3$.

Після відтворення риніту щурів розподіляли на 4 групи: перша група – інтактний контроль, друга – контрольна патологія (експериментальний риніт), в третю та четверту групи входили тварини, яким на фоні розвитку хімічного і бактеріального ринітів інтраназально вводили препарати – гель «Імбирол» та мазь «Піносол» відповідно. Вивчення ступеня впливу антиоксидантів гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» на обох експериментальних моделях проводили шляхом їх місцевого нанесення шпателем або за допомогою ватної палички на слизову оболонку носа піддослідних тварин у кількості $0,2 \text{ mm}^3$ з 3-ї до 14-ї доби включно. Термін спостереження становив 14 днів. Параметри ПОЛ/АОЗ, імунологічні показники, клінічні ознаки, вивчали в інтраназальних змивах та сироватці крові, які досліджували на 3-й та 14-й день експерименту.

Змиви носової порожнини збирали через воронку в пробірку. Пробірку зі змивами центрифугували при 3000 об./хв. протягом 10 хв., в надосадовій рідині визначали біохімічні показники. Цитологічні дослідження проводили на клітинах, виділених зі змивів шляхом диференціального центрифугування [Западнюк М. П. и соавт., 1983; Дубинина Е. Е. и соавт., 1995; Камышников В. С., 2000; Камышников В. С., 2015].

Забір крові здійснювали з хвостової вени. Кров відстоювали до утворення згустку, а потім центрифугували впродовж 5 хв. зі швидкістю обертання центрифуги 3000 об./хв.

Із показників перекисного окислення ліпідів вивчали дієнові кон'югати (ДК) та продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-Р) [Меньшиков В. В., 1987; Андреева Л. И. и соавт., 1988]. ДК визначали спектрофотометрично при 233 нм класичним методом Z. Placer (1968) в модифікації Гаврилова В. Б., Мишкорудної М. І. (1983). ТБК-Р визначали за методом Стальної І. Д., Гаришвілі Т. Г. (1977).

Стан АОЗ оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) і активністю ферменту антиоксидантного захисту каталази (Кат). Визначення вмісту ВГ ґрунтується на здатності низькомолекулярних тіолових сполук при взаємодії з ДТНБ

(5,5-дитіо-біс (2-нітробензоатом) утворювати забарвлену сполуку – тіо-2-нітробензойну кислоту, водний розчин якої має максимум поглинання при $\lambda = 412$ нм [Beutler E et al., 1963]. Активність Кат оцінювали за методом Королюк М. А. зі співавт. В основі методу лежить здатність перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс [Королюк М. А. и соавт., 1988].

З імунологічних показників визначали лізоцим, фагоцитарну активність нейтрофілів, метаболічну активність нейтрофілів (НСТ-тест), активність натуральних (вроджених) кілерних клітин (НКК), титр гетерофільних аглютининів та гемолізинів.

Визначення концентрації лізоциму в назальному змиві проводили нефелометричним методом, заснованим на здатності лізоциму секретів слизової оболонки носа розщеплювати полісахариди клітинної оболонки бактерій *Micrococcus lysodenticus* [Дубинина Е. Е. и соавт., 1995; Меньшиков В. В., 2011].

Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали за фагоцитарним індексом (ФІ) та фагоцитарним числом (ФЧ). В якості тест-культури застосовували 0,05% суспензію формалізованих пекарських дріжджів [Самбур М. Б., Мельников О. Ф., 2004; Меньшиков В. В., 2011].

Загальну окислювально-відновну (метаболічну) активність нейтрофілів оцінювали в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) [Меньшиков В. В., 2011].

Активність натуральних кілерних (НК) клітин визначали в цитотоксичному тесті, заснованому на оцінці їх здатності лізувати трансформовані клітини [Кузовкова Н. А., 1991; Меньшиков В. В., 2011].

Рівень природних антитіл гемолізинів оцінювали за ступенем гемолізу еритроцитів барана під дією гемолізинів сироватки крові в присутності комплекменту [Камышников В. С., 2015].

Рівень природних гетерофільних антитіл визначали в реакції аглютинації з еритроцитами барана (реакція Пауля-Буннелля) [Камышников В. С., 2000; Меньшиков В. В., 2011; Камышников В. С., 2015].

Морфологічні дослідження слизової оболонки носа проводили на 7-у та 14-у добу експерименту. Досліджували слизову оболонку присінка носа та бічної стінки носового ходу щурів усіх 4-х експериментальних груп при кожному з експериментальних ринітів [Меркулов Г. А., 1969; Меньшиков В. В., 2011].

Клінічні ознаки вивчали за інтенсивністю носової секреції, динамікою маси і температурою тіла [Меньшиков В. В., 2011].

