

## АНОТАЦІЯ

*Самборська І. А.* Морфологічні зміни в легенях щурів з гіпергомоцистеїнемією залежно від віку (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення структурних змін легень щурів, в основі яких лежать вікові трансформації легень, що поглиблюються за умов гіпергомоцистеїнемії.

Дисертаційне дослідження здійснене відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри біологічної та загальної хімії «Вплив екзогенних та ендогенних чинників на обмін гідроген сульфідів та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології» (номер державної реєстрації 0113U006461) та «Роль екзогенних та ендогенних сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів» (номер державної реєстрації 0119U001142).

Досліди проведені на 64 білих нелінійних щурах-самцях з вихідною масою 61-335 г, отриманих з віварію ВНМУ ім. М. І. Пирогова. В ході експерименту тварин поділено на дві групи – 1) контрольну, 2) дослідну. Кожна група розподілена на підгрупи залежно від віку, а саме – статевонезрілі щури (1-2 місяці), дорослі щури (6-8 місяців), старі щури (24-26 місяців).

Модель хронічної гіпергомоцистеїнемії створювали шляхом введення D,L-тіолактон гомоцистеїну гідрохлориду (Acros Organics, Італія) в дозі 200 мг/кг маси тіла в/шл на 1 % розчині крохмального гелю (1 мл /100 г маси

щура) 1 раз на добу упродовж 8 тижнів. Щурам контрольної групи в/ш вводили лише 1 % розчин крохмального гелю 1 мл /100 г маси щура 1 раз на добу упродовж 8 тижнів

Для гістологічного дослідження забирали шматочки легень у попередньо зважених тварин всіх груп та вивчали за допомогою методів світлової і електронної мікроскопії. Гомогенати легень та зразки крові експериментальних щурів використовували для проведення біохімічних і лабораторних досліджень.

При гістологічному дослідженні легень інтактних тварин різних вікових груп встановлено, що вперше м'язова пластинка з'являється у бронхах великого калібру у статевонезрілих щурів. Із зменшенням діаметру бронхів розвиток її, навпаки, збільшується, що добре простежується у тварин дорослого віку. У статевонезрілих та дорослих тварин в стінці великого та середнього діаметру артерій відбувається розвиток, розростання еластичних волокон. У респіраторному відділі легень статевонезрілих щурів частина міжальвеолярних перегородок потовщені, що зменшує їх властивість розтягуватися. Також інтенсивно розвинені судини гемомікроциркуляторного відділу, особливо гемокапілярів в стінці альвеол для інтенсивного перебігу обмінних процесів.

Характерною особливістю вікової інволюції легень старих щурів є зміна реологічних властивостей слизу та поступової атрофії секреторних відділів слизових залоз бронхів, що призводить до нагромадження та застою слизу в просвіті бронхів та відповідно до слизової обструкції. Стінка бронхів стоншується, відбувається поступова атрофія оболонок, епітелій десквамується в просвіт. У старих щурів спостерігається відносна атрофія еластичних волокон та заміщення ретикулярними або колагеновими волокнами, що супроводжується потовщенням та ущільненням міжальвеолярних перегородок, втратою пружності та еластичності стінок судин. Віковою особливістю легень старих тварин є часткова редукція

альвеол та міжальвеолярних перегородок, з формуванням емфізематозно розширених альвеол.

При гістологічному дослідженні легень статевонезрілих тварин за умов гіпергомоцистеїнемії встановлені помірні деструктивні зміни судин, бронхів, компонентів респіраторного відділу, що спостерігаються на тлі набряків та гістолейкоцитарної інфільтрації; виявляються невеликі зони дис- та ателектазів, емфізематозного розширення. Виявлені зміни зворотні та мають пристосувально-компенсаторний характер.

У дорослих щурів за умов гіпергомоцистеїнемії встановлено пристосувально-компенсаторні та деструктивні зміни компонентів органу: значні площі дис- та ателектазів, емфізематозно змінені ділянки паренхіми; перибронхіально та паравазально визначаються формування запальних конгломератів, гісто- та лейкоцитарна інфільтрація.

