

Заява про доступність даних

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Подяка /Acknowledgments

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 11.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.24-002-007.5.055.2.610

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606751>

М. С. Регеда, В. В. Галій-Луцька

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОРВИТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ ЩОДО КОРЕКЦІЇ ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ СТРЕСІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Authors information

Регеда, М. С. - <http://orcid.org/0000-0003-2810-914X>

Abstract. Regeda M. S., Galiy-Lutska V. V. **DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF CORVITIN AND THIOTRIAZOLINE REGARDING THE CORRECTION OF DEVIATIONS IN THE PARAMETERS OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEMS IN EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND IMMOBILIZATION STRESS.** *Danylo Halytsky Lviv National Medical University - lvivmedinst@gmail.com.* **The aim of the study** is to determine the effect of corvitin and thiotriazoline on the parameters of prooxidant-antioxidant systems under the conditions of experimental allergic alveolitis (EAA) and immobilization stress (IS). **Materials and Methods.** The study was conducted on 110 male guinea pigs (GP), weighing 180-210 g, which were included in 5 experimental groups (EG): the first — intact GP; the second — GP with EAA; the third — GP with IS; the fourth — GP with EAA and IS; the fifth — GP with EAA and IS, which were administered corvitin intraperitoneally at a dose of 40 mg/kg and thiotriazoline intramuscularly at a dose of 50 mg/kg from the 14th to the 24th day of the study. Removal from the experiment was carried out by the method of decapitation in terms corresponding to the stages of stress (1, 14 and 24 days). The reproduction of EAA was performed according to the method of O.O. Orekhov, Yu.A. Kyrylov, IS - according to the method of P. D. Horizontov, determination of malondialdehyde (MDA) - according to the method of E. N. Korobeynikov, diene conjugates (DC) - according to the method of V. B. Gavrilov, M. I. Myshkorudnaya, superoxide dismutase (SOD) — according to R. Fried, catalase (CT) — B. Holmes, C. Masters, ceruloplasmin (CP) — according to V. G. Kolb, V. S. Kamyshnikov.

Results. A sharp increase in the content of DC and MDA in the homogenate of lung tissue was observed in IS and progressive - in EAA, more pronounced when it was combined with IS, a sudden increase in the activity of SOD and CT in EAA under the conditions of IS with a further decrease in dynamics, while in combined pathology a gradual increase was observed progressive decrease in the activity of SOD, CT and CP. The use of corvutin and thiotriazoline from the 14th to the 24th day made it possible to reduce the level of DC by 29.83% ($p<0.01$) and MDA by 38.44% ($p<0.01$) in combination with increase of the activity of SOD by 45.02 % ($p<0.01$), CT by 80.48% ($p<0.01$) and CP by 50.35% ($p<0.01$) on the 24th day of the experiment compared to the parameters of EG with the experimental combination of EAA and IS without using prescribed medicines.

Key words: diene conjugates, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin, corvutin, thiotriazoline, allergic alveolitis, immobilization stress

Реферат. Рєгєда М. С., Галій-Луцька В. В. **ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОРВІТИНУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ ЩОДО КОРЕКЦІЇ ВІДХИЛЕНЬ ПАРАМЕТРІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ СТРЕСІ.** **Мета роботи** — визначити вплив корвітину та тіотриазоліну на параметри прооксидантно-антиоксидантних систем при експериментальному алергічному альвеоліті (ЕАА) та іммобілізаційному стресі (ІС). **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 110 самців морських свинок (МС), масою 180-210 г, що входили в 5 дослідних груп (ДГ): перша — інтактні МС; друга — МС з ЕАА; третя — МС з ІС; четверта — МС з ЕАА та ІС; п'ята — МС з ЕАА та ІС, яким з 14-ої до 24 доби внутрішньоочеревинне вводили корвітин, дозою 40 мг/кг, та внутрішньом'язово — тіотриазолін, дозою 50 мг/кг. Виведення з експерименту здійснювалось методом декапітації у терміни, відповідні стадіям стресу (1, 14 та 24 доби). Відтворення ЕАА виконувалось за методом О. О. Орєхова, Ю. А. Кирилова, ІС — за методикою П. Д. Горизонтова, малонового діальдегіду (МДА) — за методом Е. Н. Коробєйникова, дієнових кон'югатів (ДК) — за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкородної, супероксиддисмутази (СОД) — за R. Fried, каталази (КТ) — В. Holmes, С. Masters, церулоплазміну (ЦП) — за В. Г. Колб, В. С. Камишніковим. **Результати.** Спостєрігалось різке зростання вмісту ДК та МДА в гомогенаті легеневої тканини при ІС та прогрєсуючє — при ЕАА, більш вираженє при його поєднанні з ІС, раптовє підвищення активності СОД та КТ при ЕАА та ІС з подальшим зниженням в динаміці, тоді як при поєднаній патології виявлено поступовє прогрєсуючє зниження активності СОД, КТ та ЦП. Застосування корвітину та тіотриазоліну з 14-ої по 24 добу дозволило отримати зменшення рівня ДК на 29,83% ($p<0,01$) і МДА на 38,44% ($p<0,01$) та посилення активності СОД на 45,02% ($p<0,01$), КТ на 80,48% ($p<0,01$) та ЦП на 50,35% ($p<0,01$) в 24 добу експерименту порівняно з параметрами ДГ з експериментальним поєднанням ЕАА та ІС без використання зазначених лікарських засобів.

Ключові слова: дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмін, корвітин, тіотриазолін, алергічні альвеоліти, іммобілізаційний стрес

Вступ

Алергічний альвеоліт — це захворювання, в основі формування якого лежить розвиток імунно-запальних процесів, зокрема — реакцій гіперчутливості III та IV типів за Джеллом та Кумбсом, з переважним ураженням термінальних бронхіол, альвеол та інтерстицію легеневої тканини. Поширеність даної нозології становить приблизно 1,67-2,71 на 100 тисяч осіб і, зростаючи з віком, у осіб старше 65 років досягає значення 11,2 на 100 тисяч населення [1, 55]. Зважаючи на особливості патогенезу як алергічного альвеоліту, так і стресу, варто звернути на деякі спільні властивості, зокрема — гіперпродукцію прозапальних цитокінів та надмірну активацію лейкоцитів, що при ЕАА відіграє роль в процесах елімінації антигенів, стимулювання фагоцитозу та “оксидаційного стресу”, зумовленого стимуляцією НАДФН-оксидазної та мієлопероксидазної систем, що стають