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою стандартних пакетів програм Exel (2007), і Statistica, v. 6,0 (StatSoft Inc., США) на персональному комп'ютері Pentium III. Визначення виду розподілу ознаки в вибірці проводили за використанням критерію Шапіро-Уїлкі, а рівність дисперсій розподілу ознак у групах – за допомогою критерію Левена. Для множинних порівнянь даних із нормальним розподілом проводили параметричний однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) і застосовували метод Стюдента-Ньюмена-Кейлса, а в інших випадках – ранговий аналіз варіацій за Крускалом-Уоллісом. Відмінності між вибірками вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати власних досліджень і обговорення

Порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при експериментальних ринітах різного генезу. Отримані дані свідчать про те, що в патогенезі ринітів суттєве значення мають порушення в системі ПОЛ/АОЗ. Такі порушення проявляються в збільшенні рівня первинних і вторинних продуктів ПОЛ в інтраназальних змивах і сироватці крові. Підвищення рівня ПОЛ відбувалося на початку експерименту і зберігалось протягом 2-х тижнів при обох видах риніту на місцевому та загальному рівнях. При хімічному риніті за показниками ПОЛ на 14-у добу в інтраназальних змивах рівень ТБК-продуктів достовірно зберігався на високому рівні та перевищував показники інтактної групи на 251% ($p<0,05$), ДК – на 150,3% ($p<0,05$); у сироватці крові рівень ТБК-продуктів підвищений на 216,1% ($p<0,05$), ДК – на 168,3% ($p<0,05$). На моделі бактеріального риніту в експериментальних тварин рівень ДК та ТБК-продуктів у інтраназальних змивах залишався на 14-у добу на 140,5% ($p<0,05$) та 247,0% ($p<0,05$) більше, ніж у контролі. Подібна ситуація була й у сироватці крові: вміст ДК перевищував контроль на 159,6% ($p<0,05$); ТБК-продуктів – на 216,1% ($p<0,05$). Встановлено, що до кінця терміну спостереження потужності власної АОЗ при моделюванні хімічної травми носової порожнини було недостатньо для компенсації вираженого окисного стресу. Активність Кат була знижена на 23,4% ($p<0,05$) та 34,8% ($p<0,05$) та ВГ на 26,2% ($p<0,05$) та 34,5% ($p<0,05$) відповідно в інтраназальних змивах та у сироватці крові на 14-у добу дослідження. Рівень показників АОЗ при бактеріальному риніті залишався низьким протягом усього експерименту (до 14-ї доби), за винятком активності каталази: в інтраназальних змивах вона підвищилася на 14-у добу на 126,7% ($p<0,05$) по відношенню до інтактного контролю, тоді як у сироватці крові активність Кат залишалася на некомпенсованому рівні й недостатність її становила 45,8% ($p<0,05$). Рівень ВГ був нижчим в інтраназальних змивах та у сироватці крові – на 26,2% ($p<0,05$) та 33,98% ($p<0,05$) відповідно. Це свідчить про неможливість власної АОЗ експериментальних тварин компенсувати порушення прооксидантно-антиоксидантного стану.

Встановлено високий ступінь порушення системи ПОЛ та АОЗ при різних видах риніту (хімічному та бактеріальному). Показники збільшувались на 3-ю добу і залишались високими до 14-ї доби при обох видах риніту. Доведено, що до кінця терміну спостереження потужність компенсаторних механізмів була недостатньою, що проявлялося високим коефіцієнтом оксидативного стресу (КОС) при обох видах ринітів на місцевому та системному рівнях, що свідчить про високий ступінь порушення прооксидантно-оксидантної рівноваги. Варто зазначити, що КОС був більш виражений при бактеріальному експериментальному риніті за показниками сироватки крові на 113% ($p<0,05$), тобто на системному рівні у порівнянні з хімічним ринітом.

Дослідження імунного статусу щурів з експериментальним ринітом різного генезу. Показано, що в патогенезі експериментальних гострих хімічного та бактеріального ринітів у щурів суттєве значення мають порушення стану неспецифічної ланки імунної відповіді. Так при хімічному риніті порушення проявляються активацією метаболічної активності нейтрофілів (НСТ-тест) – до 14-ї доби експерименту на 45,5% ($p<0,05$) – та зниженням інших показників клітинної, а

також гуморальної ланки: на 14-у добу недостатність лізоциму становила 22,7% ($p < 0,05$), ФІ – 16,3% ($p < 0,05$), ФЧ – 13,6% ($p < 0,05$), НК – 19,6% ($p < 0,05$), ГЛ – 17,1% ($p < 0,05$), ГА – 24,3% ($p < 0,05$). При бактеріальному риніті метаболічна активність нейтрофілів (НСТ-тест) – до 14-ї доби експерименту на 72,3% ($p < 0,05$) та зниженням інших показників клітинної, а також гуморальної ланки: на 14-у добу недостатність лізоциму становила 28,3% ($p < 0,05$), ФІ – 24,2% ($p < 0,05$), ФЧ – 31,8% ($p < 0,05$), НК – 67,9% ($p < 0,05$), ГЛ – 21% ($p < 0,05$), ГА – 35,5% ($p < 0,05$).