У тварин старого віку дослідної групи розвиваються найбільш значні деструктивно-дегенеративні зміни, спостерігаються порушення стінок альвеол з виходом формених елементів крові в альвеолярний простір та утворення дрібних діapedезних крововиливів. Активація фібробластів проявляється вираженим колагенутворенням, яке зумовлює периваскулярний, перибронхіальний і інтерстиційний склероз, що чинить значний негативний вплив на процес газообміну в легенях.

При електронно-мікроскопічному дослідженні структурні зміни легень у статевонезрілих тварин на тлі гіпергомоцистеїнемії відбуваються в аерогематичному бар'єрі, які супроводжуються набряком респіраторного епітелію, що пов'язано з реактивними процесами в органі. У дорослих щурів при гіпергомоцистеїнемії відмічається значне звуження просвіту альвеол, формування аутофагосом (деградація білків з подальшим розвитком запальних процесів, індукуючих аутоімунну відповідь), спостерігається підвищена активність макрофагів та плазмоцитів (активація гуморальної ланки імунітету). Для старих тварин дослідної групи характерні прояви пневмосклерозу, фіброзу, ускладнення трофіки та газообміну. Чітко

спостерігається токсичний ефект накопичення гомоцистеїну з ознаками апоптозу ендотеліоцитів та некрозу у респіраторному відділі легень.

Вперше при проведенні морфометричного аналізу ультраструктурних змін легень щурів виявлено прогресивне зростання площі альвеолоцитів II типу у статевонезрілих, дорослих і старих тварин як контрольної, так і дослідної груп, із більш вираженими змінами у дослідній групі.

У щурів контрольної групи динаміка показників кількості пластинчастих тілець у 1 альвеолоциті II типу, площі пластинчастого тільця, сумарної площі пластинчастих тілець у 1 альвеолоциті II типу, питомої площі пластинчастих тілець має однонаправлений характер та полягає у зменшенні відповідних показників у дорослих тварин та подальшому зростанні цих показників у старих тварин. Динаміка відповідних показників у щурів при гіпергомоцистеїнемії також має однонаправлений характер і полягає у стабільності їх у статевонезрілих та дорослих тварин із подальшим ростом у старих тварин. При чому, вказані показники найбільш високі у старих тварин дослідної групи.

При біохімічному дослідженні зразків крові та гомогенатів легень щурів різного віку при гіпергомоцистеїнемії вперше доведено розвиток окисного стресу, запальних процесів, перекисного окислення ліпідів, ендогенної інтоксикації та фіброзу, що підтверджується зростанням рівнів малонового діальдегіду, молекул середньої маси, карбонільних груп протеїнів, трансформуючого фактору росту  $\beta$ , а також зниженням вмісту супероксиддисмутази, загальних фосфоліпідів.

За умов гіпергомоцистеїнемії у щурів всіх вікових категорій спостерігається накопичення пептидів з низькою молекулярною масою, активація протеолізу у вигляді підвищення загальної протеолітичної активності та надекспресії усіх досліджуваних матриксних металопротеїназ (матриксні металопротеїнази -1, 2, 3, 8 та 10), що доводить зсув протеолітичних процесів в бік гіперактивації.

Таким чином, встановлені загальні та окремі специфічні закономірності структурної організації легень щурів різного віку, що проявляються в поступовому розвитку, нормальній гістоструктурі або регресії бронхів, судин, стромы та компонентів респіраторного відділу легень. У легнях щурів старіння супроводжується перерозподілом білків різної молекулярної маси, водночас рівень білків з молекулярною масою менше 30 кДа зменшується з віком.