джерелом вільних радикалів. Активаторами НАДФН-оксидази є синтезовані у високих концентраціях за умов стресу та запалення ІІ-1b, ФНП-α, TGF-1b, фактори росту, ангіотензин ІІ, ендотелін-1, тромбін, гістамін, серотонін, брадикінін [2]. Окрім цього, вільні радикали (ВР) утворюються і при β-окисненні жирних кислот, в ланцюгу транспортування електронів внутрішньої мембрани мітохондрій [3, 4], який містить щонайменше 11 сайтів, де вони можуть втрачатись та потрапляти в оточуюче середовище, збагачене киснем [5, 6], ксантиноксидазних, цитохром Р-450-залежних оксигеназних реакціях у мембранах ендоплазматичного ретикулуму, при окисненні гемоглобіну в метгемоглобін, реакціях кисню з Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} та Mn^{2+} [7, 8]. Ферментативна ланка антиоксидантного захисту (АОЗ) включає: супероксиддисмутазу, каталазу, церулоплазмін, глутатіон-пероксидазу, глутатіон-S-трансферазу, глутатіон-редуктазу, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу, в той час як неферментативна — аскорбінову кислоту, токоферол, вітамін А, α-ліпоєву, сечову кислоту, анзерин, карнозин, гомокарнозин [6, 7, 9]. В численних дослідженнях було підтверджено тенденцію саме до пригнічення активності АОЗ при алергійно-запальних патологіях та стресі (10–18) як ізольовано, так і ще більшою мірою — при їх експериментальному поєднанні [19–22].

Активована НАДФ-оксидаза транспортує електрони з НАДФ, забезпечуючи утворення супероксидного аніона у реакції одноелектронного відновлення кисню. СОД, молекулярною масою 33 кДа [5], що була відкрита Джо МакКордом та Ірвіном Фрідовичем у 1969 році [23], каталізує дисмутацію супероксид-аніону, який у високих концентраціях викликає пошкодження клітин, на молекулярний кисень і пероксид водню [4, 6, 23–29]. Існує 3 ізоформи СОД: СОД1 було виявлено в цитозолі, лізосомах, пероксисомах, ядрі та міжмембранному просторі мітохондрій [24, 25]; СОД2, продукований в цитозолі, проникаючи в мітохондріальний матрикс, відіграє роль у знешкодженні супероксид-аніонів, утворюваних внаслідок функціонування дихального ланцюга [24, 27]; СОД3, вперше виявлена Марклундом [25], є позаклітинною ізоформою та виробляється у зоні розташування ендотеліальних та гладком'язових компонентів судинної стінки легеневої тканини [23, 24, 29]. Ця ізоформа має на С-кінці домен зв'язування гепарину, що може приєднуватись і до колагену та фібуліну [24], що дозволяє їй фіксуватись на поверхні клітин і в позаклітинному матриксі, забезпечуючи захист від супероксид-аніону ще до виникнення його ушкоджуючого впливу на клітини. Каталаза, молекулярною масою 220–240 кДа, ген якої локалізований у 11 хромосомі [4], розкладає перекис водню на воду і молекулярний кисень [2–4, 6, 8, 24, 26, 28, 30]. Найбільшу активність даного ферменту відзначено у гепатоцитах, де вона становить до 40% пероксисомних білків [3, 8]. Поряд з зазначеним, перекис водню може розкладатися під дією глутатіонпероксидази та тіоредоксину [26]. Церулоплазмін, трансферин та металотіонеїн протидіють синтезу гідроксильного радикалу з перекису водню у реакціях Фентона, зменшуючи доступність вищезгадуваних металів зі змінною валентністю [4]. Церулоплазмін, кристалічну структуру якого було ідентифіковано у 1997 році, належить до сімейства мультиоксидаз міді [31–35]. Даний фермент, вперше описаний Holmberg і Laurell в 1948 році [31, 36], має молекулярну масу 132 кДа і складається з 1046 амінокислотних залишків, містить в своїй структурі 6 іонів міді та зв'язує приблизно 95% плазмової міді [31, 32, 35, 37]. Понад 90% міді, що транспортується у плазму з гепатоцитів, перебуває у формі секретованого церулоплазміну, роль якого як фероксидази плазми ссавців полягає у окисненні заліза з двовалентного стану до тривалентного, що, в свою чергу, запобігає його участі у реакції Фентона, створюючи умови для подальшого зв'язування з трансферином [31, 33, 35, 38, 39]. Окрім вищезазначеного, існує форма церулоплазміну, зв'язана з глікозилфосфатидилінозитолом, яку було виявлено у лімфоцитах, макрофагах, астроцитах, менінгеальних клітинах, в незначній кількості у клітинах нирок, серця, селезінки, молочної залози, плаценти, жовткового мішка, адипоцитах та клітинах Сертолі [31, 33, 34, 38, 39]. Даний фермент також вважається білком гострої фази запалення [31, 36, 39]. Повідомляється і про амінооксидазну активність церулоплазміну: даний фермент сприяє окисненню норадреналіну і адреналіну до адренохрому, а серотоніну — до 5-гідроксііндол-3-оцтової кислоти [31, 32, 55].

Загалом, вільні радикали (ВР) – це високореакційноздатні, нестабільні неорганічні

молекули або атоми, що внаслідок втрати неспареного електрона, мають один або декілька неспарених електронів на зовнішній орбіталі, тобто неповну зовнішню валентну оболонку [4, 25, 40]. Для ВР, що можуть з'являтися у великих кількостях в мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі та пероксисомах [25], характерні ушкоджуючі властивості. Так, перекис водню призводить до модифікації цистеїнових тіолів білків для редокс-залежної передачі сигналів [29]. У реакції Фентона, при його взаємодії з металами зі змінною валентністю, найчастіше — з двовалентним залізом, спричиняє до утворення гідроксильних аніонів та зміни валентності металів: так, залізо стає тривалентним [41]. Гідроксильний аніон, що є продуктом взаємодії молекул перекису водню з супероксиданіоном, викликає окиснення білків, функціональні порушення структури протеїнових компонентів рецепторів та їх функцій, зменшує проникність та плинність клітинних мембран, підвищує їх жорсткість, спричиняє появу окисних модифікацій мітохондріальної ДНК через пошкодження нуклеїнових кислот [40]. При недостатньому знешкодженні перекису водню каталазою, відбувається його використання мієлопероксидазою системою для продукції гіпохлоритного аніону, що викликає перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) плазматичних мембран та мембран органел, модифікацію білків антиоксидантних ферментів та пентозофосфатного циклу внаслідок утворення 3-хлортирозину та тирозильних радикалів [2]. До продуктів ПОЛ належать ДК, МДА та шиффові основи. ДК утворюються внаслідок вільнорадикального окиснення арахідонової кислоти з відривом водню в α -положенні та переміщення подвійного зв'язку, тоді як МДА виникає через окисну дегенерацію поліненасичених ліпідів [42].