Означені зміни вказують на формування та підтримання оксидативного стресу за рахунок «метаболічного вибуху», який обумовлює незавершеність запалення в слизовій оболонці та неспроможність самостійного відновлення активності клітинної та гуморальної ланок неспецифічного імунітету на місцевому і системному рівнях. Такі порушення відбувалися на початку експерименту і реєструвалися протягом усього спостереження.

Отримані дані свідчать, що у патогенезі обох експериментальних ринітів важлива роль належить порушенням з боку клітинної та гуморальної ланок неспецифічного імунітету на місцевому і системному рівнях. Ступінь дисбалансу в імунній системі був вищим при моделюванні бактеріального риніту, що характеризувався більш вираженою метаболічною активністю нейтрофілів наприкінці експерименту за рахунок «метаболічного вибуху» – у 1,2 раза у порівнянні з хімічним ринітом, більш вираженим пригніченням інших досліджуваних показників неспецифічної імунної відповіді. Такий перебіг бактеріального риніту у порівнянні з хімічним свідчить про інтенсивніший запальний процес та, можливо, деструктивні процеси в результаті дихального вибуху нейтрофілів при цій формі риніту і посилення процесів ПОЛ протягом спостереження. Зміни параметрів спостерігаються при відтворенні експериментальних ринітів на 3-ю та 14-у добу. Встановлено, що гіперметаболічна активність нейтрофілів на моделях експериментальних ринітів призводила, з одного боку, до виділення вільних форм кисню та розвитку оксидативного стресу, а з іншого – викликала пригнічення показників лізоциму, ФІ, ФЧ, НК, ГЛ, ГА та призводила до незавершеності запалення в слизовій оболонці та неспроможності самостійного відновлення активності імунної системи.

Вплив природних антиоксидантів на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при експериментальних ринітах різного генезу. Виявлено, що при хімічному риніті в інтраназальних змивах на 14-у добу коефіцієнт оксидативного стресу знизився при застосуванні гелю «Імбирол» до 1,08 ($p < 0,05$) та при застосуванні мазі «Піносол» – до 1,41 ($p < 0,05$) проти 6,7 ($p < 0,05$) при риніті без лікування; у сироватці крові – при застосуванні гелю «Імбирол» – до 1,29 ($p < 0,05$) та при застосуванні мазі «Піносол» – до 2,79 ($p < 0,05$) проти 8,52 ($p < 0,05$) у тварин із ринітом без лікування на 14-у добу спостереження (рис. 1).

При бактеріальному риніті коефіцієнт оксидативного стресу в інтраназальних змивах на 14-у добу знизився при застосуванні гелю «Імбирол» до 0,66 ($p < 0,05$) та при застосуванні «Піносол» – до 0,864 ($p < 0,05$) проти 3,72 ($p < 0,05$) при риніті без лікування на 14-у добу; у сироватці крові при застосуванні гелю «Імбирол» – до 1,055 ($p < 0,05$) та при застосуванні гелю «Піносол» – до 1,94 ($p < 0,05$) проти

коефіцієнта 9,64 ($p < 0,05$) у тварин із ринітом без лікування на 14-у добу спостереження (рис. 2).

Отримані результати доводять позитивний вплив природних антиоксидантів при місцевому застосуванні на відновлення декомпенсованого прооксидантно-антиоксидантного балансу слизової оболонки носа та сироватки крові в умовах експериментального риніту різного генезу.