У статевонезрілих тварин за умов гіпергомоцистеїнемії встановлені помірні деструктивні зміни судин, бронхів, компонентів респіраторного відділу (структурні зміни аерогематичного бар'єру), вони зворотні та мають пристосувально-компенсаторний характер. У дорослих щурів за умов гіпергомоцистеїнемії встановлені пристосувально-компенсаторні та деструктивні зміни компонентів органу. У тварин старого віку розвиваються найбільш значні деструктивно-дегенеративні зміни з проявами пневмосклерозу, фіброзу, ускладненням трофіки та газообміну.

За умов гіпергомоцистеїнемії у статевонезрілих щурів, а також дорослих щурів та щурів старого віку спостерігається зсув протеолітичних процесів в бік гіперактивації, та зміна білкового складу легень (накопичення білків з молекулярною масою менше 30 одночасно із зниженням рівня високомолекулярних білків).

Ключові слова: легені, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, гістологічні зміни, електронно-мікроскопічні зміни, морфометричний аналіз, протеоліз.

#### Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Samborska I. A. Features of histological changes in the lungs of mature animals under conditions of hyperhomocysteinemia / I. A. Samborska, O. Ye. Maievskiyi, Z. M. Nebesna // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2019. – № 37. – P. 32-37. *(Здобувачу належить статистична обробка отриманих даних,*

*описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків)*

2. Samborska I. A. Features of microscopic changes in lung structure of young rats under conditions of hyperhomocysteinemia / I. A. Samborska // Reports of morphology. – 2019. – Т. 25, № 3. – P. 5-9.

3. The role of hyperhomocysteinemia in the development of changes in the lungs / I. Samborska, O. Kovalchuk, S. Fagoonee, T. Falalyeyeva, O. Maievskiyi // Reviews on recent clinical trials. – 2020. – Vol. 15, Issue 1. – P. 48-59. *(Здобувачу належить статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймала участь в аналізі результатів та формулюванні висновків)*

4. Ultrastructural changes in the lungs of 1-2 months-old rats in the conditions of hyperhomocysteinemia / I. A. Samborska, O. Y. Maievskiyi, K. M. Ahafonov, O. I. Kovalchuk // World of Medicine and Biology. – 2020. – Vol. 71, № 1. – P. 214-217. *(Дисертації належить статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків)*

5. Samborska I. A. Changes in the histostructure of the lungs of old rats under conditions of persistent hyperhomocysteinemia / I. A. Samborska // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – № 41. – P. 41-45.

6. Самборська І. А. Порівняльна характеристика гістологічних змін тканини легень у щурів різного віку за умов гіпергомоцистеїнемії / І. А. Самборська // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 196-200.

7. Protein-peptide composition in the lungs of rats with hyperhomocysteinemia / N. Raksha, T. Halenova, T. Vovk, O. Kharchenko, O. Savchuk, I. Samborska, N. Zaichko, L. Ostapchenko, O. Maievskiyi // Journal of Biological Research. – 2021. – № 94: 9858. <https://doi.org/10.4081/jbr.2021.9858> *(Здобувачу належить статистична обробка отриманих даних, описання отриманих результатів, приймав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Самборська І. А. Електронно-мікроскопічні зміни в легенях щурів віком 6-8 та 24-26 місяців за умов гіпергомоцистеїнемії / І. А. Самборська, О. Є. Маєвський // Збірник тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (2-4 жовтня 2019 р., м. Одеса). – Одеса, 2019. – С. 366-367. *(Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних)*
2. Самборська І. А. Електронно-мікроскопічні зміни в легенях щурів віком 1-2 місяці за умов гіпергомоцистеїнемії / І. А. Самборська, О. Є. Маєвський // Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (10-11 жовтня 2019 р., м. Тернопіль). – Тернопіль, 2019. – С. 155-156. *(Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних)*
3. Самборська І. А. Мікроскопічні та біохімічні зміни в легенях щурів молодого віку за умов гіпергомоцистеїнемії / І. А. Самборська, Н. В. Заїчко, О. Є. Маєвський // Збірник тез наукових робіт учасників XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2020» (8-10 квітня 2020 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2020. – С. 512. *(Здобувачу належить аналіз даних літератури, статистична обробка та описання одержаних даних)*