Численні дослідження свідчать про здатність таких лікарських засобів, як Корвітин [11, 19, 21, 22, 43, 55] та Тіотриазолін [11–13, 15, 44], призводити до зниження вмісту продуктів ПОЛ в тканинах та активації антиоксидантних систем. Відомо, що Корвітин викликає стимулювання глутатіонової АОС [45], тоді як Тіотриазолін — супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, зростання рівня відновленого глутатіону, пригнічуючи окисну модифікацію ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, знижуючи утворення малонового діальдегіду, карбонільових білків, нітритирозину, 8-гідроксигуаніну [46, 47]. Також даний лікарський засіб конкурує з супероксидрадикалом за сульфгідрильні групи метіоніну та цистеїну, протидіє появі сульфоксидів та сульфонових груп [47]. Тіотриазолін зменшує утворення активних форм кисню в ксантиноксидазних реакціях та при функціонуванні ланцюга електронного транспорту внутрішньої мембрани мітохондрій. Тому виникає інтерес стосовно вивчення впливу поєднання вищевказаних препаратів на зміни активності АОС та концентрації продуктів ПОЛ у тканинах при захворюваннях, в основі патогенезу яких лежить алергія та запалення, а також при стресі.

Мета роботи — встановити характер зрушень показників стану прооксидантно-антиоксидантних систем, а саме: ДК, МДА, СОД, КТ, ЦП у гомогенаті легеневої тканини МС при ЕАА, ІС та їх поєднанні, оцінити можливість корекції значень вказаних параметрів шляхом використання корвітину та тіотриазоліну.

Матеріали та методи дослідженнями

Вивчення особливостей відхилень показників прооксидантно-антиоксидантних систем було виконано на 110 самцях морських свинок, масою 180–210 г, яких було включено у 5 дослідних груп: у першу входило 10 інтактних тварин; друга дослідна група, у якій здійснювалась експериментальна постановка алергічного альвеоліту, містила 30 морських свинок, включаючи в себе 3 підгрупи по 10 особин, при чому піддослідних тварин першої підгрупи було виведено з експерименту через 1 добу, другої — на 14 добу, а третьої — на 24; третя група, у якій проводилось моделювання іммобілізаційного стресу, налічувала 30 морських свинок, розподілених на три підгрупи по 10 тварин, що як і відповідні підгрупи другої групи, було виведено з експерименту у вищевказані терміни; четверта дослідна група з експериментальним відтворенням алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу, чисельністю 30 тварин, складалася з 3 підгруп по 10 морських свинок, виведення кожної з яких з експерименту відбувалось у відповідні раніше вказані доби; п'ята дослідна група — 10 тварин з експериментальним поєднанням алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу і десятиденним застосуванням тіотриазоліну виробництва ПАТ “Галичфарм”) в дозі 50 мг/кг внутрішньом'язово та

корвітину (виробництво “Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу”) у дозуванні 40 мг/кг внутрішньоочеревинно 1 раз на добу з 14 до 24 доби дослідження. Виведення з експерименту проводилось у терміни, що відповідають стадіям розвитку стресу: 1 доба — стадія тривоги (1-4 доби), 14 доба — стадія резистентності (5-14 доби) та 24 доба — стадія виснаження (триває від 15 доби), з використанням методу декапітації після попереднього введення налбуфіну гідрохлориду (виробництво ТОВ “Юрія-фарм”, Україна) у дозуванні 182 мг/кг внутрішньоочеревинно. Поводження з тваринами під час проведення досліджень відповідало нормам Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Моделювання алергічного альвеоліту здійснювалось за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [48], який полягає в попередній імунізації повним адьювантом Фрейнда — його введення у дозі 0,2 мл в задню лапку, внутрішньом’язово, з наступним використанням 0,2 мл 1% розчину бацили Кальмета-Жерена (БЦЖ) у вигляді внутрішньовенного введення (в хвостову вену) на 14 та 24 доби у підгрупах ще не виведених з експерименту тварин. Для відтворення іммобілізаційного стресу було застосовано метод П. Д. Горизонтова [49], що ґрунтувався на тригодинній іммобілізації морських свинок на операційному століку на спині з фіксацією за кінцівки. З метою визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті легеневої тканини було використано метод Е. Н. Коробейникова [50], дієнових кон’югатів (ДК) — метод В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної [51], активності супероксиддисмутази (СОД) — метод R. Fried [52], каталази (КТ) — В. Holmes, С. Masters [53], церулоплазміну (ЦП) — В. Г. Колб, В. С. Камишніковим [54].

Результати та їх обговорення

При експериментальній постановці ЕАА в гомогенаті легеневої тканини виявлено ознаки прогресування перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Спостерігалось збільшення концентрації ДК: через 1 добу від початку дослідження — на 21,6% ($p<0.01$), на 14 добу — на 32% ($p<0.01$), а на 24 добу — на 56,8% ($p<0.01$) відносно значення групи інтактних тварин (ГІТ). Помічено підвищення вмісту МДА через 1 добу — на 15,17% ($p<0.01$), на 14 добу — на 27,49% ($p<0.01$), а на 24 добу — на 60,19% ($p<0.01$) порівняно з показником ГІТ. Водночас, відзначалось послаблення активності ферментів антиоксидантних систем (АОС), при чому через добу відбувалось компенсаторне короточасне незначне її посилення. Так, активність СОД через 1 добу від початку відтворення ЕАА зросла на 5,49% ($p<0.01$), в подальшому знижуючись на 19,2% ($p<0.01$) в 14 добу і на 27,51% ($p<0.01$) на 24 добу відповідно в порівнянні з ГІТ, тоді як активність КТ через 1 добу підвищилась на 7,91% ($p<0.01$), на 14 добу — зменшилась на 25% ($p<0.01$), а на 24 добу — на 48,29% ($p<0.01$) відносно значення ГІТ. Поряд з вказаним, концентрація ЦП через 1 добу дослідження суттєвих змін не зазнала ($p>0.1$), однак вже на 14 добу було зафіксовано її зниження на 25,68% ($p<0.01$), а в 24 добу — на 30,35% ($p<0.01$) порівняно з ГІТ. Тобто, в даному випадку слід звернути увагу на схильність до прогресуючого утворення вільних радикалів внаслідок стимулювання ПОЛ, що проявлялось збільшенням рівня ДК і МДА у гомогенаті легеневої тканини, та спадання активності АОС в динаміці у вигляді зменшення СОД, КТ і ЦП з короткотривалим компенаторним посиленням активності через 1 добу від початку постановки ЕАА (табл. 1, рис. 1).