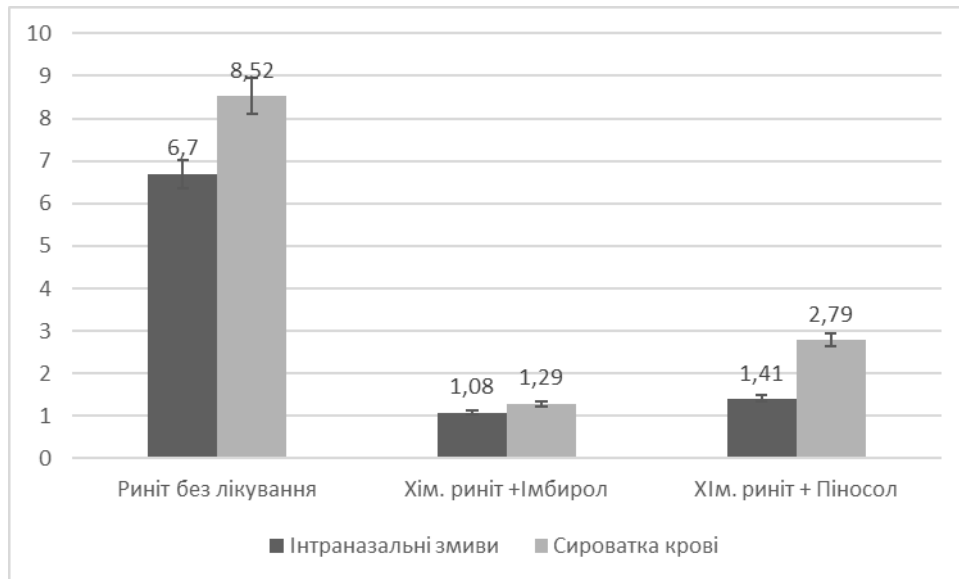


Рис. 1. Коефіцієнти оксидативного стресу в інтраназальних змивах та сироватці крові піддослідних тварин на моделі хімічного риніту на 14-у добу експерименту при застосуванні місцевих антиоксидантів.

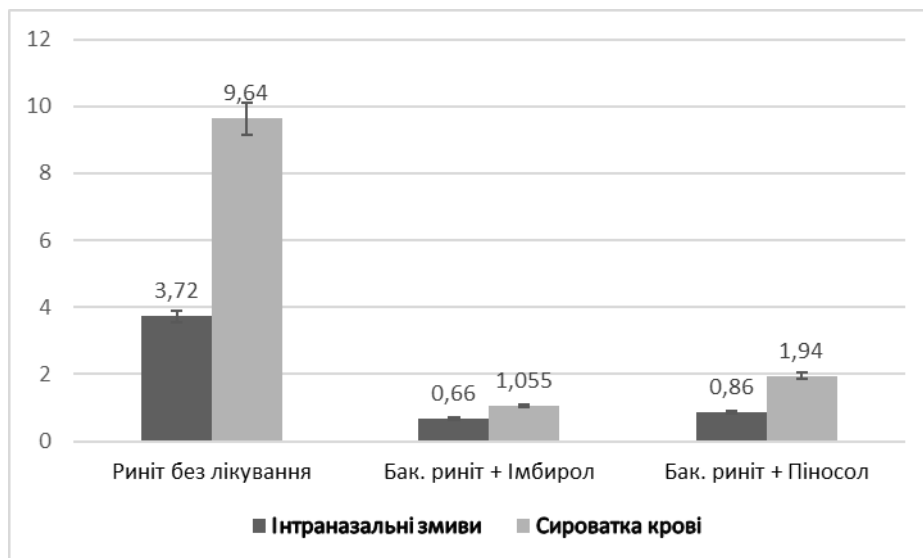


Рис. 2. Коефіцієнти оксидативного стресу в інтраназальних змивах та сироватці крові піддослідних тварин на моделі бактеріального риніту на 14-у добу експерименту при застосуванні місцевих антиоксидантів.

Вплив природних антиоксидантів на показники імунного статусу щурів з експериментальними ринітами різного генезу. Встановлено, що застосування

антиоксидантів місцевої дії з лікувальною метою на тлі відтворення експериментального гострого хімічного і бактеріального ринітів у щурів призводить до суттєвого поліпшення перебігу запального процесу. Лікувальний ефект гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» з антиоксидантними властивостями відбувався за рахунок позитивного впливу на стан показників клітинної та гуморальної неспецифічної резистентності як на місцевому, так і системному рівнях. Так, до 14-ї доби експерименту спостерігали достовірне зростання при обох видах риніту, коли вони достовірно не відрізнялися від значень інтактного контролю ($p < 0,05$), рівня лізоциму, функціональної та метаболічної активності фагоцитів (ФІ, ФЧ, НСТ-тесту), активності НК-клітин, показників ГЛ та ГА. При бактеріальному риніті концентрації ГА не тільки відновилися, а й достовірно збільшилися – для гелю «Імбирол» на 33% ($p < 0,05$) та мазі «Піносол» на 36,3% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками інтактної групи. Застосування засобів з антиоксидантною активністю за умов хімічного риніту повністю компенсувало недостатність власних клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності.

Проведені дослідження дозволили продемонструвати потужний вплив антиоксидантів, який полягає у здатності таких засобів нормалізувати показники клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності організму, навіть при місцевому застосуванні на тлі вираженого бактеріального запалення.

Гістологічне дослідження ефективності використовуваних антиоксидантів при експериментальних ринітах різного тенеу виявило розвиток некомпенсованих вогнищевих некротично-деструктивних змін у різних відділах слизової оболонки дихальної порожнини носа, проліферативної запальної реакції у власній пластинці, гіперсекреції епітеліальних клітин слизово-серозних залоз підслизового шару. Перебіг регенеративних процесів відбувався на тлі спотвореної регенерації: новоутворений епітелій у місцях пошкодження до 14-го дня дослідження трансформувалася у багат шаровий плоский. Встановлено, що наведена мікроскопічна картина близька до такої при травматичному риніті людини.

Установлено, що відтворення експериментального бактеріального риніту за допомогою *Staphylococcus aureus* призводить до розвитку низки патологічних змін у слизовій оболонці дихальної порожнини носа: вогнищевій деструкції епітелію, гіперплазії та гіперсекреції келихоподібних клітин, виразної запальної реакції у власній пластинці слизової оболонки та у підслизовому шарі, повнокровності судин різного калібру, гіперпродукції слизу залозами підслизового шару, що спостерігалися протягом експерименту до 14-го дня. Наведена мікроскопічна картина близька до такої при бактеріальному риніті людини.

Доведено позитивний лікувальний вплив застосування місцевих засобів із антиоксидантною дією при експериментальних ринітах у щурів: зменшувалися альтернативні прояви в епітеліальній вустілці досліджених відділів слизової оболонки носа, виразність запальної реакції у власній пластинці, нормалізувалася функціональна активність слизово-серозних залоз, прискорювався регенераторний процес у пошкодженій епітелії, що призводило до формування типового багаторядного миготливого епітелію вже на 7-й день дослідження. До 14-ї доби спостереження функціональна активність слизово-серозних залоз нормалізувалася.

Дослідження ефективності використовуваних антиоксидантів за клінічними ознаками при експериментальному хімічному риніті показало, що хімічне ураження слизової оболонки носа у щурів призводить до виникнення не тільки змін у слизовій оболонці дихальної порожнини носа (гіперемії і набряку м'яких тканин носа, появи слизистих та слизисто-гнійних виділень), а й у загальних клінічних ознаках запального процесу (зменшення маси тіла до 3-ї доби та достовірне підвищення температури тіла). Застосування засобів з антиоксидантною дією – гелю «Імбирол» і мазі «Піносол» – обумовлювало виражену протизапальну активність, яка проявляється як місцевим впливом на уражену слизову оболонку, так і загальним – на загальнотрофічні процеси в організмі експериментальних тварин.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної науково-практичної задачі патологічної фізіології – ролі антиоксидантів у патогенезі ринітів різного генезу, що дозволяє патогенетично обґрунтувати принципи корекції даного патологічного процесу.

1. Встановлено, що в патогенезі експериментальних ринітів суттєве значення має порушення в системі ПОЛ/АОЗ, що підтверджено показниками коефіцієнта окисного стресу: при моделюванні хімічного риніту спостерігали його підвищення в інтраназальних змивах до 9,52 ($p < 0,05$) на 3-ю добу та до 6,7 ($p < 0,05$) на 14-у добу; у сироватці крові – до 7,7 ($p < 0,05$) на 3-ю добу та до 3,72 ($p < 0,05$) на 14-у добу; при бактеріальному риніті – до 14,14 ($p < 0,05$) на 3-ю добу та до 8,52 ($p < 0,05$) на 14-у добу; у сироватці крові – до 15,48 ($p < 0,05$) на 3-ю добу та до 9,64 ($p < 0,05$) на 14-у добу. Динаміка змін коефіцієнта окисного стресу демонструє декомпенсований стан прооксидантно-антиоксидантної системи та недостатність власних систем, щоб компенсувати зміни, до кінця експерименту на обох експериментальних моделях ринітів. Ступінь порушення системи ПОЛ та АОЗ був більш виражений при бактеріальному експериментальному риніті, за показниками сироватки крові (на системному рівні).

2. Досліджено потужний позитивний вплив природних антиоксидантів на порушений прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз при хімічному та бактеріальному ринітах. Відновлення параметрів ПОЛ/АОЗ на 14-у добу експерименту характеризувалося зниженням коефіцієнта оксидативного стресу: на тлі хімічної травми в інтраназальних змивах при застосуванні гелю «Імбирол» до 1,08 ($p < 0,05$) та при застосуванні мазі «Піносол» до 1,41 ($p < 0,05$); у сироватці крові – відповідно до 1,29 ($p < 0,05$) та 2,79 ($p < 0,05$); на тлі бактеріального риніту в інтраназальних змивах до 0,66 ($p < 0,05$) та 0,86 ($p < 0,05$); у сироватці крові – до 1,055 ($p < 0,05$) та до 1,94 ($p < 0,05$). Місцеве застосування природних антиоксидантів призводить до відновлення декомпенсованого прооксидантно-антиоксидантного балансу слизової оболонки носа в умовах експериментального риніту різного генезу.