Варто звернути увагу на те, що у групі тварин, де було експериментально відтворено ЕАА, у гомогенаті легеневої тканини помічено збільшення вмісту ДК на 8, 55% ($p<0.01$) і МДА — на 10,7% ($p<0.01$) та спадання активності СОД на 23,4% ($p<0.01$), КТ — на 30,5% ($p<0.01$) і ЦП — на 26,54% ($p<0.01$) у 14 добу експерименту відносно відповідних показників через добу від його початку, тоді як на 24 добу було виявлено зростання концентрації ДК — на 18,79% ($p<0.01$) і МДА — на 25,65% ($p<0.01$) та зменшенням рівня СОД на 10,28% ($p<0.01$), КТ — на 31,05% ($p<0.01$) і ЦП — на 6,28% ($p<0.05$) порівняно з аналогічними показниками на 14 добу дослідження.

Під час моделювання ІС спостерігалось раптове підвищення концентрації продуктів ПОЛ — ДК та МДА, і прогресуюче послаблення активності АОС зі спаданням СОД, КТ і ЦП. Зокрема, вміст ДК через 1 добу від початку виконання дослідження зріс на 58,4% ($p<0.01$), в 14 добу — на 46,4% ($p<0.01$), а в 24 — на 47,2% ($p<0.01$) в порівнянні з ГІТ.

Таблиця 1 - Відхилення параметрів прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок при експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту

Група	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г	СОД, м.о./г	КТ, м.о./г	ЦП, мг/л
Контрольна група (інтактні тварини) (n=10)	12,5±0,4	21,1±0,8	127,6±3,8	46,8±2,5	25,7±0,73
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 1 доба (n=10)	15,2±0,4 *	24,3±0,7*	134,6±0,4*	50,5±0,7*	26,0±0,73#
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 14 доба (n=10)	16,5±0,4*	26,9±0,6*	103,1±0,3*	35,1±0,6*	19,1±1,1*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 24 доба (n=10)	19,6±0,3*	33,8±0,5*	92,5±0,7*	24,2±0,5*	17,9±0,8*

* - $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин;

- $p > 0,1$ порівняно з показником групи інтактних тварин

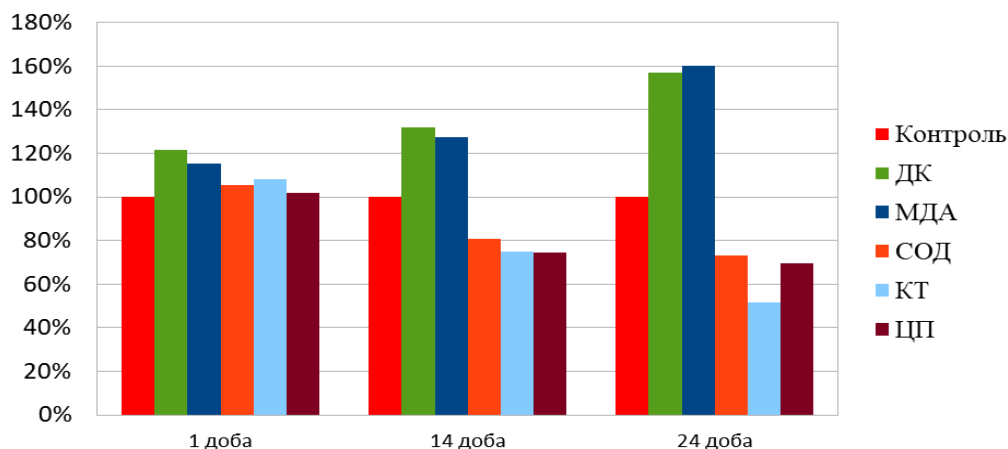


Рис. 1. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту (% від контролю)

Рівень МДА через 1 добу збільшився на 54,5% ($p < 0.01$), на 14 добу — на 43,13% ($p < 0.01$), а в 24 — на 36,97% ($p < 0.01$). Через 1 добу від початку відтворення ІС відзначено нетривале компенсаторне збільшення активності СОД на 6,43% ($p < 0.01$), КТ — на 9,4% ($p < 0.01$), а ЦП — на 13,23% ($p < 0.01$) порівняно з ГІТ, що супроводжувалось подальшим спаданням в динаміці проведення експерименту активності вищевказаних ферментів АОС: в 14 добу — СОД на 20,69% ($p < 0.01$), КТ — на 27,35% ($p < 0.01$), ЦП — на 29,18% ($p < 0.01$) відносно ГІТ, тоді як у 24 добу очевидним було ще більш виражене зниження СОД — на 26,8% ($p < 0.01$), КТ — на 45,3% ($p < 0.01$), а ЦП — на 29,96% ($p < 0.01$) в порівнянні з ГІТ (табл. 2, рис. 2).

При моделюванні іммобілізаційного стресу на 14 добу дослідження було зафіксовано після раптового підвищення — спадання концентрації ДК на 7,58% ($p < 0.01$) і МДА — на 7,36% ($p < 0.01$), а також зниження СОД на 25,48% ($p < 0.01$), КТ — на 33,59% ($p < 0.01$) і ЦП — на 37,46% ($p < 0.01$) відносно відповідних значень параметрів, що визначались через добу від початку експерименту. Поряд з зазначеним, на 24 добу дослідження вміст ДК — без достовірних змін ($p > 0.1$), для МДА ж знову було властиве незначне зниження на 4,31% ($p < 0.01$), що супроводжувалось зниженням активності СОД — на 7,71% ($p < 0.01$) і КТ — на 24,71% ($p < 0.01$) порівняно з аналогічними показниками, виявленими в даній дослідній групі

на 14 добу.