3. Встановлено, що у патогенезі обох експериментальних ринітів важлива роль належить порушенням із боку клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності як на місцевому, так і системному рівнях. Ступінь дисбалансу імунної системи був вищим при бактеріальному риніті, що характеризувався більш вираженою метаболічною активністю нейтрофілів наприкінці експерименту – у 1,2

раза ($p < 0,05$), більш значним пригніченням інших показників неспецифічної резистентності: рівня лізоциму, ФІ, ФЧ, активності НК-клітин у назальних змивах, рівнів ГЛ та ГА у сироватці крові.

4. Доведено, що застосування гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» на тлі хімічної травми призводить до відновлення метаболічної активності фагоцитів, рівня лізоциму, ФІ, ФЧ, активності НК-клітин у назальних змивах, рівнів ГЛ та ГА у сироватці крові до значень інтактного контролю. На тлі бактеріального риніту також відбувалося відновлення вказаних показників, при цьому вміст ГА у сироватці крові достовірно перевищував показники інтактного контролю – для гелю «Імбирол» на 33% ($p < 0,05$) та мазі «Піносол» на 36,3% ($p < 0,05$). Застосування засобів з антиоксидантною активністю за умов бактеріального риніту повністю компенсувало недостатність власних клітинної та гуморальної ланок неспецифічної резистентності.

5. Встановлено розвиток некомпенсованих вогнищевих некротично-деструктивних змін у різних відділах слизової оболонки дихальної порожнини носа, проліферативної запальної реакції у власній пластинці, гіперсекреції епітеліальних клітин слизово-серозних залоз підслизового шару на моделях хімічного та бактеріального ринітів у експериментальних тварин. Застосування місцевих антиоксидантних засобів знижує виразність морфологічних ознак риніту. Ефективність гелю «Імбирол» перевищувала таку мазі «Піносол» на моделі хімічного риніту за ознаками місцевого і резорбтивного впливу: зменшення набряку, секреції, гіперемії, зменшення маси тіла, підвищення температури.

6. Отримані результати патогенетично обґрунтовують можливість та доцільність застосування місцевих лікувальних засобів з антиоксидантною активністю – гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» – при гострому асептичному та бактеріальному ринітах. Використання лікувальних засобів на слизову оболонку носа призводить до формування типового багаторядного миготливого епітелію вже на 7-й день дослідження, нормалізації функціональної активності слизово-серозних залоз до норми до 14-ї доби спостереження.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Київська Ю. О. Дослідження впливу гелю «Імбирол» на морфологічний стан слизової носу щурів при моделюванні травматичного риніту. / Крижна С. І., Київська Ю. О., Козар В. В., Багмут І. Ю. // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2017. – №2 (48). – С. 66-70. (*Особистий внесок*: проведення експериментальних досліджень, участь у комплексній оцінці результатів, оформлення статті до друку).

2. Київська Ю. О. Дослідження впливу гелю «Імбирол» на показники ПОЛ та АОС слизової носу щурів при моделюванні травматичного риніту. / Крижна С. І., Київська Ю. О., Тюпка Т. І., Козар В. В. // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 4, Т. 3 (141). – С. 150-153. (*Особистий внесок*: проведення експериментальних досліджень, участь у комплексній оцінці результатів, оформлення статті до друку).

3. Київська Ю. О. Стан імунологічної резистентності в умовах експериментального бактеріального риніту та його фармакологічної корекції. / Крижна С. І., Київська Ю. О., Козар В. В. // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 1, Т. 2 (143). – С. 137-140. (*Особистий внесок*: проведення експериментальних досліджень, участь у комплексній оцінці результатів, оформлення статті до друку).

4. Київська Ю. О. Стан клітинної та гуморальної ланок імунітету в умовах експериментального риніту та його фармакологічної корекції. / Крижна С. І., Київська Ю. О., Козар В. В. // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 2, Т. 3 (144). – С. 144-147. (*Особистий внесок*: підготовка огляду літератури, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, оформлення статті до друку).

5. Київська Ю. О. Дослідження стану оксидативного стресу при експериментальних ринітах різного генезу/ Крижна С. І., Київська Ю. О., Тюпка Т. І., Козар В. В. // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип. 1, Т. 1 (148). – С. 133-137. (*Особистий внесок*: проведення експериментальних досліджень, участь у комплексній оцінці результатів, оформлення статті до друку).

6. Kievskaiia Yi. A. The study of new composition and acute toxicity of gel "Imbyrol"/ Kryghna S. I., Kievskaiia Yi. A., Bagmut I. Yu., Titkova A. V., Filipchenko S. N. // Medical Education, 2017. - №3. - P. 221-224 (*Особистий внесок*: підготовка огляду літератури, проведення експериментальних досліджень, оформлення статті до друку).