Таблиця 2. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок при постановці іммобілізаційного стресу

Група	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г	СОД, м.о./г	КТ, м.о./г	ЦП, мг/л
Контрольна група (інтактні тварини) (n=10)	12,5±0,4	21,1±0,8	127,6±3,8	46,8±2,5	25,7±0,73
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 1 доба (n=10)	19,8±0,3*	32,6±0,5*	135,8±0,4*	51,2±0,7*	29,1±0,8*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 14 доба (n=10)	18,3±0,5*	30,2±0,5*	101,2±0,3*	34,0±0,6*	18,2±1,1*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 24 доба (n=10)	18,4±0,5*	28,9±0,6*	93,4±0,7*	25,6±0,5*	18,0±1,1*

* - $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин;

- $p > 0,1$ порівняно з показником групи інтактних тварин

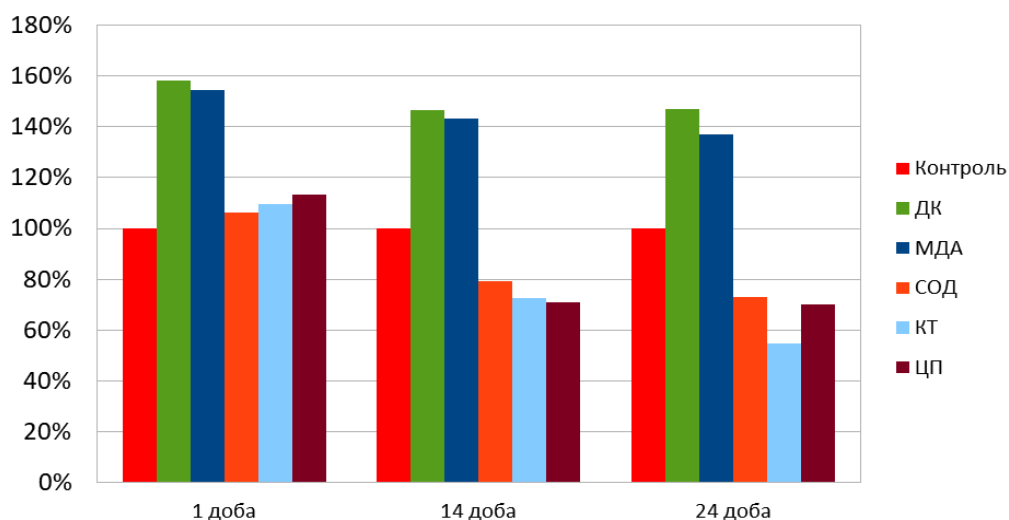


Рис. 2. Зрушення параметрів прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок в динаміці розвитку іммобілізаційного стресу (% від контролю)

За умов постановки ЕАА в поєднанні з ІС помічено зміни досліджуваних параметрів, подібні до таких, як при моделюванні ізолюваного ЕАА, проте більш різко виражені, що, очевидно, пов'язано з впливом ІС. Зокрема, виявлено збільшення вмісту ДК через 1 добу від початку проведення дослідження — на 64,8% ($p < 0,01$), у 14 добу — на 80% ($p < 0,01$), а в 24 — на 90,4% ($p < 0,01$) відносно ГІТ. Також визначалось підвищення концентрації МДА через 1 добу — на 68,72% ($p < 0,01$), у 14-ту — на 74,88% ($p < 0,01$), тоді як на 24-ту — на 88,63% ($p < 0,01$) порівняно з ГІТ. Відзначено зменшення рівня СОД через 1 добу — на 27,82% ($p < 0,01$), в 14 добу — на 34,8% ($p < 0,01$), а в 24-ту — на 44,12% ($p < 0,01$) відносно ГІТ, в той час як активність КТ знизилась на 48,5% ($p < 0,01$) через 1 добу, на 52,14% ($p < 0,01$) — в 14 добу, а на 55,13% ($p < 0,01$) в порівнянні з ГІТ — в 24 добу. Також спостерігалось спадання рівня ЦП на 31,52% ($p < 0,01$) через 1 добу, на 40,86% ($p < 0,01$) — у 14 добу і на 44,36% ($p < 0,01$) — у 24 добу дослідження порівняно зі значеннями відповідних показників ГІТ (табл. 3, рис.3).

Таблиця 3. Зрушення параметрів прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок за умов експериментального поєднання алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу

Група	ДК, нмоль/г	МДА, нмоль/г	СОД, м.о./г	КТ, м.о./г	ЦП, мг/л
Контрольна група (інтактні тварини) (n=10)	12,5±0,4	21,1±0,8	127,6±3,8	46,8±2,5	25,7±0,73
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 1 доба (n=10)	20,6±0,3*	35,6±0,5*	92,1±0,7*	24,1±0,5*	17,6±1,1*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 14 доба (n=10)	22,5±0,2*	36,9±0,4*	83,2±0,6*	22,4±0,4*	15,2±1,0*
Група тварин з експериментально відтвореним алергічним альвеолітом, 24 доба (n=10)	23,8±0,2*	39,8±0,3*	71,3±0,5*	21,0±0,3*	14,3±0,9*

* - $p < 0,01$ порівняно з показником групи інтактних тварин;

- $p > 0,1$ порівняно з показником групи інтактних тварин

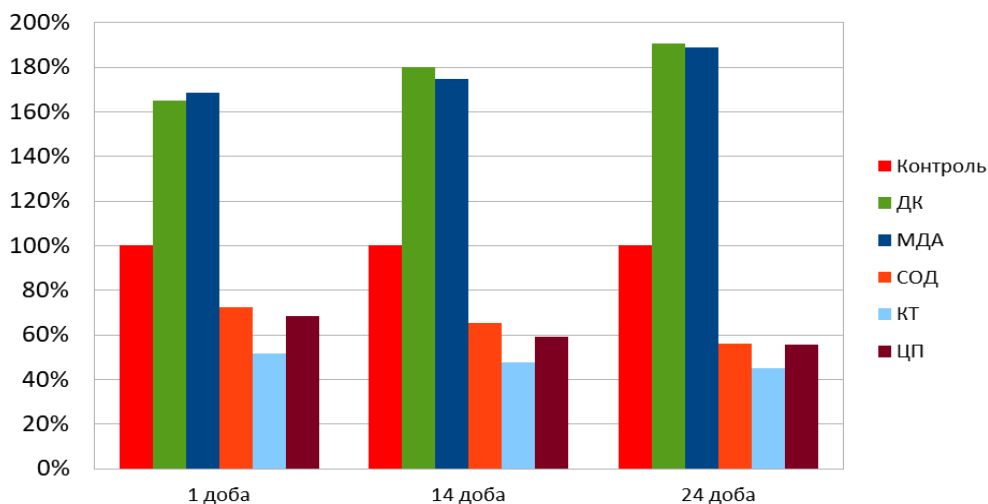


Рис. 3. Відхилення показників прооксидантно-антиоксидантних систем гомогенату легеневої тканини самців морських свинок при експериментальному моделюванні алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу (% від контролю)