7. Kievskaiia Yu. A. Application of natural antioxidants in the composition of gel "Imbirol" for rhinitis of different genesis. / Kryzhna S. I., Kievskaiia Yu. A., Tyupka T. I., Kozar V. V. // Journal of education, helth and sport. Vol. 2, №3, 2018. P. 47-50. (*Особистий внесок*: підготовка огляду літератури, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, оформлення статті до друку).

8. Київська Ю. О. Комплекс ефірних олій як потенційний коректор неспецифічного імунітету при ринітах різного генезу/ Крижна С. І., Київська Ю. О. // Інформаційний лист №141-2018 МОЗ України, Укрмедпатентінформ (*Особистий внесок*: підготовка огляду літератури, участь у розробці загальної концепції наукової роботи, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, оформлення до друку).

9. Kievskaiia Yu. A. Features of the immune response in the experimental rhinitis and in the applying of gel "Imbirol". / S. I. Kryghna, O. I. Zalyubovska, T. I. Tyupka, Yu. A. Kievskaiia // Conference "Theoretical and practical aspects of the use of biomedical markers in fundamental and applied medicine and biology. March 27-29 2018, Prague, The Czech Republic. Biomedical markers in fundamental and clinical medicine. Vol. 2, №1, 2018. P. 75-76.

10. Київська Ю. О. Визначення антиексудативної активності нової комбінованої мазі «Імбирол» / Київська Ю. О., Козар В. В., Крижна С. І. // Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали І

Міжнар. наук.-практ. конф. (30-31 березня 2017 року). В 2-х.т., Т. 2. – Х.: НФаУ, 2017. – 392 с. – (Серія «Наука»). С. 160.

11. Київська Ю. О. «Ступінь порушення імунітету в умовах експериментального риніту». / Крижна С. І., Київська Ю. О., Тіткова А. В., Багмут І. Ю // Конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». 2018. – С. 34-35.

12. Київська Ю. О. «Визначення коефіцієнту оксидативного стресу при експериментальному хімічному риніті» / Київська Ю. О., Крижна С. І. // Національний фармацевтичний університет, м. Харків, I наукова-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб ті їхня фармакологічна корекція» (18 жовтня 2018р.) - Х.: Вид-во НФаУ, 2018. - 276 с. С. 133-134.

13. Київська Ю. О. «Визначення протизапальної активності гелю «Імбирол» / Київська Ю. О., Крижна С. І. // XVII-е чтения В. В. Подвысоцкого: Бюллетень материалов научной конференции (24-25 мая 2018 года). - Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. - 187с. С. 113-114.

АНОТАЦІЯ

Київська Ю. А. Прооксидантно-антиоксидантні та імунні механізми при експериментальних ринітах різного генезу та патогенетичне обґрунтування місцевого застосування природних антиоксидантів.

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Сумський державний університет, Суми, 2019.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному узагальненню і новітньому вирішенню актуальної науково-практичної проблеми сучасної біологічної та медичної патологічної фізіології – ролі антиоксидантів у патогенезі ринітів різного генезу, що дозволяє патогенетично обґрунтувати принципи корекції даного патологічного процесу.

Проведено патофізіологічні, біохімічні, імунологічні, гістоморфологічні методи дослідження щодо з'ясування механізмів ринітів різного генезу та патогенетичного обґрунтування застосування місцевих антиоксидантних засобів природного походження. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено доцільність використання гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» при ринітах завдяки доведеним механізмам впливу на прооксидантно-антиоксидантні та імунні ланки патогенезу.

Достовірно встановлено, що застосування місцевих антиоксидантних засобів знижує виразність морфологічних ознак риніту: вогнищевих некротично-деструктивних змін, проліферативної запальної реакції у власній пластинці, гіперсекреції епітеліальних клітин слизово-серозних залоз підслизового шару на моделях хімічного та бактеріального ринітів у експериментальних тварин. Отримані результати патогенетично обґрунтовують можливість та доцільність застосування місцевих лікувальних засобів з антиоксидантною активністю – гелю «Імбирол» та мазі «Піносол» – при гострому асептичному та бактеріальному ринітах.

Ключові слова: окисний стрес, антиоксиданти, хімічний риніт, бактеріальний риніт, імунний статус, гель «Імбірол», мазь «Піносол».

АННОТАЦІЯ

Киевская Ю.А. Прооксидантно-антиоксидантные и иммунные механизмы при экспериментальных ринитах различного генеза и патогенетическое обоснование местного применения природных антиоксидантов. -

Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. - Сумской государственный университет, Сумы, 2019.

В диссертационной работе приведены теоретическое обобщение и новое решение актуальной научно-практической задачи современной патологической физиологии - роли антиоксидантов в патогенезе ринитов различного генеза, что позволяет патогенетически обосновать принципы коррекции данного патологического процесса. Комплексное исследование нескольких параметров окислительного стресса и антиоксидантной защиты, иммунный статус для определения роли дисбаланса этих параметров при химическом и бактериальном ринитах позволило обосновать применение в качестве корректоров лекарственные средства с антиоксидантным действием естественного происхождения: гель «Имбірол» (содержит комплекс эфирных масел (имбиря, шалфея мускатного, майорана и чайного дерева) с антиоксидантными свойствами) и мазь «Піносол». Опыты проведены на беспородных крысах-самцах с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных. Всего было использовано 2 экспериментальные модели ринита (химический, бактериальный) и 21 метод исследования.

Установлено, что в патогенезе экспериментальных ринитов существенное значение имеют нарушения в системе ПОЛ / АОЗ (подтверждено показателями коэффициента окислительного стресса), нарушения со стороны клеточного и гуморального звеньев неспецифической резистентности как на местном, так и системном уровнях. Доказано мощное положительное воздействие природных антиоксидантов на нарушенный прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз при химическом и бактериальном ринитах на 14 сутки эксперимента: снижение коэффициента оксидативного стресса на фоне химической травмы в интраназальных смывах при применении геля «Имбірол» до 1,08 и при применении мази «Піносол» до 1,41; в сыворотке крови - соответственно до 1,29 и 2,79; на фоне бактериального ринита в интраназальных смывах до 0,66 и 0,86; в сыворотке крови - до 1,055 и до 1,94. Применение геля «Имбірол» и мази «Піносол» на фоне химической травмы и бактериального ринита приводит к восстановлению метаболической активности фагоцитов, уровня лизоцима, ФИ, ФЧ, активности НК-клеток в назальных смывах, уровней ГЛ и ГА в сыворотке крови до значений интактного контроля. Применение местных антиоксидантных средств снижает выраженность морфологических

признаков ринита. Полученные результаты патогенетически обосновывают возможность и целесообразность применения местных лечебных средств с антиоксидантной активностью - геля «Имбирол» и мази «Пиносол» - при остром асептическом и бактериальном ринитах.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксиданты, химический, бактериальный ринит, иммунный статус, гель «Имбирол», мазь «Пиносол».

SUMMARY

Kievskaiia Yi. A. Prooxidative-antioxidative and immune mechanisms at experimental rhinitises of different genesis and pathogenetic grounding of the local application of natural antioxidants.

The thesis for a degree of Candidate of Biology (PhD) in specialty 14.03.04 – pathophysiology. – The Sumy State University, Sumy, 2019.

The thesis is devoted to theoretical synthesis and the latest solution of the actual scientific and practical problem of modern biological and medical pathology physiology - the role of antioxidants in the pathogenesis of rhinitis of various geneses, which allows pathogenetically substantiate the principles of correction of this pathological process.

The pathophysiological, biochemical, immunological, histomorphological methods of investigation concerning the determination of rhinitis mechanisms of various geneses and pathogenetic substantiation of the use of local antioxidant agents of natural origin have been carried out. The expediency and feasibility of using the gel "Imbirol" and the "Pinosol" ointment in rhinitis have theoretically substantiated and experimentally confirmed due to proven mechanisms of action on the prooxidant-antioxidant and immune links of pathogenesis.

It is verified that the use of local antioxidant agents reduces the severity of morphological signs of rhinitis: focal necrotic-destructive changes, proliferative inflammatory reactions in the plate, hypersecretion of epithelial cells of the mucosal and serous glands of the submucosal layer on models of chemical and bacterial rhinitis in experimental animals. The obtained results give pathogenetic explanation to the possibility and appropriateness for application of local drugs with antioxidative activity – «Imbirol» gel and «Pinosol» ointment – for the treatment of acute aseptic and bacterial rhinitis conditions.

Kew words: oxidative stress, antioxidatives, chemical, bacterial rhinitis, immune status, «Imbirol», «Pinosol» ointment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

НК – натуральні кілери
АОЗ – антиоксидантний захист
ВГ – відновлений глутатіон
ВДШ - верхні дихальні шляхи
ГА – гетерофільні аглютиніни
ГЛ – гемолізини
ДК – дієнові кон'югати
Кат - каталаза
КОС – коефіцієнт оксидативного стресу
МОЗ – міністерство охорони здоров'я
НСТ – нитросиній тетразолій
НАМН – Національна академія медичних наук
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ТБК – тіобарбітурова кислота
ФІ – фагоцитарний індекс
ФЧ – фагоцитарне число
ЦНДЛ – центральна наукова дослідна лабораторія

*Підписано до друку 04.10.2019. Формат 60x84/16. Папір офсетний. Гарнітура Times
New Roman. Друк ризографія. Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова,*