В дослідній групі з експериментально поєднаною ЕАА і ІС на 14 добу експерименту спостерігалось підвищення концентрації ДК — на 9,22% ($p < 0.01$) і МДА — на 3,65% ($p < 0.01$), що супроводжувалось послабленням активності СОД на 9,66% ($p < 0.01$), КТ — на 7,05% ($p < 0.01$) і ЦП — на 13,64% ($p < 0.01$) в порівнянні з показниками, встановленими через добу від початку дослідження. Водночас, на 24 добу відзначено подальше збільшення вмісту ДК на 5,78% ($p < 0.01$) і МДА — на 7,86% ($p < 0.01$) і спадання рівня СОД на 14,3% ($p < 0.01$), КТ — на 6,25% ($p < 0.01$) і ЦП — на 5,92% ($p < 0.01$) відносно значень відповідних параметрів 14 доби.

У групі морських свинок, де на тлі експериментального відтворення алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу здійснювалось внутрішньоочеревинне введення корвітину (виробництво “Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу”) у дозі 40 мг/кг в поєднанні з внутрішньом’язовим застосуванням тіотриазоліну (виробництво ПАТ “Галичфарм”) у дозі 50 мг/кг з 14-ої по 24-ту доби, на 24 добу від початку проведення дослідження було виявлено ознаки посилення активності АОС у вигляді зростання рівня СОД на 45,02% ($p < 0.01$), КТ — на 80,48% ($p < 0.01$) та ЦП — на 50,35% ($p < 0.01$) порівняно зі

значеннями відповідних параметрів групи морських свинок, де було виконано експериментальне моделювання ЕАА в комбінації з ІС без введення жодних лікарських засобів. Закономірно, спостерігалось зниження концентрації продуктів ПОЛ: ДК — на 29,83% ($p<0.01$) та МДА — на 38,44% ($p<0.01$) відносно показників групи тварин з вищевказаною поєднанням ІС та ЕАА, де не відбувалось експериментального застосування будь-яких медичних препаратів. Це свідчить про наявність коригуючих властивостей даного поєднання препаратів щодо стану активності АОС у вигляді її стимулювання, що проявлялось збільшенням рівня СОД, КТ та ЦП, а також щодо пригнічення ПОЛ, на що вказує зниження вмісту ДК та МДА у гомогенаті легеневої тканини.

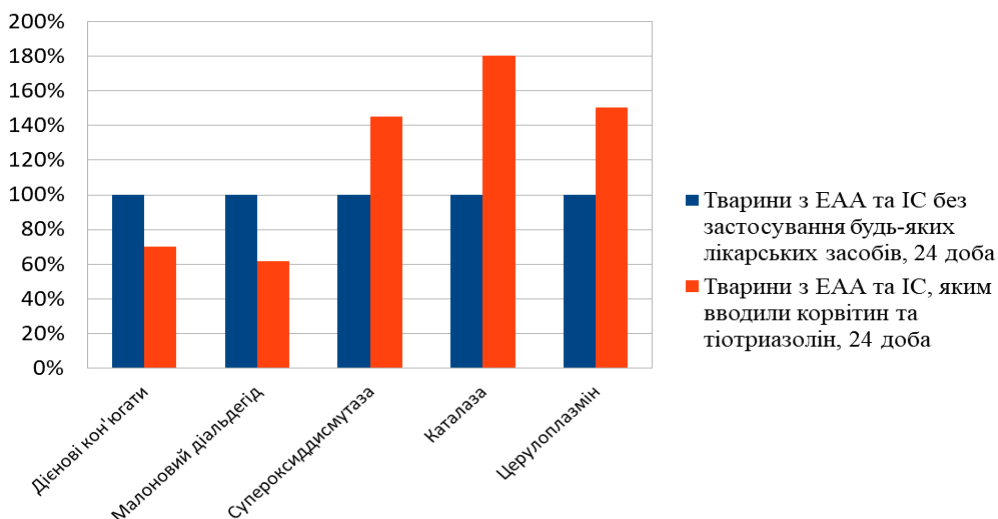


Рис. 4. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантних систем легеневої тканини самців морських свинок при експериментальному відтворенні алергічного альвеоліту в поєднанні з іммобілізаційним стресом на 24 добу дослідження без будь-яких фармакологічних втручань та за умов введення корвітину і тіотриазоліну (в % відносно значень відповідних показників групи тварин з експериментальним алергічним альвеолітом та іммобілізаційним стресом, яким не здійснювалось введення жодних лікарських засобів)

Висновки:

1. При ЕАА, ІС та їх комбінації у гомогенаті легеневої тканини відзначено підвищення вмісту продуктів ПОЛ, таких як ДК та МДА, та пригнічення активності АОС, продемонстроване зменшенням активності СОД, КТ та ЦП відносно інтактної групи тварин.

2. Вищевказані зрушення виникали раптово під час постановки ІС та набували прогресуючого характеру за умов ізолюваного ЕАА та його комбінації з ІС, будучи більш вираженими у випадку експериментально поєднаних моделей.

3. При моделюванні ізолюваних ЕАА та ІС спостерігалось компенсаторне зростання активності ферментів АОС, а саме: СОД, КТ та ЦП — через 1 добу від початку проведення експерименту проти контролю.

4. Виявлено коригуючий ефект комбінованого застосування корвітину та тіотриазоліну щодо параметрів АОС у вигляді збільшення активності СОД, КТ та ЦП, та стосовно забезпечення зниження вмісту продуктів ПОЛ, таких як ДК та МДА, у тканинах при ЕАА та ІС.

Перспективи подальших досліджень

Викликає зацікавлення можливість вивчення змін активності інших компонентів АОС та вмісту інших продуктів ПОЛ при ЕАА та ІС, а також при численних нозологіях алергічно-запального генезу ізолювано та в поєднанні зі стресом та визначення ефективності комбінації корвітину та тіотриазоліну стосовно здатності до коригування різних параметрів прооксидантно-антиоксидантних систем.

Література:

1. Leone PM, Richeldi L. Current Diagnosis and Management of Hypersensitivity Pneumonitis. *Tuberc Respir Dis* (Seoul). 2020;83(2):122–31. <https://e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2020.0012>
2. Гавриленко ТІ, Рижкова НО, Пархоменко ОМ, Довгань ОВ, Довгань НВ, Пасічниченко ОМ та ін. Сучасні погляди на роль нейтрофілів в імунній відповіді. *Фізіологічний журнал*. 2021;67(3):75–86.
3. Panahi Y, Yekta R, Dehghan G, Rashtbari S, Jafari NJ, Moosavi-Movahedi AA. Activation of catalase via co-administration of aspirin and pioglitazone: Experimental and MLSD simulation approaches. *Biochimie*. 2019;156:100–8. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908418302864>
4. Nandi A, Yan L-J, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1–19. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/9613090/>
5. Wright GSA, Antonyuk S V., Hasnain SS. The biophysics of superoxide dismutase-1 and amyotrophic lateral sclerosis. *Q Rev Biophys*. 2019;52:1–39. https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S003358351900012X/type/journal_article
6. Galasso M, Gambino S, Romanelli MG, Donadelli M, Scupoli MT. Browsing the oldest antioxidant enzyme: catalase and its multiple regulation in cancer. *Free Radic Biol Med*. 2021;172:264–72. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584921003750>
7. Korzhov VI, Zhadan VM, Polianska MO, Opimakh SG, Ignatieva VI. Oxidant and Antioxidant Systems of the Blood in Experimental Pulmonary Emphysema. *Asthma and allergy*. 2022;(4):38–44. <https://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/22/pdf22-4/38.pdf>
8. Hwang I, Uddin MJ, Pak ES, Kang H, Jin E-J, Jo S, et al. The impaired redox balance in peroxisomes of catalase knockout mice accelerates nonalcoholic fatty liver disease through endoplasmic reticulum stress. *Free Radic Biol Med*. 2020;148:22–32. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584919306604>
9. Gayashani Sandamalika WM, Kwon H, Lim C, Yang H, Lee J. The possible role of catalase in innate immunity and diminution of cellular oxidative stress: Insights into its molecular characteristics, antioxidant activity, DNA protection, and transcriptional regulation in response to immune stimuli in yellowtail clo. *Fish Shellfish Immunol*. 2021;113:106–17. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1050464821000875>
10. Семенців НГ. Зрушення функціонального стану окремих показників антиоксидантної та прооксидантної систем в печінковій тканині тварин на фоні розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2014;2(2):36–40.
11. Пороховська НВ. Порівняння антиоксидантних властивостей тіотриазоліну і корвітину при гострому імунотоксичному процесі в експерименті. *Медицина транспорту України*. 2015;1:41–5.
12. Пасічник МА. Порушення процесів вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту в печінці при експериментальному алергічному альвеоліті та їх корекція тіотриазоліном. *Вісник наукових досліджень*. 2015;1:112–3.
13. Пасічник МА. Особливості зрушень прооксидантно-антиоксидантних процесів у легенях за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2015;1(4):137–40.
14. Ковальська М. Є. Стан прооксидантної та антиоксидантної систем в тимусі морських свинок за умов формування експериментального алергічного альвеоліту. *Альманах науки*. 2017;7:56–8.
15. Байда МЛ. Особливості процесів ліпероксидації та стану антиоксидантного захисту у легенях морських свинок в різні періоди формування експериментального алергічного альвеоліту та корекція цих порушень тіотриазоліном. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2018;18(1):153–6.
16. Байда МЛ. Зміни вмісту маркерів прооксидантної системи та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок в різні періоди розвитку

експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(2):8–11. <https://en.jmbs.com.ua/archive/3/2/8>

17. Famitafreshi H, Karimian M. Modulation of catalase, copper and zinc in the hippocampus and the prefrontal cortex in social isolation-induced depression in male rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2019;79(2):184–92. <https://ane.pl/index.php/ane/article/view/2176>

18. Матолінець ОМ. Стан про-та антиоксидантної систем у паратрахеальних лімфатичних вузлах у тварин за умов експериментального алергічного альвеоліту. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2013;11(3):84–7.

19. Регада МС, Ковальська МС. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у легенях при експериментальному алергічному альвеоліті за умов іммобілізаційного стресу і корекція його порушень корвітином. *Медична та клінічна хімія*. 2018;20(1):81–5. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/8770>

20. Регада МС, Ковальська МС. Значення окремих показників прооксидантної системи в надниркових залозах тварин на етапах розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах стресу та їх корекція. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018;(2):86–9.

21. Регада МС, Ковальська МС. Вплив корвітину на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в легенях у динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах стресу. *Вісник наукових досліджень*. 2018;(1):118–22.

22. Ковальська МС, Жуковський ВС, Байда МЛ. Зміни окремих показників прооксидантної та антиоксидантної систем в тимусі тварин при експериментальному алергічному альвеоліті в умовах стресу та їх корекція. *Світ медицини та біології*. 2019;3(69):191–3. <https://womab.com.ua/en/smb-2019-03/8060>

23. Trist BG, Hilton JB, Hare DJ, Crouch PJ, Double KL. Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic. *Angew Chemie Int Ed*. 2021; 60(17):9215–46. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202000451>

24. Yan Z, Spaulding HR. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise. *Redox Biol*. 2020; 32:1–10. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231720303190>

25. Altobelli GG, Van Noorden S, Balato A, Cimini V. Copper/Zinc Superoxide Dismutase in Human Skin: Current Knowledge. *Front Med*. 2020;7:1–8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00183/full>

26. Rosa AC, Corsi D, Cavi N, Bruni N, Dosio F. Superoxide Dismutase Administration: A Review of Proposed Human Uses. *Molecules*. 2021;26(7):1–40. <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/7/1844>

27. Hciskalska M, Oidakowska M, Marek G, Milnerowicz H. Changes in the Activity and Concentration of Superoxide Dismutase Isoenzymes (Cu/Zn SOD, MnSOD) in the Blood of Healthy Subjects and Patients with Acute Pancreatitis. *Antioxidants*. 2020; 9(10):1–16. <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/10/948>

28. Nguyen-Powanda P, Robaire B. Aging and oxidative stress alter DNA repair mechanisms in male germ cells of superoxide dismutase-1 null mice. *Biol Reprod*. 2021; 105(4):944–57. <https://academic.oup.com/biolreprod/article/105/4/944/6294497>

29. Mathias M, Taylor J, Mendralla E, Perez M. Neonatal Extracellular Superoxide Dismutase Knockout Mice Increase Total Superoxide Dismutase Activity and VEGF Expression after Chronic Hyperoxia. *Antioxidants*. 2021; 10(8):1–13. <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/8/1236>

30. Li Y, Zhao X, Zhang L, Zhan X, Liu Z, Zhuo Y, et al. Effects of a Diet Supplemented with Exogenous Catalase from *Penicillium notatum* on Intestinal Development and Microbiota in Weaned Piglets. *Microorganisms*. 2020; 8(3):1–17. <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/3/391>

31. Liu Z, Wang M, Zhang C, Zhou S, Ji G. Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2022; 15:695–711. <https://www.dovepress.com/molecular-functions-of-ceruloplasmin-in-metabolic-disease-pathology-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO>

32. Mukhopadhyay BP. Insights from molecular dynamics simulation of human ceruloplasmin (ferroxidase enzyme) binding with biogenic monoamines. *Bioinformation*. 2019; 15(10):750–9. <https://www.bioinformation.net/015/97320630015750.htm>
33. Shang Y, Luo M, Yao F, Wang S, Yuan Z, Yang Y. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal*. 2020; 72:109633. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0898656820301108>
34. Lopez MJ, Royer A, Shah NJ. Biochemistry, Ceruloplasmin. *StatPearls*. 2023;1–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712859>
35. Tian L, Tan Y, Chen D, Lv M, Tan S, Soares JC, et al. Reduced serum TNF alpha level in chronic schizophrenia patients with or without tardive dyskinesia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2014; 54:259–64. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584614001316>
36. Li Z-D, Li H, Kang S, Cui Y-G, Zheng H, Wang P, et al. The divergent effects of astrocyte ceruloplasmin on learning and memory function in young and old mice. *Cell Death Dis*. 2022; 13(11):1–16. <https://www.nature.com/articles/s41419-022-05459-4>
37. Arenas de Larriva AP, Limia-Pérez L, Alcalá-Díaz JF, Alonso A, Lypcz-Miranda J, Delgado-Lista J. Ceruloplasmin and Coronary Heart Disease—A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12(10):1–15. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3219>
38. Ryan F, Zarruk JG, Цзяlein L, David S. Ceruloplasmin Plays a Neuroprotective Role in Cerebral Ischemia. *Front Neurosci*. 2019; 12:1–15. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00988/full>
39. Chen F, Han B, Meng Y, Han Y, Liu B, Zhang B, et al. Ceruloplasmin correlates with immune infiltration and serves as a prognostic biomarker in breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(16):20438–67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34413268>
40. Balendra V, Singh SK. Therapeutic potential of astaxanthin and superoxide dismutase in Alzheimer's disease. *Open Biol*. 2021; 11(6):1–11. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.210013>
41. Chakravarty D, Bihani SC, Banerjee M, Ballal A. Novel molecular insights into the anti-oxidative stress response and structure–function of a salt-inducible cyanobacterial Mn-catalase. *Plant Cell Environ*. 2019;42(8):2508–21. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pce.13563>
42. Дроник ІС. Антиоксидантна система у хворих на артеріальну гіпертензію при фізичному навантаженні [дисертація]. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 2020. 212 с.
43. Регада МС, Ковальська МС. Значення окремих показників прооксидантної системи в наднирникових залозах тварин на етапах розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах стресу та їх корекція. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:86–9. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/8916>
44. Колішецька МА. Значення процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок у патогенезі експериментальної бронхіальної астми та експериментальної виразкової хвороби шлунка та їх фармакологічна корекція. Медична та клінічна хімія. 2021;23(1):63–7.
45. Koptev MM, Bilash SM, Pronina OM, Sydorenko AH, Kokovska O V., Pirog-Zakaznikova A V., et al. MODERN VIEWS ON THE CORRECTION OF MALADAPTIVE STRESS REACTIONS BY FLAVONOID GLYCOSIDES PRESCRIPTION. *Bull Probl Biol Med*. 2021;3(1):57–61. [https://vpbm.com.ua/en/issue-3-\(161\),-2021/14858](https://vpbm.com.ua/en/issue-3-(161),-2021/14858)
46. Беленічев ІФ, Візір ВА, Мамчур ВЙ, Курята ОВ. Місце тіотриазоліну в галереї сучасних метаболітотропних лікарських засобів. Запорізький медичний журнал. 2019;21(1(112)):118–28.
47. Кривенко ВІ, Колесник, М. Ю. Беленічев, І. Ф. Кучеренко ЛІ, Мазур ІА, Ядловський, О. Є. Павлов СВ. Тіотриазолін у підвищенні ефективності і безпеки комплексного лікування Covid-19. Новини медицини та фармації. 2022;2(779):6–10.
48. Орехов ОО, Кирилов ЮА. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом

альвеолите. Архив патологии. 1985;10:54–61.

49. Горизонтов ПД, Белоусова ОИ, Федотова МИ. Стресс и система крови. Медицина; 1983. 239 с.

50. Коробейникова ЭН. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1989;7:8–10.

51. Гаврилов ВБ, Мишкорудная МИ. Лабораторна діагностика ішемічної хвороби серця. Київ: Здоров'я; 1989. Спектрофотометричне определение содержания гидропероксидов липидов в плазме; с. 170–1.

52. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxyde dismutase. Biochimie. 1975;57(5):657–60.

53. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett. 1970;11(1):45–8.

54. Колб ВГ, Камышников ВС. Справочник по клинической химии. 1982. Определение активности церулоплазмينا в крови; с. 290–1.

55. Екзогенний алергічний альвеоліт. Монографія. Видання третє, доп. та пер. Регада М.С., Регада-Фурдичко М.М., Гайдучок І.Г., Фурдичко Л.О., Регада С.М., Пиндус В.Б., Семенців Н.Г., Львів, 2022.–238 с.

Внесок авторів/authors' contribution

Автори зазначають про рівномірний вклад в концепцію, написання та затвердження статті. Автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці.

Отримано позитивне рішення комісії з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 9 від 21.12.2020). Дослідження проводилися згідно «Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», 1986 (додаток №2);

«Міжнародні рекомендації (етичний кодекс) щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин», прийняті у 1985 році Радою міжнародних наукових організацій (додаток №3);

Заява про доступність даних.

Вся інформація знаходиться у відкритому доступі, дані можуть бути отримані на запит у провідного автора.

Подяка /Acknowledgments

Автори висловлюють подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів.

Конфлікт інтересів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Робота надійшла в редакцію 09.10.2023 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування