

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

На правах рукопису

Ковалишин Оріся Анатоліївна

УДК: 616.24-002-056.3-02(616.24+616.61+616.45)-018-092:612.015.11]-085.356

Патофізіологічні механізми ранніх зрушень прооксидантно-антиоксидантної системи в легеневій, нирковій, наднирковій тканинах за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

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

Львів-2009

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
Вступ	6
Розділ 1. Екзогенний алергічний альвеоліт (огляд літератури).....	12
1.1. Визначення, етіологія та патогенез екзогенного алергічного альвеоліту.....	12
1.2. Діагностика та лікування екзогенного алергічного альвеоліту	28
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	39
2.1. Модель експериментального алергічного альвеоліту.....	39
2.2. Методи досліджень.....	41
2.2.1. Кількісне визначення імунних комплексів у крові.....	41
2.2.2. Визначення вмісту Т-лімфоцитів у крові.....	41
2.2.3. Визначення вмісту В-лімфоцитів у крові.....	42
2.2.4. Дослідження дієнових кон'югатів.....	43
2.2.5. Дослідження малонового діальдегіду.....	43
2.2.6. Дослідження активності супероксиддисмутази.....	44
2.2.7. Дослідження активності каталази.....	44
2.2.8. Статистичне опрацювання одержаних результатів.....	45
Розділ 3. Зрушення функціонального стану імунної системи у крові морських свинок в динаміці розвитку експеримента- льного алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном.....	46
3.1. Вміст Т і В-лімфоцитів та рівень циркулюю- чих імунних комплексів у крові морських сви- нок на 14, 24, 34, 44 доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	46

3.2. Дія тіотріазоліну на рівень циркулюючих імунних комплексів та Т і В-лімфоцитів у крові при експериментальному алергічному альвеоліті.....	53
Розділ 4. Зміна функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном.....	61
4.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окислення ліпідів в крові на 14, 24, 34 і 44 доби формування експериментального алергічного альвеоліту.....	62
4.2. Дія тіотріазоліну на активність антиоксидантного захисту і рівень утворення продуктів перекисного окислення ліпідів у крові при експериментальному алергічному альвеоліті.....	68
Розділ 5. Порушення прооксидантно-антиоксидантної систем у легенях морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном.....	73
5.1. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та активність антиоксидантної системи в легенях морських свинок на 14, 24, 34, 44 доби формування алергічного альвеоліту.....	74
5.2. Дія тіотріазоліну на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи в легенях при алергічному альвеоліті.....	80

Розділ 6. Порушення прооксидантно-антиоксидантної системи в нирковій тканині морських свинок в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном.....	85
6.1. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в нирках морських свинок на 14, 24, 34 і 44 доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	85
6.2. Дія тіотріазоліну на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи в нирках при експериментальному алергічному альвеоліті.....	90
Розділ 7. Зрушення прооксидантно-антиоксидантної системи в наднирниках морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном.....	95
7.1. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів і активність антиоксидантної системи в наднирниках морських свинок на 14, 24, 34 і 44 доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту.....	95
7.2. Дія тіотріазоліну на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в наднирниках при експериментальному алергічному альвеоліті.....	100
Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	105
Висновки.....	117
Список використаних джерел.....	120
Додатки.....	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АА – алергічний альвеоліт
- АГ – антиген
- АР – алергічна реакція
- АТ – антитіло
- АОА – антиоксидантна активність
- АОС – антиоксидантна система
- БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж
- БЦЖ – бацила Кальмета-Герена
- ГКП – гострий імунокомплексний процес
- ДК – дієнові кон'югати
- ЕАА – екзогенний алергічний альвеоліт
- ЕМХ – експериментальна модель хвороби
- ІК – імунні комплекси
- ІКП – імунокомплексна патологія
- КАСК – комплементарна активність сироватки крові
- КТ – каталаза
- ЛП – “легені пташника”
- МДА – малоновий діальдегід
- НСТ – тест нітросинього тетразоліну
- ПЯЛ – поліморфно-ядерні лейкоцити
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
- ПОС – прооксидантна система
- СХ – сироваткова хвороба
- СОД – супероксиддисмутаза
- СД – специфічна десенсибілізація
- ФХ – фактор Хагемана
- ХГІК – хронічна гіперімунокомплексемія
- ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ВСТУП

Актуальність теми. Вивчення етіопатогенетичних механізмів формування екзогенного алергічного альвеоліту, діагностика та лікування його до тепер є предметом різнобічного дослідження як вчених-експериментаторів, так і клініцистів-пульмонологів, терапевтів, профпатологів, алергологів та патофізіологів.

Діагностика екзогенного алергічного альвеоліту є складною через те, що відсутні чіткі діагностичні критерії, досить часто клінічна картина захворювання подібна до бронхіту, пневмонії, туберкульозу легень, саркоїдозу, грипу, є необхідність проведення додаткових комплексних-імунологічних та рентгенологічних досліджень [162].

Тому у практиці пульмонолога зустрічається як гіпо так і гіпердіагностика цього імунно-алергічного захворювання легень. Особливо небезпечна хронічна форма алергічного альвеоліту, яка спричиняє формування різних ускладнень у вигляді хронічної дихальної недостатності, хронічного легеневого серця, пневмосклерозу, емфіземи легень, тощо, та викликає часткове зниження працездатності або повну її втрату, економічні збитки. Через те, це захворювання за останні десятиліття набуло соціально-економічного значення [146, 232].

На сьогодні не вивчені патогенетичні механізми розвитку алергічного альвеоліту, повністю нез'ясованим залишається питання, що стосується ролі та порушення процесів пероксидації ліпідів і стану активності ферментів антиоксидантного захисту в нирках, наднирниках, легенях і в крові в патогенезі цієї імунотоксичної патології особливо у ранні періоди її розвитку.

У плані корекції порушень перекисного окислення ліпідів і стану антиоксидантної системи при експериментальному алергічному альвеоліті перспективним є застосування антиоксидантів. Особливе зацікавлення науковців викликає препарат тіотріазолін, який має мембрано-стабілізуючі властивості, нормалізує окислювально-відновлювальну систему організму (від-

новлення активності ферментів антирадикального захисту, активація антирадикальної та антиперекисної ланок), показники клітинної та гуморальної ланок імунітету [32].

Таким чином, з'ясування особливостей процесів пероксидації ліпідів і стану антиоксидантної системи в легеневій, нирковій, наднирниковій тканинах і в крові у ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту, дозволить краще зрозуміти окремі патогенетичні закономірності формування цієї імунокомплексної патології, можливості її попередження та адекватної фармакологічної корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекція” (№ державної реєстрації 0106U012669). Дисертант є співвиконавцем теми.

Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і АМН України „Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 58 від 26 квітня 2007 р.)

Мета дослідження: З'ясувати особливості змін функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях, нирках, наднирниках, імунологічної реактивності в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та встановити вплив на них тіотріазоліну.

Завдання дослідження:

1. Вивчити вміст продуктів перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в нирковій тканині в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту (АА).
2. Дослідити зміни показників пероксидації ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в наднирниках на 14-у, 24-у, 34-у і 44-у доби цієї експериментальної моделі хвороби.

3. З'ясувати рівень ферментативної активності антиоксидантної системи та показників перекисного окислення ліпідів у крові в динаміці цієї імунокомплексної патології.
4. Визначити особливості пероксидації ліпідів і антирадикального захисту в легенях в різні періоди формування алергічного альвеоліту.
5. Оцінити функціональний стан клітинного та гуморального імунітету в крові в різні етапи формування експериментального алергічного альвеоліту.
6. Встановити можливість корекції виявлених порушень перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи в легенях, нирках, наднирниках, крові, показників імунної системи антиоксидантом тіотріазоліном при цій імунокомплексній патології.

Об'єкт дослідження: гіперімунокомплексний процес, відтворений на морських свинках із використанням експериментальної моделі алергічного альвеоліту.

Предмет дослідження: показники процесів перекисного окислення ліпідів та активності ферментів антиоксидантної системи в нирках, наднирниках, легенях, крові, неспецифічної резистентності організму, імунологічної реактивності інтактних тварин і морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом до та після корекції антиоксидантом тіотріазоліном.

Методи дослідження:

- біохімічні: дослідження показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за вмістом дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та активності антиоксидантної системи за вмістом в нирках, наднирниках, крові, легенях супероксиддисмутази і каталази;
- імунологічні: визначення вмісту Т і В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів різних розмірів у крові ;
- математичні: опрацювання цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на сучасному методичному рівні з'ясовано зміни функціонального стану прооксидантних і антиоксидантних систем в нирках, наднирниках, легенях, крові в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту та доведена їх участь в механізмах його розвитку.

Уперше показано, що в ранній період (14-а доба) формування алергічного альвеоліту спостерігається активізація процесів як прооксидантної так і антиоксидантної систем лише в легенях, та підвищення рівня В-лімфоцитів, малих розмірів циркулюючих імунних комплексів у крові. Пізніше, на 24-у і 34-у доби експерименту встановлено подальше інтенсивне нагромадження продуктів пероксидації ліпідів та зростання активності ферментів антирадикального захисту в легенях, нирках, наднирниках і рівня В-лімфоцитів, великих, середніх і малих циркулюючих імунних комплексів та зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові. Пізній період (44-а доба) експерименту супроводжувався зниженням активності супероксиддисмутази і каталази в усіх згаданих тканинах та вмісту Т-лімфоцитів і зростанням рівня великих, середніх і малих розмірів циркулюючих імунних комплексів, В-лімфоцитів у крові та найвищим ступенем вираженості процесів перекисного окиснення ліпідів.

Охарактеризовано специфічні (імунні) та неспецифічні (загальнофізіологічні) механізми пошкодження і захисту в різні (особливо ранні) періоди формування імунокомплексного процесу, які суттєво розширюють і поглиблюють відомі знання про патогенез алергічного альвеоліту.

Вперше доведена виражена коригуюча дія тіотріазоліну на метаболічні порушення, що виникли за умов алергічного альвеоліту (знижується активність пероксидного окислення ліпідів, рівень циркулюючих імунних комплексів великих, середніх та малих розмірів особливо двох останніх, а також при цьому нормалізується вміст імунних клітин: знижується кількість В-лімфоцитів та підвищується рівень Т-лімфоцитів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень розкривають раніше невідомі механізми патофізіологічних змін у нирках, наднирках, легенях, крові за умов експериментального алергічного альвеоліту особливо у ранні періоди його формування та доповнюють існуючі відомості про патогенез цієї імунокомплексної патології. Виражена антиоксидантна та імуномодуюча дія тіотріазоліну вказує на перспективність і доцільність його подальшого вивчення в клініці з метою корекції цих порушень за умов розвитку алергічного альвеоліту та розробки методичних рекомендацій.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Івано-Франківського державного медичного університету, Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, на кафедрах загальної та клінічної фармакології Одеського державного медичного університету та Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, на кафедрах клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, що підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведені експериментальні дослідження, здійснено самостійно пошук, огляд літератури за темою роботи, статистичне опрацювання одержаних результатів, написання та оформлення дисертації і автореферату. Висновки сформульовані разом з науковим керівником. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача.

У наукових працях, опублікованих в співавторстві, а також в актах впровадження, які стосуються науково-практичної новизни, викладено дані, що отримані автором у процесі виконання дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи були оприлюднені та обговорені на засіданні Львівського наукового товариства

патофізіологів (Львів, 2006), на V міжнародній науково-практичній конференції “Ставайки современная наука – 2007” (Софія, 2007), на XII конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Івано-Франківськ, 2008), на науково-практичній конференції “Сучасні аспекти діагностики, профілактики та лікування професійних і непрофесійних захворювань респіраторного тракту” (Донецьк, 2007), на 1-й науково-практичній конференції “Актуальні питання патології з умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2008).

Публікації. Результати дисертації викладено у 11 друкованих працях, з них 5 – у наукових фахових виданнях рекомендованих ВАК України, 1 монографія, 1 стаття в науково-практичному журналі, 4 тези доповідей на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях, конгресі.

РОЗДІЛ 1

ЕКЗОГЕННИЙ АЛЕРГІЧНИЙ АЛЬВЕОЛІТ

1.1. Визначення, етіологія та патогенез екзогенного алергічного альвеоліту

Проблема патогенезу, діагностики і лікування екзогенного алергічного альвеоліту (АА), на сьогодні залишається актуальною як для вчених-експериментаторів, так і клініцистів [48, 101, 162, 244, 245, 379].

Зараз екзогенний алергічний альвеоліт розглядається як імунно-алергічне захворювання легень, яке характеризується дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол і проявляється у вигляді дифузно – розсіяних альвеолітів [170]. Властиво таким терміном позначено групу захворювань з дифузним ураженням легень, які виникають внаслідок алергічних реакцій легеневої тканини на інтенсивні і тривалі інгаляції певних алергенів [137, 146, 227, 336, 370].

Виходячи з характеру інгалюючих частин, які викликають розвиток цього захворювання, описано такі назви екзогенного алергічного альвеоліту. Це "легені фермера", "легені любителя птиць", "хвороба голубоводів", "легені пташника", "легені осіб, які працюють з солодом", "легені грибника", "хвороба тютюноводів", "легені мельника", "хвороба робітника деревообробного підприємства", "хвороба сортувальника шерсті", "легені особи, яка працює з миттям сиру", алергічна пневмонія, екзогенний гранульоматоз легень, алергічний пневмоніт, преципітинова пневмонія [145, 210, 337, 377, 348].

Різні форми екзогенного алергічного альвеоліту становлять близько 2,3% від числа захворювань системи органів дихання [227, 251].

В даний час відомо понад двадцять професій, серед яких виникає екзогенний АА і описано до тридцяти видів цього захворювання [101, 163].

Здебільшого етіологічним чинником формування екзогенного АА є алерген, який в основному міститься у повітрі і потрапляє в організм людини інгаляційним шляхом. При цьому важливе значення має розмір вдихуваних часточок та їх кількість. Вважається, що часточки до 5 мкм можуть легко досягти альвеол і викликати сенсibiliзацію. Число назв екзогенного АА безперервно зростає через те, що хворий постійно вдихає ті або інші речовини і це переважно пов'язано з певною професією або за родом занять осіб, які захворіли [4, 14, 137, 246].

Алергеном можуть бути при екзогенному АА різні речовини [225].

Здебільшого це спори грибів, які знаходяться у прілому сіні, корі клена, цукровій тростині; рослинний порошок, білкові антигени, лікарські препарати, антигени домашнього пилу. Спадкова схильність до цього захворювання може сприяти розвитку екзогенного АА [10, 39, 215, 216, 250].

“Легені пташника” є одним з різновидів екзогенного АА. Захворювання виникає внаслідок вдихання специфічних антигенів, що містяться в пір'ї, пташиному калі, тканинах птиць і виявляється в 5-8% пташників. Основними причинами формування захворювання у пташників є професійні алергени: пір'я, пух, мікроорганізми, комбікорм, пташиний кал, сироватка крові [101, 105]. В літературі описано розвиток екзогенного АА в осіб, які мали контакт з тютюном на різних етапах його впливу та переробки [168, 225, 247, 248].

Після введення жінкам фолікуліну або в осіб, які мали тривалий контакт з фолікуліном, описаний розвиток АА [18, 40].

Виникнення екзогенного АА у робітників ковбасного, сирового та шампінйонового виробництва описали Dlaye N., Adam C. [274]. Після прийому алкоголю відомий випадок розвитку гострого токсико-алергічного альвеоліту. Це захворювання зустрічається у жителів сільськогосподарських районів. Алергічна реакція на деякі види грибів, інтенсивний ріст яких відмічається в житлових приміщеннях, виникає за умови зміни технології збирання сіна [40, 48, 63, 251, 252].

Розвиток екзогенного АА виявили у робітників відділку очищення лісу шведського лісопильного заводу внаслідок сенсibiliзуючого впливу окремих фунгіцидних речовин, які використовувалися для виготовлення деревини з метою запобігання його від розмноження грибів, особливо пентахлорфенолів [374].

Сох Р., Rolgering Н., Grienvен L. [269, 270] встановили розвиток екзогенного АА в 4 осіб, які мали безпосередній контакт з грибами *Pleurotusstreatus*.

З літератури відомо, що екзогенний алергічний альвеоліт виник у жінки після тривалого прийому сульфадіметоксипіридазину впродовж 12 місяців по 1г в день [57, 170, 253].

Також відмічали випадок розвитку екзогенного АА в медичного працівника, який переїхав у нове службове приміщення [63, 260].

Отже, причини екзогенного алергічного альвеоліту розподіляють на декілька груп [145, 163, 254]:

1) порох рослинного та тваринного походження; 2) термофільні актиноміцети; 3) пліснява (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*); 4) білкові антигени (пташиний кал, пір'я, домашній порох, підстилка); 5) харчові антигени (сир, гриби, мука, солод); 6) медикаменти (пеніцилін, нітрофурани, солі золота, ферменти, інсектициди) [167, 170, 257, 338, 342].

Екзогенний алергічний альвеоліт – імунно-алергічне захворювання при якому базовою є алергічна реакція III типу, за якою перебігає ця патологія [63, 64, 222, 255].

Етіологічними факторами алергічних реакцій цього типу є розчинні білки, що повторно потрапляють в організм, наприклад, медикаменти (пеніцилін, сульфаніламід та ін.), антитоксичні сироватки, плазма крові, гомологічні γ -глобуліни, харчові продукти (молоко, ячний білок та ін.), інгаляційні алергени (домашній пил), бактеріальні та вірусні антигени, а також ті, що утворюються в самому організмі, наприклад, при розвитку інфекційних за-

хворювань, гельмінтозах, пухлинному рості, парапротеїнеміях та ін [161, 227, 259, 336, 337].

Імунологічна стадія полягає у тому, що у відповідь на потрапляння антигену в організмі утворюються антитіла (IgG, IgM), які знаходяться у вільному стані (не є компонентами клітин і не фіксовані на поверхні клітин), а їх взаємодія відбувається в крові і міжклітинній рідині. IgG і IgM мають здатність утворювати преципітати при їх контакті з антигеном. Ці преципітати називають імунними комплексами, а хвороби, в патогенезі яких вони відіграють значну роль, імунокомплексними. Високий рівень преципітуючих IgG та IgM виявляється на 5-7 добу після появи антигену в організмі [69, 73, 104, 105, 339, 344].

Виділяють такі види імунних комплексів:

а) великі комплекси – утворюються в надлишку антитіл. Вони швидко видаляються з кровотоку макрофагами, тому не мають патогенної дії;

б) преципітовані, нерозчинні комплекси – утворюються в еквівалентних співвідношеннях антигену і антитіл. Як і попередні, вони швидко видаляються з кровотоку і тому пошкодження не викликають. Винятком є випадки, коли такі комплекси утворюються на фільтруючій мембрані, наприклад в клубочках нирок;

в) невеликі розчинні комплекси – утворюються у великому надлишку антигену або у разі одновалентних антигенів. Дані комплекси циркулюють в організмі тривалий час, але володіють слабкою пошкоджувальною дією [4, 62, 48, 151];

г) розчинні комплекси проміжної величини. Вони утворюються в невеликому надлишку антигену. Їх середня молекулярна маса складає 900 тис. – 1 млн дальтон. Саме ці комплекси є причиною розвитку алергічних реакцій III типу [235].

В нормі елімінація імунних комплексів здійснюється за участю комплементу і макрофагів. Комплекси, що не видаляються з кровотоку, затримуються в капілярах тканин організму, де активують систему комплементу.

ту, викликають притік лейкоцитів, активізацію і позаклітинне вивільнення ферментів. Це призводить до порушення мікроциркуляції і до вторинного ураження тканин, в яких є фіксований імунний комплекс, аж до некрозу [139, 146, 264, 345, 347].

Патогенні властивості циркулюючих імунних комплексів визначаються наступними чинниками:

- а) тривалістю циркуляції імунних комплексів в організмі;
- б) структурними і функціональними властивостями комплексів антиген + антитіло, зокрема розмірами комплексів і їх структурою;
- в) місцем утворення комплексів.

Сприятливими факторами для розвитку імунокомплексних пошкоджень є:

- а) зрушення комплементарної системи;
- б) функціональні дефекти системи мононуклеарних фагоцитів;
- в) умови, при яких швидкість утворення імунних комплексів значно перевищує швидкість їх елімінації [73, 108, 114, 140, 143, 145, 162, 261, 263].

У випадку утворення імунних комплексів в крові або лімфі, а згодом в різних тканинах і органах, розвивається системна (генералізована) форма алергії (наприклад – сироваткова хвороба).

За умов формування імунних комплексів поза судинами і фіксування їх в певних тканинах розвиваються місцеві форми алергії (наприклад, мембранозний гломерулонефрит, васкуліти, періартеріїти, альвеоліти, феномен Артюса).

Здебільшого імунні комплекси фіксуються в стінках мікросудин, на базальній мембрані гломерул нирок, у підшкірній клітковині, на клітинах міокарда, синовіальних оболонках і в суглобовій рідині. Місцеві алергічні реакції III типу завжди супроводжуються розвитком запалення [19, 151, 232, 267, 268, 350, 352].

У зв'язку з фіксацією у тканинах імунних комплексів, а також активацією реакцій з їх видалення в тканинах і крові з'являються медіатори алергії. Власне з цього починається патохімічна стадія алергії.

Активізуються біохімічні системи плазми крові: система комплементу, калікреїн-кінінова система, система згортання крові. Активізація двох останніх пов'язана з пошкодженням імунними комплексами судинної стінки, що призводить до активації фактора Хагемана [73, 88, 232, 266, 351, 354].

Стимуляція гранулоцитів і мононуклеарних клітин супроводжується виділенням ними ряду інших БАР (лейкотрієнів, простагландинів, хемоатрактантів, вазоактивних агентів, прокоагулянтів і ін.), лізосомальних ферментів, основних катіонних білків, вільних радикалів і пероксидів, що потенціює і розширює масштаб і ступінь пошкодження клітин і неклітинних структур. Велику роль в алергічних реакціях III типу відіграють гістамін, серотонін. Джерелом їх є тканинні базофіли, тромбоцити і базофіли крові. Вони активізуються C3a- і C5a-компонентами комплементу [113, 127, 136, 139, 140, 269, 355, 363].

Уже зауважувалось про те, що основну роль в патогенезі екзогенного алергічного альвеоліту відіграє імунотоксичний механізм пошкодження тканин [146, 157]. Починається цей процес, як правило, з потрапляння в організм алергену, який викликає сенсibiliзацію. Це проявляється утворенням антитіл до певного антигену. При цьому велике значення мають преципітуючі антитіла, які утворюють з алергеном імунні комплекси. Останні фагоцитуються та метаболізуються здебільшого без шкідливих для організму наслідків. В окремих випадках ці комплекси відкладаються в стінках альвеол і дрібних бронхіолах, викликаючи запалення, яке проявляється бронхіолітом та альвеолітом [4, 158, 159, 162, 270].

Відомо з літератури, що імунні комплекси (ІК) – це високомолекулярні білкові конгломерати, які утворюються при специфічній взаємодії АГ з АТ і здатні активувати систему комплементу класичним шляхом. ІК виявляються в організмі людини як в нормі (у малих кількостях і швидко катаболі-

зуються печінкою, меншою мірою – нирками, легенями, селезінкою), так і при патології, коли вони включаються у роботу ефекторних ланок імунної відповіді. У такому випадку їх дія значною мірою залежить від співвідношення АГ і АТ в комплексах. При переважанні АТ чи незначному переважанні АГ (достатній синтез АТ; ІК великих і середніх розмірів) комплекси швидко преципітують і концентруються у місці проникнення збудника в організм, активізуючи макрофаги і місцевий запальний процес [4, 62, 68, 70, 159, 271, 272].

Якщо у складі ІК домінують АГ (недостатній синтез АТ; ІК малих розмірів), то утворюються розчинні сполуки, здатні тривало циркулювати у крові аж до відкладання в судинах нирок, шкіри тощо. Звільнення в результаті цього анафілатоксинів, лейкотрієнів, протеолітичних ферментів, полікатіонних білків, активація хінінової системи може зумовити пошкодження власних тканин (імунокомплексне запалення). Такий механізм домінує у розвитку сироваткової хвороби, гломерулонефритів, артеріїтів, альвеолітів [162, 163, 227, 358, 361, 365].

Але порушення нормальної елімінації ІК може бути наслідком не тільки співвідношення АГ-АТ, але і значної кількості АГ. Контакт організму з надлишком АГ відбувається [185]:

1) у випадку персистентних затяжних інфекцій, коли організм, як правило, в результаті дефектів імунної відповіді, не здатний зв'язувати їх за допомогою АТ (туберкульоз, хламідіоз);

2) швидким звільненням значної кількості АГ після масивної дози етіотропного засобу (вузликова еритема після застосування дапсону у хворих на лепру, реакція Яриша-Герцхаймера на першу дозу антибіотика у хворих на сифіліс);

3) автоімунореактивність до компонентів власного організму, що має місце при колагенозах.

До такого ж наслідку можуть призводити й інші фактори:

1) дефіцит компонентів комплементу, в першу чергу С3 (системний червоний вовчак);

2) недостатність фагоцитарної системи або її фізіологічне перевантаження (наприклад, при зловживанні інфузіями високомолекулярних поліелектролітів);

3) захворювання печінки, внаслідок чого зменшується катаболізм ІК [2, 4, 48, 185, 274].

Сприяє відкладанню імунних комплексів підвищена проникність судинної стінки, яка виникає у разі включення реакінового (І типу) алергічного механізму. При цьому з базофілів виділяються вазоактивні аміни. З них найважливішу роль відіграють речовини, які виділяються з тромбоцитів під дією тромбоцитаактивуєчого фактора. Власне вони зумовлюють підвищення судинної проникності і тим самим сприяють включенню імунокомплексного механізму пошкодження тканин (ІІІ тип алергічної реакції). До цих двох механізмів здебільшого приєднується (ІV тип) реакція сповільненого типу, яка супроводжується утворенням гранульом. Її приєднання викликане особливостями алергену. В окремих випадках алергени можуть фіксуватись на клітинах легеневої тканини і змінювати їх антигенні властивості. Це може викликати включення цитотоксичного механізму (ІІ тип алергічних реакцій) пошкодження тканин [2, 139, 140, 145, 146, 275, 276].

Також виявлено можливість активізації комплементу за альтернативним або навіть за класичним шляхом алергенами з деяких грибів, екстрактами з порошку запліснявілого сіна, тютюну та інших джерел алергенів.

В експерименті було виявлено участь в патогенезі екзогенного АА реакції, яка викликана активованими альвеолярними макрофагами [102, 103, 278]. У літературі є вказівки на те, що в сироватці крові 80% хворих з “легенями фермера” були знайдені преципітуючі антитіла до антигенів гниючого сіна [101, 102, 103, 104, 105, 277, 280]. Патогенна роль антитіл у хворих з “легенями фермера” в даний час заперечується, у великого проценту практи-

чно здорових фермерів, які мають контакт з гниючим сіном, також виявлено преципітуючі антитіла [62, 63, 64, 279, 282, 285].

В патогенезі екзогенного АА поряд з імунопатологією, викликаною утворенням імунних комплексів, важливу роль відіграють клітинно-опосередковані реакції. Разом з тим, до цього часу немає повного уявлення про ступінь та характер участі кожного з імунопатологічних механізмів в розвитку хвороби. Не на достатньому рівні вивчені питання місцевої імунопатології, що також має суттєве значення в патогенезі екзогенного АА, через те, що проникнення етіологічного агенту відбувається через респіраторний тракт, і реакція легень в багатьох випадках буде визначати початок та подальший розвиток хвороби. Залишаються також не в'ясненими різні аспекти взаємозв'язку та взаємодії локальних та системних процесів при цьому захворюванні. Практично до кінця не вивчено питання імунопатогенезу із врахуванням стану імунної системи [103, 104, 167, 169, 174, 279].

Дослідженнями [162] встановлено, що розвиток хронічного екзогенного АА зумовлений клітинно-опосередкованими механізмами, де найбільшу роль відіграють місцеві процеси, а не системні реакції. Місцеві зміни в прикореневих лімфовузлах легень не співпадають з такими в периферичній крові. Роботами [132, 145, 158] показано, що важливе значення в патогенезі цього захворювання має вивчення локального легеневого імунітету. Дослідження бронхолегеневого лаважу доводить участь легень в імунітеті при екзогенному АА. Ряд авторів [220, 221, 277] вважають, що суттєву роль в розумінні патогенезу екзогенного АА відіграє наявність бактеріальної флори в харкотинні хворих на екзогенний АА.

З'ясовано, що неоднозначні та небагаточисельні дані існують про генетичні механізми екзогенного АА. У хворих з “легенями фермера” виявлено підвищення антигенів НІАВ88 і НІА. Автори [157, 158, 281] встановили, що фактором розвитку АА може бути схильність фенотипу НІА, зокрема наявність АГВ8, а також часті передуючі захворювання легень іншого генезу.

Існують міркування про те, що при екзогенному АА розвивається недостатність Т-лімфоцитів, а також про порушення складу тканинних ферментів в легеневій тканині.

У роботах [18, 103, 104, 283, 286], які присвячені вивченню механізмів розвитку екзогенного алергічного альвеоліту, зокрема при його різновидності "легені пташника" показано, що у формуванні екзогенного АА приймають участь неспецифічні і специфічні механізми пошкодження та захисту організму.

Регеда М.С. [162] виявив, що рівень імуноглобулінів М, G, E у крові не змінювався у пташників з факторами ризику, а також з преморбідним станом і у робітників птахофабрик, які контактували з алергеном. В цей же час зростає вміст цих імуноглобулінів у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт як при гострій, так і при хронічній формах захворювання, що свідчить про інтенсифікацію утворення антитіл, стимуляцію гуморального імунітету, а також про важливу роль гуморальних механізмів імунітету в генезі даного легеневого захворювання [167].

У хворих на хронічну форму АА, які працювали на птахофабриці з тривалістю контакту з птицею від 2 до 40 років (щоденно від 30 до 40 хвилин), встановлено зниження в сироватці крові імуноглобулінів А, натомість рівень Ig G і М не відрізнявся від здорових осіб. У роботах Лисицина Ю.В. [103, 104] показано, що в пташників зі стажем роботи на птахофабриці 5-9 років підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів в 50% пташників, зростає вміст імуноглобулінів А, G, знижується лізоцимна активність та кількість Т-клітин в сироватці крові. У хворих на хронічну форму екзогенного АА спостерігається значне збільшення глобулінових фракцій, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ [162, 163].

Вивчення патофізіологічних механізмів при екзогенному АА мають дослідження у хворих циркулюючих імунних комплексів через те, що вони здебільшого в організмі виконують захисну функцію, але разом з тим за певних обставин ЦК можуть відігравати роль пошкоджуючих факторів. Резуль-

тати досліджень показали, що у хворих на гостру форму екзогенного АА підвищується вміст ЦК. Ці дані дають підставу разом з іншими тестами стверджувати про залучення імунокомплексного механізму пошкодження тканин при цьому захворюванні [167]. Регеда М.С. [162], вивчаючи у хворих на гостру і хронічну форму екзогенного АА показник теофілінчутливих та теофілінезистентних субпопуляцій Т-лімфоцитів, виявив зниження їх у крові, що свідчило про пригнічення клітинної ланки імунітету. Водночас з'ясовано, що показники В-лімфоцитів у хворих з гострою формою екзогенного АА, а також у пташників з факторами ризику, з преморбідним станом і у робітників птахофабрики, які контактують з алергенами, не змінювалися порівняно з контрольною групою [162, 163].

Вивчення комплементарної активності сироватки крові у хворих зі стажем роботи на птахофабриці 1-5 років показало [162, 164] зниження її, що свідчить про пригнічення захисних властивостей крові і організму в цілому. КАСК у хворих за умови стажу роботи 6-10 років і 11-15 років зазнала зворотних змін. Цей показник навпаки підвищувався, що, очевидно, говорить про стимуляцію біологічної функції комплементу та його компенсаторних властивостей. Найбільший стаж роботи на птахофабриці (16-20 років) не позначився на КАСК. Даний тест не відрізнявся від показників контрольною групи.

У хворих на хронічну форму екзогенного алергічного альвеоліту показано, що в залежності від стажу їх роботи на птахофабриці змінюються окремі показники електролітного обміну. Зокрема, знижується вміст фосфору і зростає рівень калію у сироватці крові хворих, особливо зі стажем роботи 11-20 років, що говорить про розвиток гіперкаліємії та гіпофосфоремії. Інші електроліти – натрій, кальцій, хлор не зазнавали суттєвих достовірних змін, вони знаходилися на рівні групи здорових осіб (контроль). Одержані результати дозволяють стверджувати про те, що калій та фосфор приймають участь в механізмах пошкодження при екзогенному АА.

Доведено [162], що у хворих зі стажем роботи від 1 до 20 років на птахофабриці зростають НСТ-тест, показники пошкодження нейтрофілів та

лімфоцитів, фагоцитарна активність лейкоцитів, активність кислої фосфатази в лімфоцитах та знижується активність лужної фосфатази в нейтрофілах периферичної крові, що свідчить про включення механізмів пошкодження та захисту, стимуляцію процесів метаболізму лейкоцитів в умовах дії антигенних факторів.

Вивчення показників неспецифічної реактивності організму у хворих на екзогенний АА – білірубіну, холестеролу, загального білка, альбумінів і глобулінів, активності аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) в крові показали зростання рівня білірубіну, холестеролу, альфа-, 1-, 2-, бета- і гама-глобулінів, активності АСТ і АЛТ та зниження вмісту альбумінів, що свідчить про порушення білкового, ліпідного та пігментного обмінів при даному легеневому захворюванні [162].

В роботі виявлено ознаки біохімічного синдрому цитолізу гепатоцитів, які є наслідком імунологічних механізмів пошкодження печінки, що проявляється високою активністю амінотрансфераз у сироватці крові, гіпербілірубінемією, гіперхолестеринемією, диспротеїнемією.

Встановлено [104, 105, 162], що у робітників птахофабрики гуморальний дизферментоз (підвищення активності одних ферментів – гідроксибутиратдегідрогенази, амілази та зниження активності інших – аспарат і аланінамінотрансферази, креатинфосфокінази, лужної фосфатази, гама-глутамілтрансферази в сироватці крові), який виникає раніше ніж проявляються зміни показників імунної системи, специфічних показників пошкодження нейтрофілів і лімфоцитів, клінічної картини, рентгенологічних ознак ураження легень і розцінювався нами як початок розвитку екзогенного АА [162]. Визначено функціональний стан поліморфноядерних лейкоцитів у хворих при екзогенному АА як одну з основних ланок неспецифічних механізмів захисту. З'ясовано, що екзогенний алергічний альвеоліт викликає глибокі зміни на клітинному, органному, системному та організмовому рівнях, які проявляються зростаючою активністю ферментів лейкоцитів (лужна фосфатаза в лімфоцитах), рентгенологічними ознаками ураження легень, пору-

шенням функціонального стану печінки, розладами Т і В-систем імунітету, зсувами специфічної і неспецифічної реактивності організму [162].

Вперше при алергічному альвеоліті експериментальними дослідженнями Щепанського Ф.Й. [231, 232, 233] показано участь процесів прооксидантних і антиоксидантних систем в крові, у легеневій та печінковій тканинах у морських свинок в патогенезі цього легеневого захворювання.

Проте ці процеси вивчались на 30, 40, і 60-у доби АА і після корекції антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом.

Вивчення ДК, МДА, СОД і каталази в крові морських свинок хворих на експериментальний АА доводило поступове зростання продуктів ПОЛ в ранні та пізні періоди розвитку захворювання та підвищення активності ферментів АОС особливо на 30-у добу експериментального алергічного альвеоліту та їх суттєве зниження у пізній період формування даного легеневого захворювання [231, 232, 233, 234, 235].

Суттєві результати одержано після застосування антиоксиданта альфа-токоферолу ацетата морським свинкам хворим на експериментальний АА перорально в дозі 100 мг/кг маси тварини, впродовж 10 діб. Виявлено, що у хворих тварин, які не піддавались впливу альфа-токоферолу ацетату (АТ-ФА), спостерігалось зростання продуктів перекисного окислення ліпідів та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту в крові. Так, вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в крові морських свинок з експериментальним АА підвищувався на 100% і 133,3%, а активність СОД і каталази знижувалась на 21,8% і 25%, порівняно з показниками інтактних тварин, що свідчить про активізацію процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення ферментативної активності АОС ($p < 0,05$) [231, 232, 233].

Одержані результати дають підставу стверджувати, що у морських свинок при алергічному альвеоліті розвиваються порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи.

З метою визначення коригуючого впливу на вміст продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів, МДА та активності ферментів – СОД і каталази АОС, застосовувався антиоксидант альфа-токоферол ацетат [231, 232].

У результаті проведених досліджень встановлено, що у морських свинок з експериментальним АА після проведеної терапії антиоксидантом альфа-токоферола ацетатом зниження вмісту в крові ДК і МДА відповідно на 45,9% і 55,1%, водночас активність ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази навпаки зростала на 24,0% і 27,2% порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу цього антиоксиданту, що свідчить про гальмівну дію його на утворення продуктів перекисного окислення ліпідів та стимулюючий вплив на активність ферментів антиоксидантної системи в крові ($p < 0,05$) [231, 232, 233].

Таким чином, одержані результати дозволяють зробити висновок про те, що для морських свинок з АА доцільно використовувати антиоксидант альфа-токоферол ацетат як препарат, що має коригуючий вплив на процеси пероксидації ліпідів і активність ферментів АОС, та рекомендувати його для подальшого вивчення в клініці [233, 234].

Дослідження продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС в легенях тварин з експериментальним АА показало, що періоди розвитку захворювання впливають на процеси пероксидації ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи. Зокрема, ранній період (30 доба) характеризується активізацією процесів ПОЛ та компенсаторним зростанням активності СОД і каталази, на 40-у добу – супроводжується подальшим підвищенням вмісту ДК і МДА та незначним зниженням АОС і пізній період (60 доба) проявився найвищим ступенем пероксидації ліпідів та суттєвим зниженням активності СОД і каталази в легенях при експериментальному АА [231, 232].

Після проведеної терапії шляхом використання антиоксиданту АТ-ФА перорально впродовж 10 діб у дозі 100 мг/кг маси тіла встановлено зниження вмісту ДК і МДА на 42,3% і 38,8% та підвищення активності СОД і каталази в легеневій тканині відповідно на 66,1% і 48,1% порівняно з групою

тварин, які не піддавались дії цього антиоксиданту (до лікування) при АА. Отже, одержані дані свідчать про те, що антиоксидант АТФА виявляє гальмівний вплив на синтез продуктів ПОЛ та активізує ферментативну активність АОС в легеневій тканині за умови розвитку АА [231, 232, 233].

Великий розділ роботи присвячений вивченню функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в печінковій тканині морських свинок при експериментальному АА в залежності від періодів розвитку захворювання та статі тварин. Для характеристики процесів пероксидації ліпідів і активності ферментів АОС вибрали печінкову тканину через те, що вона є одним з найбільше чутливим внутрішнім органом до продуктів перекисного окиснення ліпідів (Скакун Л.Н.) [193] тим більше, що раніше Регеда М.С. [162] в клініці на хворих спостерігав порушення функціонального стану печінки при одному з різновидів екзогенного алергічного альвеоліту “легені пташника”. Виявив наявність біохімічного синдрому цитолізу гепатоцитів.

Після проведеної антиоксидантної терапії впродовж 10 діб з використання АТФА, який вводився морським свинкам, вдалося знизити вміст ДК і МДА на 31,5% і 25,7% та підвищити активність СОД на 8,7% в печінковій тканині порівняно з групою тварин, яким не призначали даний препарат (до лікування). Водночас слід зазначити, що антиоксидант АТФА не вплинув на активність каталази в печінці при АА. Вміст її в печінці знаходився на рівні величин морських свинок, які не піддавалися дії цього препарату. Отже, проведені експериментальні дослідження показали, що антиоксидант АТФА має коригуючу дію на вміст ДК, МДА і активність СОД в печінковій тканині при АА [231, 232, 233, 234].

Патофізіологічна стадія полягає у тому, що на 10-14-у добу, у зв'язку з пошкодженням тканин під впливом імунних комплексів і розвитком гострого запалення, з'являються клінічні ознаки захворювання. Підвищення проникності стінок судин призводить до набряку тканин і сприяє проникненню імунних комплексів середнього і малого розміру з крові у тканини, у тому числі – в стінки судин з розвитком васкулітів. Активізація про-

агрегантів і прокоагулянтів створює умови для тромбоутворення, порушення мікроциркуляції, ішемії тканин, розвитку в них дистрофії і некрозу (наприклад, феномен Артюса, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові). Утворення преципітатів сприяє порушенню мікроциркуляції з розвитком некрозу. Крім того, фіксація імунних комплексів через Fc-рецептори на поверхні нейтрофілів, тромбоцитів зумовлює поглинання і руйнування даних клітин макрофагами. Внаслідок цього розвиваються нейтропенія, тромбоцитопенія [185].

Імунокомплексні механізми мають значення в патогенезі наступних груп захворювань: захворювання, зумовлені екзогенними антигенами (екзогенний алергічний альвеоліт, сироваткова хвороба, деякі форми алергії на лікарські препарати), аутоімунні хвороби (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вузликовий періартеріїт, тиреоїдит Хашімото), інфекційні хвороби (гепатит В, гломерулонефрит) [136, 137, 174, 175, 181, 185, 291, 294, 367, 370].

Імунокомплексні реакції відтворюють в експерименті шляхом одnorазового введення тварині великої дози чужорідної сироватки. Внаслідок цього розвивається *сироваткова хвороба*. Перші її морфологічні і клінічні ознаки з'являються на 8 добу і досягають максимуму на 12-14 добу після введення сироватки. В експерименті можна моделювати і місцевий імунокомплексний процес – *феномен Артюса*. Кроликам підшкірно з інтервалами в 5 діб вводять 0,5–1 мл кінської сироватки. Починаючи з 3-го введення поступово сповільнюється розсмоктування введеної сироватки і з'являється запальна реакція: гіперемія, набряк, який збільшується після кожного наступного введення сироватки. Після 4-5 ін'єкцій виникає інтенсивна запально-некротична реакція шкіри і підшкірної клітковини в місці введення. Феномен Артюса можна одержати не тільки на шкірі, але й у внутрішніх органах. Для його розвитку потрібне значне накопичення преципітинів у крові. Сполучення преципітинів з білком-алергеном викликає утворення імунних комплек-

сів (преципітатів), які ушкоджують ендотелій капілярів і викликають запалення [151, 152, 290, 292].

Таким чином, як видно з короткого огляду літератури, патофізіологічні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту до кінця не вивчені. Однак відомо, що найважливіше місце в патогенезі цього захворювання посідає імунокомплексний механізм пошкодження тканин. Разом з тим, пізніше включаються в алергічний процес I, II і IV типи алергічних реакцій.

1.2. Діагностика та лікування екзогенного алергічного альвеоліту

Для екзогенного алергічного альвеоліту характерним є гостра, підгостра або хронічна форми захворювання [4, 56, 109, 183, 298, 301].

Гостра форма цієї патології в основному виникає через 5-8 годин після контакту з алергеном і швидко зникає після припинення його дії [109, 183].

Хворі пред'являють скарги на задишку, кашель, лихоманку, остуду. У гострій стадії екзогенного АА під час аускультатії виявляється крепітація по усій поверхні легень, жорстке дихання. Можуть додатково з'являтися свистячі хрипи у разі залучення в процес дрібних бронхів [10, 73, 100, 162, 296, 297].

Виявляються рестриктивні, рідше обструктивного характеру порушення функцій легень з вираженими ознаками зниження дифузії газів при екзогенному алергічному альвеоліті [145]. Проявом цього є гіпоксемія та альвеолярна гіповентиляція. Як правило, ознаки обструктивних порушень незначні, і вони зростають у разі залучення в процес дрібних бронхітів та бронхіол [60, 128, 221, 223, 227].

Окремими авторами [71, 128] доведено, що провідним функціональним проявом екзогенного АА є обструктивний синдром, який свідчить про порушення бронхіальної прохідності.

У 59 хворих на екзогенний АА спостерігалися різні варіанти клінічного перебігу: за типом бронхіту, пневмонії і розвитку фіброзу легень [10, 73, 128, 164, 221, 225].

В літературі описано розвиток екзогенного АА у дітей віком від 15 місяців до 9,5 років [72]. Встановлено (за допомогою радіологічного обстеження та легеневих функціональних проб) можливість виникнення фіброзу легень з тривалим процесом регенерації легеневої тканини. Виявлено, що у багатьох хворих на екзогенний АА відсутні ознаки бронхіту та бронхоспазму, еозинофілія та інші клініко-лабораторні ознаки алергізації [56, 72, 73, 300, 304].

Рентгенологічна картина нормалізується в останні 10-20 днів, а клінічні симптоми та функціональні легеневі порушення спонтанно зникають на протязі 12-48 годин. Активність екзогенного АА оцінювали за вираженістю [56] клінічних ознак (задишка, підвищення температури), лабораторними показниками (підвищення ШОЕ, рівня сіалових кислот, С-реактивного білка, циркулюючих імунних комплексів в крові) та рентгенологічними даними (вогнищеві та інтерстиціальні зміни, наявність збільшених бронхопульмональних лімфатичних вузлів) [56, 273, 284].

Хвороба “Легень пташника”, зокрема, гострий перебіг її виникає здебільшого після короткочасної, але зате достатньої інтенсивної експозиції антигену, навіть у разі невеликого стажу роботи пташників на птахофабриці. Це в основному відбувається під час генерального прибирання цехів, зміни підстилки, пересадки та підрахунку чисельності птиці. Робота такого роду супроводжується різким збільшенням заповиленості виробничих приміщень птахофабрик. Через декілька годин після цих робіт в деяких пташників відмічається грипоподібні симптоми – підвищення температури до 38-39° С, м'язовий біль, сухий кашель, головний біль, нежить, задишка, біль в грудній клітці. Ці ознаки поступово зникають, як правило, через 2-3 доби [157, 158].

Клінічними спостереженнями встановлено [227] розвиток екзогенного АА у людей, які були зайняті вирощуванням та переробкою ендівія. У

хворих через 8-10 годин після контакту з алергеном з'являлись задишка, сухий кашель, біль у м'язах, нездужання, лихоманка, які зникли через 48-72 год після припинення роботи [18, 224, 225, 227, 299, 302, 303].

У разі повторного контакту пташників з алергеном розвивається підгострий перебіг екзогенного алергічного альвеоліту, при цьому клінічні та рентгенологічні зміни зникають значно повільніше [56], ніж при гострому процесі захворювання. Досить часто альвеоліт перебігає під маскою гострого респіраторного захворювання (ГРЗ), тому неодноразове його повторення поступово призводить до прогресування захворювання, виникає підгостра форма. Це трапляється вже не тільки після порохових робіт як при гострому екзогенному АА, але і щоденно, без істотного зв'язку з роботою в цеху. Підгострий перебіг захворювання клінічно проявляється приступоподібним сухим кашлем з періодичною появою слизового в'язкого харкотиння, задишкою, яка виникає у разі фізичного навантаження на птахофабриці, відчуттям важкості в грудній клітці, лихоманкою, схудненням, погіршенням загального стану пташника до кінця робочого дня. Зазначено, що у вихідні дні та під час відпустки клінічна картина менш виражена, у разі поновлення роботи на птахофабриці – збільшується. Здебільшого в анамнезі хворі вказують на попередньо перенесені повторні ГРЗ, грип, бронхіт, пневмонії, задишки. Під час аускультативної вислуховується жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи. Виявляється прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, появляється С-реактивний білок у разі загострення підгострого екзогенного АА [158, 162, 307, 315].

Хронічна форма екзогенного АА виникає внаслідок тривалого (багаторічного) впливу антигену на організм людини [10, 73, 224, 308, 310, 313].

До хворих з хронічною формою відносять осіб, в яких захворювання тривало більше, ніж один рік. Клінічна картина характеризується стабільно ознаками дихальної та серцевої (переважно правошлуночкової) недостатності [18]. Це супроводжується задишкою, кашлем з виділенням харкотиння, затрудненим диханням, відчуттям важкості в грудній клітці [224, 227, 306, 309].

Вислуховується дрібноміхурцеві хрипи з обидвох боків, жорстке дихання під час аускультатції легень [62, 63, 64, 318].

Ряд авторів своїми дослідженнями [62, 170] показано розвиток екзогенного АА у голубоводів. В обстежених осіб без клінічних ознак в сироватці крові виявлено підвищення титрів імуноглобулінів G [62, 103, 104, 312, 314].

В класичному варіанті діагностика гострого альвеоліту складається з анамнестичних даних (контакт з алергеном), клінічної картини та результатів рентгенологічного дослідження легенів. Важливу роль для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту має постановка внутрішньо-шкіряних проб, проведення провокаційних інгаляційних тестів та врахування результатів серологічного та імунологічного досліджень [18, 71, 227].

Серологічні дослідження дають можливість визначити різні види антитіл до підозрюваних алергенів у переважній більшості обстежених хворих. Здебільшого застосовують методи подвійної дифузії за Оухтерлоні в агарі для виявлення преципітуючих антитіл і більш чутливі імунофлюоресцентні та радіоімунологічні реакції [157, 158, 159, 318, 321, 324].

Результати дослідження окремих авторів показали, що високі титри преципітинових антитіл до досліджуваного антигену можуть свідчити про його етіологічне значення лише за наявності клінічних, рентгенологічних та функціональних проявів захворювання, оскільки в 30-40 % практично здорових людей, які мають контакт з такими антигенами, виявляються преципітинні антитіла в діагностичних титрах [105, 317, 319]. Для етіологічної діагностики екзогенного АА [325] важливе значення має проведення мікробіологічного аналізу матеріалів навколишнього середовища (зразки промислового сиру та рослинного порошу).

Для уточнення діагнозу екзогенного АА окремим хворим проводять провокаційну пробу, під час якої хворого поміщають в обстановку, в якій він захворів, та оцінюють, які при цьому відбуваються зміни стану хворого. Якщо причиною альвеоліту підозрюється мікрофлора, яка знаходиться в уста-

новках зволожувачів повітря, необхідно проводити таку пробу. В зв'язку з можливістю погіршення стану хворого під час проведення такої проби її слід здійснювати в окремих випадках і з великою обережністю [157, 158, 224, 322, 326].

Для діагностики екзогенного алергічного альвеоліту у важких випадках проводять провокаційні інгаляційні тести [136, 137].

Показником місцевого імунітету є бронхоальвеолярний лаваж [62, 132, 145, 320]. Виявлено, що в бронхоальвеолярному лаважі під час дії запліснявілого сіна спостерігалось підвищення числа макрофагів та нейтрофілів, а через 3 тижні різке зростання лімфоцитів [342].

Рорр W., Браун О. [342] виявили збільшення абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, особливо клітин з популяції супресорів, та зменшення В-лімфоцитів в рідині бронхоальвеолярного лаважу в хворих на екзогенний АА. Для цього захворювання характерний лімфоцитарний альвеоліт з перевагою Т-клітин, який визначається під час дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу. Встановлено [132], що в активній фазі захворювання здебільшого зустрічаються клітини з супресорним та цитотоксичним фенотипом Т3+, Т8+, НПК1. Проводили бронхоальвеолярний лаваж хворим на екзогенний АА, які мали контакт з органічним порошком, і виявили значне підвищення кількості опасистих клітин, а також лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів в рідині бронхоальвеолярного лаважу. Здебільшого екзогенний алергічний альвеоліт супроводжується розвитком нейтрофільного альвеоліту, який може бути діагностований шляхом повторного дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважу [167]. Клінічними дослідженнями [137] у хворих на екзогенний АА в період загострення встановлено розвиток лімфоцитозу і високі показники Т-лімфоцитів в рідині бронхоальвеолярного лаважу. Описано підвищений рівень протеолітичних ферментів (катепсину, імунореактивної еластази) в бронхоальвеолярній рідині [62, 164, 170, 219, 287].

Виділяють обов'язкові та додаткові діагностичні критерії екзогенного АА [18]. До обов'язкових відносяться: наявність експозиції (виявлення

антигену або його джерела), характерні респіраторні та загальні симптоми, наявність імунологічних показників – преципітини, високий рівень ЦК (ЕА=РОК), зниження субпопуляцій – Т-лімфоцитів-хелперів. До додаткових тестів належать типові зміни, які не можна пояснити іншими захворюваннями [18, 62].

Для верифікації діагнозу важливе значення має рентгенологічне дослідження легень. У хворих на гострий екзогенний АА відмічається підсилення сітчастості легеневого рисунку та слабо виражені дрібновогнищеві дисеміновані тіні в легенях. Після припинення контакту з алергеном вони спонтанно зникають [60, 221, 273, 325].

Рентгенологічна картина підгострого екзогенного АА характеризується сітчастою деформацією легеневого рисунку, яка виникає за рахунок інтерстиціального компонента. У пацієнтів на екзогенний АА рентгенологічні зміни в легенях, проявляються гранульоматозними утвореннями, що набувають рис поліморфізму формування конгломерату [56]. Рентгенологічні ознаки проявляються появою більш вираженого пневмосклерозу та прогресуванням дисемінованих вогнищевих змін в легенях, інколи спостерігається рентгенологічна картина, яка описана як “сотіві легені”, особливо за умови хронічного перебігу екзогенного АА [56, 162].

Згрупували зміни у рентгенологічні симптомокомплекси в залежності від рівня і характеру переважно структурних порушень при екзогенному АА, їх розповсюдженості та динаміки [56]:

- 1) емфізематозно-склеротичний;
- 2) паренхіматозно-інтерстиціальний;
- 3) гранульоматозний.

Для емфізематозно-склеротичного варіанту екзогенного АА характерним є такий рентгенологічний симптомокомплекс:

- 1) наявність емфіземи;
- 2) розвиток крайового медіастинального фіброзу;

- 3) симптом “матового скла”, який здебільшого виражений у кортикодіафрагмальних відділах легенів;
- 4) наявність дрібних мономорфних гранульом і комплексних інтерстиціально-вузликкових тіней;
- 5) порушення функції діафрагми;
- 6) наявність полів “провалу” між крайовими полями фіброзу;
- 7) розвиток кортикального інтерстиціального фіброзу, який зумовлений плевральним компонентом та лімфостазом у поверхневій лімфатичній сітці.

Рентгенологічна картина при паренхіматозно-інтерстиціальному симптомокомплексі у хворих на екзогенний АА є різною. Поліморфізм рентгеносеміотики зумовлений насамперед характером тканинних реакцій. Рентгенологічне дослідження хворих на екзогенний АА дозволяє встановити не лише ураження бронхолегеневих структур, але і визначити фазу його розвитку, характер ускладнень та формування репаративних перетворень у легенях, середостінні та діафрагмі [57, 167, 327, 330].

Отже, у разі паренхіматозно-інтерстиціального симптомокомплексу екзогенного АА прогресує розвиток склеротичних змін переважно на рівні інтерстиціальною сполучної тканин, альвеолярного інтерстицію, а також плевральних оболонок легень, призводить до деформації бронхолегеневих структур, порушення архітектоніки легень та середостіння і розвиток дифузного паренхіматозно-інтерстиціального фіброзу, фіброзного медіастиніту і перигіліту. Ці зміни супроводжуються розвитком гіпертензії у малому колі кровообігу за змішаним артеріально-венозним типом.

У хворих на екзогенний АА гранульоматозний рентгеносимптомокомплекс визначається за наявністю вогнищево-подібних тіней гранульом, що вказують на можливість переходу рентгенологічних змін з одного варіанту у інший. Рентгенологічний метод дослідження дозволяє виявити не лише морфологічний субстрат динамічних змін, але і дати функціональну характеристику системи дихання. Найбільш інформативним є метод рентгенопне-

вмополіграфії за допомогою якого можливе одночасне дослідження трьох синхронно діючих дихальних компонентів: реберно-груднинного, діафрагмального та м'язово-еластичного апарату трахеобронхіальної системи [224, 227, 332].

У хворих на гостру форму екзогенного АА рентгенівські зміни у легенях [162] виявив у вигляді підсилення сітчастості легеневого малюнка (9 осіб), появи дрібновогнищевих дисемінованих тіней у легенях (7 чоловік) і у 2 пташників із 18 зміни були відсутні. За умови припинення контакту хворих з алергенами клінічні ознаки та рентгенівські зміни зникали через декілька днів, а у випадку нового контакту спостерігалось поновлення клініко-рентгенологічної картини.

Встановлено у хворих на хронічну форму екзогенного АА підсилення сітчастості легеневого малюнка (7 осіб), появу дрібновогнищевих дисемінованих тіней у легенях (3 особи), рентгенологічну картину "соткових легень" (1 особа), пневмосклероз (9 пташників) [162].

Комп'ютерна томографія має важливе значення для діагностики екзогенного АА, що підкреслює Хиккель Х.Г. [219, 273]. Вона дає можливість встановити наявність інтерстиціальних і паренхіматозних дифузних змін, виявити зміни у ділянці верхівок легень та середостіння, уточнити локалізацію та відношення збільшених медіастинальних і прикореневих лімфатичних вузлів до прилеглих анатомічних утворень [219].

Сканування легень з гелієм-67 є також важливим для діагностики екзогенного АА. При екзогенному АА відмічаються підвищені показники фіксації гелію в легенях [219, 273]. Окремі автори рекомендують в незрозумілих випадках діагностики цього захворювання проводити відкриту біопсію легень [170].

Таким чином, як видно із викладеного матеріалу, екзогенний алергічний альвеоліт – це захворювання, яке характеризується значним поліморфізмом клінічних і особливо рентгенологічних проявів. Він зумовлений етіо-

логічними і морфологічними особливостями, характером перебігу та фазою розвитку захворювання.

Головним фактором терапії екзогенного алергічного альвеоліту є попередження подальшого контакту людей з антигеном [60, 62, 63, 167, 181].

Медикаментозна терапія не є обов'язковою і за умови розвитку легкого перебігу захворювання ознаки хвороби зникають самостійно після припинення контакту з алергеном [4, 14, 71, 164, 170]. Лікування екзогенного алергічного альвеоліту, як уже зазначалось, починається з усунування алергенів, які оточували хворих і викликали захворювання, та припинення контакту пацієнта з цими алергенами [227]. У підгострій стадії ЕАА застосовують глюкокортикоїдні препарати (по 1-1,5 мг преднізолону на 1 кг маси тіла хворого на добу), а в особливо тяжких випадках захворювання – декілька тижнів з наступним поступовим зменшенням дози аж до повної їх відміни. Тривалість лікування кортикостероїдами є винятково індивідуальною та залежить від клінічного ефекту [146, 158, 159]. Описано позитивний ефект від призначення інталу [157, 158]. Деякі автори [146] рекомендують лікарські препарати та фізіотерапевтичний вплив, який спрямований на підвищення резистентності організму при екзогенному АА, зокрема вітамінотерапія, застосування різних адаптогенів (елеутерокока, пантокрину) в загальноприйнятих дозах курсами по 3-4 тижні, а також періодичне опромінення ультрофіолетовими променями (кварц).

Для комплексної терапії доцільно включати препарати імуномодуючої дії (нуклеїнат натрію, теофілін) в зв'язку з виявленими зрушеннями в імунній відповіді організму у разі лікування пташників з алергічними захворюваннями легенів [170].

У разі підгострого та хронічного перебігу екзогенного АА призначають купреніл по 150-200 мг на добу впродовж 4-6- місяців [157, 201].

Також пропонують [14, 71, 164, 170, 223, 227, 335, 337] застосовувати для лікування антигістамінні та бронхолітичні засоби. В останні десятиріччя для лікування хронічного екзогенного АА, який перебігає з фіброзом

легеневої тканини, використовують Д-пеніциламін, цитостатики [137]. Винятково важливе значення має раціональне працевлаштування хворого та припинення контакту з етіологічними факторами поряд з призначенням антигістамінних, бронхолітичних та кортикостероїдних засобів для терапії екзогенного алергічного альвеоліту [136, 137, 333, 334].

Одержано позитивні результати лікування екзогенного АА внаслідок застосування гемосорбції, екстракорпоральних методів та оксигенації [162, 170]. Рекомендують для лікування фіброзуючих альвеолітів застосовувати плазмафорез 3-5 раз на тиждень з одночасним прийомом циклофосфаміду (2-3 мг/кг) та азатиоприну (2 мг/кг). Інші автори пропонують цитостатичні препарати по 10-20 мг/кг в поєднанні з преднізолоном по 20-40 мг в день [143, 145, 227].

Використовують для лікування вітамін С по 0,3 г 2 рази на добу протягом місяця, полівітаміни, десенсибілізуючі засоби (тавегіл, фенкарол по 1 таблетці 2 рази на добу протягом двох тижнів) з метою підвищення неспецифічної резистентності організму при екзогенному АА [159, 160].

Методи специфічної десенсибілізації для терапії екзогенного АА абсолютно протипоказані [18, 164, 170, 333]. Отже, здійснений аналіз літературних даних дає можливість розглядати екзогенний АА як імунно-алергічне захворювання легень, яке розвивається внаслідок дії алергенів з недостатньо вивченим патогенезом. Зокрема, не вивченими є процеси перекисного окислення ліпідів і стану антиоксидантного стану особливо в ранні періоди формування АА в нирках та надниркових тканинах та їх корекція тіотриазоліном.

Таким чином, як видно з огляду літератури, екзогенний алергічний альвеоліт – це захворювання легень алергічного генезу з відносно невеликою епідеміологічною питомою вагою, до кінця не вивченим патогенезом і з складною діагностикою та лікуванням.

Представлена дисертаційна робота відрізняється від інших тим, що вперше вивчались процеси перекисного окислення ліпідів і стан антиоксида-

нної системи в нирках, наднирниках, легенях, крові особливо в різні періоди (на 14, 24, 34 і 44-а доби) експериментального алергічного альвеоліту, а також окремі показники імунної системи в крові в динаміці цього алергічного процесу. Для корекції виявлених порушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної та імунної систем при АА застосувався вперше антиоксидант тіотріазолін.

У доступній нам літературі подібних результатів ми не знайшли, окрім кандидатської дисертації Щепанського Ф.Й. Проте останній вивчав процеси пероксидації ліпідів у крові, печінці та легенях в інші періоди (30, 40 і 60-і доби) АА і після використання альфа-токоферолу ацетату [231, 232, 233, 234, 235].

Виходячи з викладеного вище, дана проблема є актуальною і потребує проведення подальших всебічних експериментальних і клінічних досліджень.

Результати огляду літератури, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в одній монографії „Загальна алергологія” [179] та в одній науковій статті у фаховому журналі, що затверджений і входить до переліку ВАК України [83].

1. Ковалишин О.А. Сучасні погляди на етіопатогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту / О.А. Ковалишин // Практична медицина. – 2007. – ТХІІІ, №2. – С. 142-145.

2. Регеда М.С. Загальна алергологія. Монографія / М.С. Регеда, Ф.Й. Щепанський, О.А. Ковалишин // Львів : В-во: “Сполом”. – 2006. – С. 70.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Модель експериментального алергічного альвеоліту

Експериментальні дослідження проведені на 180 морських свинках (150 самців з алергічним альвеолітом та 30 інтактних тварин) масою 180-230 г.

Модель експериментального алергічного альвеоліту (АА) відтворювали за методом Орехова О.О., Кирилова Ю.А. [134].

Експериментальний АА викликали шляхом введення 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда в задню лапку морської свинки. Через 2 тижні після імунізації 4 рази з інтервалом 10 діб внутрішньотрахеально вводили 0,2 мл суспензії вбитих БЦЖ (бацила Кальмета-Герена).

Використовували гомогенат БЦЖ в емульсії вазелінового масла для першого введення з метою нагромадження антигену в легеневій тканині. В подальших дослідженнях застосовували 1% суспензію вбитих БЦЖ у фізіологічному сольовому розчині як антиген на 14-у, 24-у, 34-у, 44-у доби експерименту.

На 14-у добу введення антигену тварин декапітували під ефірним наркозом і забирали кров і тканини легень, нирок, наднирників для досліджень. За стандартною методикою Артишевського А.А., Леонтьюка А.С. [5] проводили розтин. Для гістохімічних досліджень брали шматочки легень, нирок, наднирників. З цих тканин готували наважку, гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні: маса наважки : розчин – 1:1 на мікророзмільчувачі тканин РТ-2. Визначали активність супероксиддисмутази (СОД) методом Fried R. [281] за здатністю ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолію супероксиданіонрадикалом. Досліджували активність каталази за швидкістю руйнування перекису водню в наномолях за 1 хв при довжині хвилі 240 нм за методом Holmes B., Masters C. [288].

Визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) за методом Коробейникова Э.Н. [89], дієнових кон'югатів (ДК) – методом Гаврилова В.Б., Мишкорудної М.И. [33].

Експериментальні дослідження проводились на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Визначення тестів, які відображають процеси прооксидантної (ДК, МДА) та антиоксидантної систем (СОД, каталаза) в легенях, нирках та наднирниках і стан імунної системи крові здійснювали в інтактних морських свинок і за умов експериментального алергічного альвеоліту на 14-у, 24-у, 34-у, 44-у доби розвитку цієї експериментальної моделі хвороби, а також після проведеної антиоксидантної терапії тіотріазоліном, який застосовували впродовж 10 днів внутрішньом'язово в дозі 100 мг/кг маси тварини.

Усі тварини розподіляли на шість груп:

перша – контроль, інтактні (30) морські свинки;

друга – морські свинки (30) з експериментальним АА (14-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

третья – морські свинки (30) з експериментальним АА (24 доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

четверта – морські свинки (30) з експериментальним АА (34-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

п'ята – морські свинки (30) з експериментальним АА (44-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

шоста – тварини (30) з експериментальним АА після лікування тіотріазоліном у дозі 100 мг/кг маси впродовж 10 днів внутрішньом'язово.

Виділяли два періоди розвитку експериментального АА: ранній і пізній. Ранній період включав групу тварин із АА на 14 і 24-і доби експерименту. Пізній – морські свинки на 34 і 44-і доби АА.

2.2. Методи досліджень

З метою оцінки функціонального стану імунної системи при експериментальному АА в крові ми визначали окремі її показники:

- а) циркулюючі імунні комплекси;
- б) Т-лімфоцити;
- в) В-лімфоцити.

2.2.1. Кількісне визначення імунних комплексів у крові. Здійснювали за методом Haskova V., Kaslikj, Math J., Matejckova M. кількісне визначення циркулюючих імунних комплексів за допомогою ПЕГІКЕМ – тесту [287].

Цей метод базувався на преципітації ЦК за умови невеликих концентрацій поліетиленгліколю (ПЕГ) (молекулярна маса – 6000), який сприяє неспецифічній агрегації ЦК, що створює хороші умови для преципітації ЦК. Встановлено, що у разі використання ПЕГ низької концентрації (2-3 %) преципітують лише великі ЦК, а за умови 6-8% концентрації преципітують ЦК великих і малих розмірів. Використовували три концентрації ПЕГ: 3,5 % – для преципітації великих ЦК; 5,25 % – для преципітації великих і середніх ЦК, 7 % – для преципітації великих, середніх і малих ЦК.

Вивчали оптичну густину зразків на спектрофотометрі в кюветах 1 x 1 за умови, що довжина хвилі становить 450 нм. Одержаний результат виражали в одиницях оптичної густини.

2.2.2. Визначення вмісту Т-лімфоцитів у крові. Проводили визначення Е-РОК (Т-лімфоцитів) у крові за методом Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. [228].

Виділяли лімфоцити крові. У пробірки додавали 2-3 мл крові, які містять гепарин (125 ОД на 1 мл рідини). При цьому кров розводили у 2 рази розчином Хенкса, забуференим тріс-буфером до рН 7,3 (або середовищем №199). На 1,5 мл суміші фікол-контрастної речовини нашаровували 2 мл розведеної крові. Пробірки центрифугували протягом 30 хв при температурі

+20 °C, з інтерфазною силою 400 g (радіус центрифуги вимірювали від її центра до межі дотикання суміші фікол-гіпак з кров'ю). Для підрахунку числа обертів використовували номограми. Після центрифугування еритроцити з гранулоцитами осідали на дно, а зверху залишалися моноплеарні клітини. Їх збирали пастерівською піпеткою з інтерфазної поверхні та нижче, одержану суспензію розводили у 5 разів середовищем № 199 і два рази відмивали (при 1500 об./хв – протягом 10 хв.). Підраховували кількість клітин у камері Горяєва і доводили кількість лімфоцитів до 1 млн. в 1 мл.

Одночасно підготовляли суміш баранячих еритроцитів. Для цієї мети еритроцити тричі промивали забуференим розчином Хенкса або середовищем № 199 до одержання прозорої надосадної рідини (шляхом повторного центрифугування по 15-20 хв при 1500 об./хв і 1 раз 10 хвилин при 2000 об./хв). Підготовляли 1 % суміш еритроцитів з осадку еритроцитів, який приймали за 100 %. Розводили еритроцити до концентрації 1:30 по відношенню до лімфоцитів (0,3-0,4 % суміші). У віддалевських пробірках змішували 0,2 мл суміші лімфоцитів, 0,2 мл (0,3-0,4 %) суміші еритроцитів і 0,1 мл забуференого розчину Хенкса (або середовища № 199) і 0,1 мл сироватки великої рогатої худоби, суміш центрифугували при 1000 об./хв протягом 5 хв. Спочатку поміщали суміш в термостат на 30 хв при 37 °C і потім на 18-20 хв в холодильник. Потім, обережно повертаючи пробірку між долонями переводили клітини до суміші і рахували у камері Горяєва. Підраховували 200 лімфоцитів і визначали процентне співвідношення клітин, які зв'язали 3 і більше еритроцитів. Обліковували Т-клітини, які спонтанно утворили розетки в процентних (по відношенню до усіх лімфоцитів) показниках.

2.2.3. Визначення вмісту В-лімфоцитів у крові. Вміст В-лімфоцитів у крові визначали за методом Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. [228].

Спочатку еритроцити барана два рази відмивали середовищем № 199 (5 хв. при 1000 об./хв), після цього підготовляли 2,5% суміш еритроцитів у середовищі № 199. Згодом до 2 мл 2,5 суміші еритроцитів додавали 2 мл кроликової гемолітичної сироватки до еритроцитів барана в субгемолітичній

дозі. Потім суміш інкубували 30 хв при температурі 37 °С, струшували через кожні 5-7 хв після інкубації еритроцити відмивали два рази середовищем № 199 (5 хв при 1000 об./хв). До осаду додавали 2 мл середовища № 199 і 2 мл комплементу (свіжа мишина сироватка) у розведенні 1:10. Суміш інкубували 30 хв при 37 °С і тоді обробляли антитілами і комплементами, еритроцити барана тричі відмивали середовищем № 199 (по 5 хв при 1000 об./хв). Розводили еритроцити до концентрації 1:30 по відношенню до лімфоцитів (0,3-0,4 % суміш). Далі методика виділення лімфоцитів, постановка реакції, підрахунок її була аналогічна до постановки реакції Е-РОК.

Для характеристики функціонального стану прооксидантної системи при експериментальному АА проводили дослідження таких показників:

а) малоновий діальдегід;

б) дієнові кон'югати.

2.2.4. Дослідження дієнових кон'югатів. Дієнові кон'югати визначали за методом Гаврилова В.Б., Мишкорудной М.И. [33].

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

2.2.5. Дослідження малонового діальдегіду. Малоновий діальдегід визначали за методом Коробейникова Є.Н. [89].

У пробірку вносили 0,5 мл сироватки крові та додавали 5,0 мл 20 % розчину фосфорно-вольфрамової кислоти, попередньо перемішували та залишали в холодильнику на 15 хв. Згодом центрифугували при температурі 4 °С 15 хв при 2500 об./хв. Потім зливали надосадочну рідину, а до осаду додавали 2,0 мл дистильованої води, 1,0 мл 0,8 % розчину тіобарбітурової кислоти. При цьому ретельно перемішували, слідкуючи за рН суміші, герметич-

но закривали корками та інкубували проби 60 хв на водяній бані при 100 °С. Потім пробірки охолоджували та центрифугували при 6000 об./хв протягом 10 хв. Оптичну густину реєстрували в центрифугаті на спектрофотометрі СФ-46 за умови довжини хвилі 535 та 580 нм для виключення оптичного поглинання забарвлених комплексів тіобарбітурової кислоти речовинами неліпідної природи.

Здійснювали розрахунок за такою формулою:

$$C = 0,21 + 26,5\Delta D, \text{ де}$$

C – концентрація МДА в наномолях на 1 мл сироватки крові;

ΔD – показник $D_{535} - D_{580}$ в центрифугаті.

Для характеристики функціонального стану ферментивної ланки антиоксидантної системи при АА проводили визначення таких показників:

а) каталаза

б) супероксиддисмутаза;

2.2.6. Дослідження активності супероксиддисмутази. Визначали активність супероксиддисмутази у сироватці крові за методом Fried R. [281].

Попередньо підготовляли реакційну суміш, змішуючи 1,2 мл 0,15 М фосфатного буфера (рН 7,8), 0,1 мл 0,16 мМ феназинметасульфату, 0,3 мл 0,61 мМ нітросинього тетразолію.

Потім вносили 0,3 мл досліджуваної сироватки крові до цієї суміші. Запускали реакцію шляхом додавання до реакційної суміші 0,2 мл 1 мМ розчину НАДН₂. Струшували. Через 1 хв реакцію зупиняли 1,0 мл концентрованої оцтової кислоти. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. Активність СОД була виражена в у.о./мг (г).

2.2.7. Дослідження активності каталази. Активність каталази визначали за методом Holmes R., Masters C. [288].

Спочатку підготовляли реакційну суміш таким чином: 1,9 мл 0,05 М фосфатного буфера (рН 8,0), 1,0 мл 30 мМ розчину пероксиду водню. До цієї суміші додавали 0,1 сироватки крові (або 0,02 мл гемолізату еритроци-

тів), струшували та через 15 хв визначали оптичну густина на спектрофотометрі СФ-46 в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм проти води з інтервалом 60 с. Визначали активність каталази в м.о./мл (г).

Визначення тестів прооксиданто-антиоксидантної системи (ДК, МДА, СОД, каталази) у крові, легенях, нирках і наднирниках, проводили в інтактних тварин і при експериментальному АА в різні періоди його формування.

На 14-у, 24-у, 34-у, 44-у доби розвитку АА морських свинок забирали під ефірним наркозом і забирали кров і тканини для біохімічних і морфологічних досліджень. Здійснювали розтин за стандартною методикою. Брали шматочки легень і нирок, наднирників для морфологічних досліджень і фіксували у 10 % розчині формаліну, заливали у парафін. Згодом готували зрізи товщиною 5-7 мкм, забарвлювали гематоксиліном та еозином. За допомогою методу світлової мікроскопії досліджували зрізи. З тканин легень, нирок, наднирників готували наважку, гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні: маса наважки : розчин – 1:1 на мікророзмільчувачі тканин РТ-2. Визначали активність супероксиддисмутази (СОД) за методом Fried R. [281] за здатністю ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросинього тетразолія супероксиданіонрадикалом. Визначали каталазну активність за швидкістю руйнування перекису водню в наномолях за 1 хв при довжині хвилі 240 нм [288]. Визначали вміст дієнових кон'югатів за методом [33], малінового діальдегіду – за методом [89].

2.2.8. Статистичне опрацювання отриманих результатів. Усі числові результати піддавали статистичному опрацюванню з використанням середньої арифметичної (М), похибки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента “t”. Зміни вважали достовірними при $P \leq 0,05$. Для розрахунків використовували ПЕВМ (персональна електрично-обчислювальна машина) “ROBOTRON”.

РОЗДІЛ 3

ЗРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Для характеристики функціонального стану імунної системи при експериментальному алергічному альвеоліті досліджували показники гуморальної (ЦК великих, середніх та малих розмірів, рівень В-лімфоцитів) та клітинної ланок імунітету (вміст Т-лімфоцитів) у крові морських свинок в різні періоди його розвитку до та після лікування препаратом тіотриазоліном.

Результати дослідження показано в таблицях 3.1. – 3.10.

3.1. Вміст Т і В-лімфоцитів та рівень циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок на 14, 24, 34, 44-і доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Дослідженнями показників імунної системи у другій групі тварин у ранній період (на 14-у добу АА) виявлено зміни лише циркулюючих імунних комплексів малих розмірів та рівня В-лімфоцитів, які відповідно зростали на 10,4 % ($P < 0,05$) і 15,1 % ($P < 0,05$), а інші тести великих, середніх ЦК та вмісту Т-лімфоцитів у крові знаходилися на рівні контрольних величин (таблиці 3.1, 3.2, 3.3, 3.4) (рисунки 3.1, 3.2).

У третій групі морських свинок (на 24-у добу експерименту) встановлені більш суттєві зрушення імунної системи, які охоплювали усі досліджувані нами показники імунної системи за винятком великих ЦК. Останні не виходили за рамки контролю. Водночас спостерігалось незначне зниження вмісту Т-лімфоцитів та підвищення рівня середніх і малих ЦК та В-лімфоцитів у крові відповідно на 6,8 % ($P < 0,05$) та 22,7 % ($P < 0,05$), 43,3 %

($P < 0,05$) і 7,8 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контрольними показниками при цій імунокомплексній патології (таблиці 3.1, 3.2, 3.3, 3.4) (рисунки 3.1, 3.2).

У морських свинок на 34-у добу експерименту з АА встановлено подальше зниження рівня Т-лімфоцитів на 15,0 % ($P < 0,05$) та підвищення вмісту великих, середніх, малих ЦК і В-лімфоцитів у крові відповідно до 27,0 % ($P < 0,05$), 39,1 % ($P < 0,05$) і 71,5 % ($P < 0,05$), 36,7 % ($P < 0,05$) проти показників контрольної групи тварин (таблиці 3.1, 3.2, 3.3, 3.4), що свідчить про зрушення функціонування імунної системи (рисунки 3.1, 3.2).

Таблиця 3.1

Вміст Т (Е-РОЛ) у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	Е-РОЛ в %
Інтактні тварини. Контроль		30	51,3±1,8
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	51,2±1,8 $P > 0,05$
	24	30	47,8±1,8 $P < 0,05$
	34	30	43,6±1,6 $P < 0,05$
	44	30	43,8±1,6 $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при АА в порівнянні з даними у контрольній групі.

Як видно з одержаних результатів, при експериментальному алергічному альвеоліті в ранні терміни його формування (на 14 добу) насамперед зазнали змін циркулюючі імунні комплекси малих розмірів та рівень В-лімфоцитів. Вони підвищувалися проти контролю. На 24 добу експерименту

зростали не тільки малі, але і середні розміри ЦК. Водночас рівень ЦК великих розмірів знаходився на рівні інтактних тварин. Вони підвищувалися лише на 34 і 44 доби експерименту.

Таблиця 3.2

Вміст В-лімфоцитів (ЕАС-РОЛ) у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	ЕАС-РОЛ в %
Інтактні тварини. Контроль		30	16,6±0,6
Морські свинки з експериментальним АА	14	30	19,1±0,7 P<0,05
	24	30	17,9±0,6 P<0,05
	34	30	22,7±0,8 P<0,05
	44	30	22,8±0,8 P<0,05

Примітка. P – достовірність різниці показників при порівнянні АА з даними у контрольній групі

Пізніше (на 44-у добу) при алергічному альвеоліті показано суттєві достовірні порушення функціонального стану імунної системи, які виражалися у зниженні показників Т-лімфоцитів на 15,1 % (P<0,05) та підвищенні рівня усіх розмірів ЦК – великих, середніх, малих і В-лімфоцитів у крові відповідно на 30,1 % (P<0,05) , 39,9 % (P<0,05) , 73,6 % (P<0,05) і 36,8 % (P<0,05) в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію гуморальної та пригнічення клітинної ланок імунітету за умов формування АА.

Як видно з одержаних даних (таблиці 3.1, 3.2, 3.3, 3.4), найбільше зазнали змін ЦК малих та середніх розмірів , які мають пряме патогенетичне відношення до імунокомплексного механізму пошкодження тканин.

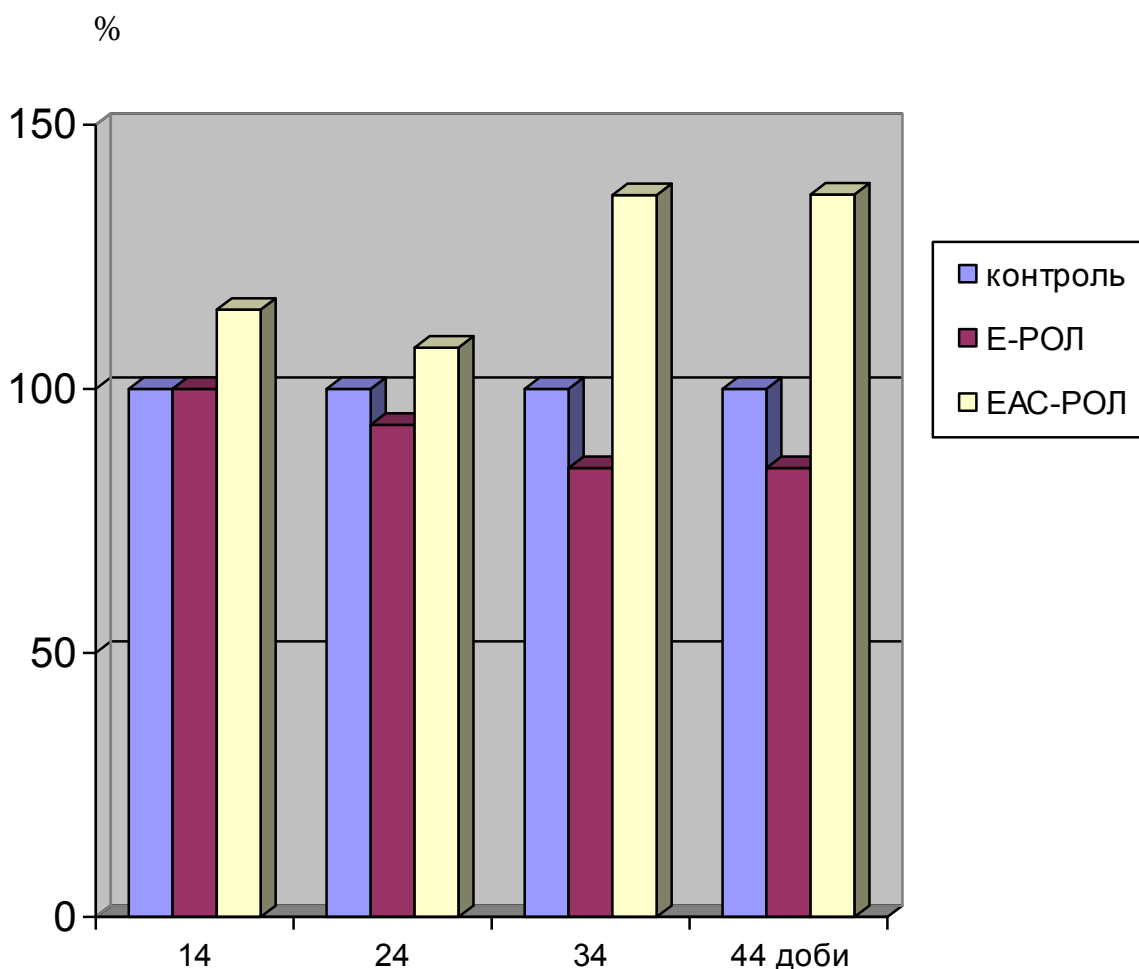


Рис. 3.1. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (% від контролю).

Це дає підставу стверджувати, що, очевидно, провідним механізмом розвитку алергічного альвеоліту є третій тип алергічних реакцій, підтвердженням якого є встановлений факт підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, особливо середніх розмірів, які поступово зростали у крові із збільшенням тривалості впливу антигенного фактора, які, як відомо з літератури, мають найбільший пошкоджуючий вплив на організм.

Продовжуючи аналізувати одержані дані та порівнюючи їх з різними групами тварин, ми встановили, що на 24 добу експерименту знижувався вміст Т-лімфоцитів на 6,6 % ($P < 0,05$) та зростав рівень середніх – на 23,1 % ($P < 0,05$) малих розмірів ЦК відповідно на 30,0 % ($P < 0,05$) проти другої групи морських свинок.

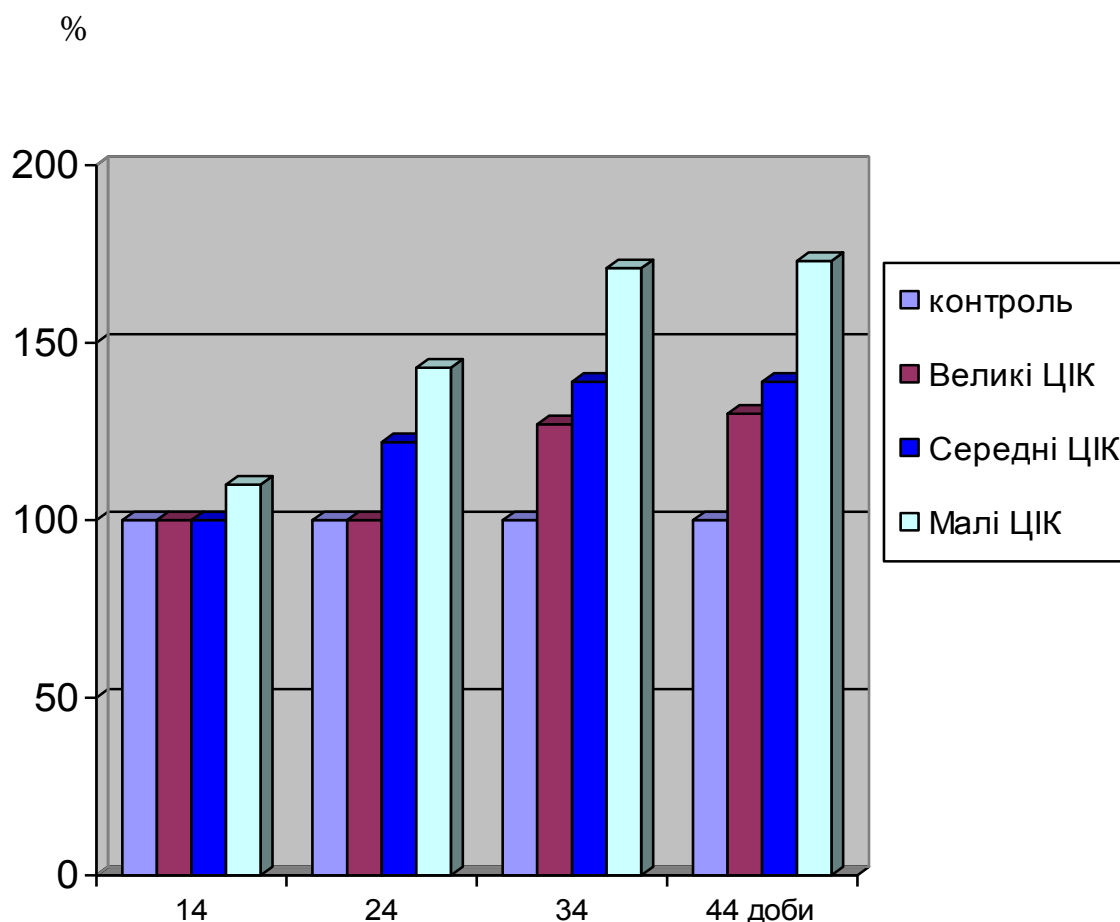


Рис. 3.2. Рівень циркулюючих імунних комплексів великих, середніх та малих розмірів у крові морських свинок у різні періоди формування АА (% від контролю).

Пізніше на 34-у добу АА відбувається і надалі аналогічний напрям змін. Так вміст Т-лімфоцитів знижується на 15,0 % ($P < 0,05$), а показники великих, середніх та малих розмірів циркулюючих імунних комплексів підвищувалися відповідно на 29,0% ($P < 0,05$), 39,6 % ($P < 0,05$) і 55,4 % ($P < 0,05$) в порівнянні з тваринами на 14 добу експерименту.

Далі на 44-у добу АА продовжує знижуватися рівень Т-лімфоцитів на 14,4 % ($P < 0,05$) та зростати рівень циркулюючих імунних комплексів великих, середніх і малих розмірів на 32,1 % ($P < 0,05$), 40,3 % ($P < 0,05$), 57,3 % ($P < 0,05$) проти аналогічних показників морських свинок на 14-у добу.

Таким чином, властиво таке порівняння груп тварин з експериментальним алергічним альвеолітом в різні терміни його розвитку дозволяє чіткіше аналізувати одержані результати, бачити динаміку змін і робити певні висновки щодо впливу як ранніх (14 і 24-ї доби) так і пізніх періодів (34 і 44-ї доби) алергічного процесу на показники імунної системи в крові.

Таблиця 3.3

Вміст великих циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту

($M \pm m$, $n=150$)

Форма дослідю	Тривалість АА в добах	Кількість тва- рин	Великі ЦІК в о.г.
Інтактні тварини. Контроль		30	58,1±1,8
Морські свинки з експериментальним АА	14	30	57,2±1,8 P>0,05
	24	30	59,3±1,8 P>0,05
	34	30	73,8±2,1 P<0,05
	44	30	75,6±2,1 P<0,05

Примітка. P – достовірність різниці показників при порівнянні АА з даними у контрольній групі

Отже, як видно з отриманих даних різні періоди АА впливають на рівень Т і В-лімфоцитів та циркулюючих імунних комплексів у крові. Зокрема прослідковується наростання змін клітинного та гуморального імунітету при експериментальному алергічному альвеоліті, особливо у пізні періоди його формування на 34 добу. При цьому найвища ступінь активності алергічного процесу у морських свинок була на 44-у добу експерименту.

У цей період алергічного альвеоліту великі, середні та малі циркулюючі імунні комплекси у крові досягнули свого апогею. Це пов'язано очевидно з тим фактом, що на 14, 24, 34 і 44-і доби проведення експериментальних досліджень вводилась тваринам чергова доза антигену у вигляді вакцини БЦЖ і імунна система давала адекватну імунну відповідь із залученням в алергічний процес гуморальних та клітинних механізмів.

Таблиця 3.4

Вміст середніх циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту

($M \pm m$, n=150)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	Середні ЦІК в о.г.
Інтактні тварини. Контроль		30	99,4±2,8
Морські свинки з експериментальним АА	14	30	99,1±2,8 P>0,05
	24	30	122,0±3,2 P<0,05
	34	30	138,3±3,2 P<0,05
	44	30	139,1±3,2 P<0,05

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

Водночас рівень В-лімфоцитів на 24-у добу експерименту знижувався лише на 6,3 % (P<0,05) та зростав на 34, 44-і доби на 18,8 % (P<0,05) і 19,3 % (P<0,05) в порівнянні із другою групою тварин на 14-у добу АА (таблиці 3.1, 3.2, 3.3, 3.4). Порівнюючи результати досліджень одержаних на 34 і 44-і доби з третьою групою тварин (на 24-у добу АА) встановлено зниження

вмісту Т-лімфоцитів на 8,8 % ($P<0,05$), 8,3 % ($P<0,05$) та зростання рівня великих на 24,5 % ($P<0,05$), 27,4 % ($P<0,05$), середніх на 13,7 % ($P<0,05$), 14,0 % ($P<0,05$), малих ЦК на 20,0 % ($P<0,05$), 21,1 % ($P<0,05$) і В-лімфоцитів на 26,8 % ($P<0,05$), 27,3 % ($P<0,05$) в крові морських свинок з цією імунокомплексною патологією, що говорить про порушення функціонування імунної системи.

Таблиця 3.5

Вміст малих циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту
($M\pm m$, $n=150$)

Форма дослідю	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	Малі ЦК в о.г.
Інтактні тварини. Контроль		30	128,5±4,3
Морські свинки з експериментальним АА	14	30	141,8±4,4 $P<0,05$
	24	30	184,2±9,0 $P<0,05$
	34	30	220,4±9,8 $P<0,05$
	44	30	223,1±9,8 $P<0,05$

Примітка. Р – достовірність різниці показників при порівнянні АА з даними у контрольній групі

3.2. Дія тіотріазоліну на рівень ЦК та Т і В-лімфоцитів у крові при експериментальному алергічному альвеоліті

У цьому підрозділі проводили дослідження Т і В-лімфоцитів, ЦК великих, середніх і малих розмірів у крові інтактних тварин, що служили ко-

нтролем, і у морських свинок з АА без впливу тіотріазоліну та у тварин з експериментальним алергічним альвеолітом після використання тіотріазоліну в дозі 100 мг/на кг маси тіла, який вводили внутрішньом'язово впродовж 10 днів.

Таблиця 3.6

Вплив тіотріазоліну на вміст Т-лімфоцитів (Е-РОЛ) у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Е-РОЛ в %
Інтактні тварини. Контроль		30	51,3±1,8
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	43,8±1,6 P<0,05
	Після лікування	30	48,9±1,6 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

У результаті проведених досліджень виявлено зниження Т-лімфоцитів на 15,1 % (P<0,05) та підвищення рівня великих, середніх, малих ЦК і В-лімфоцитів відповідно на 30,1 % (P<0,05), 39,9 % (P<0,05), 73,6 % (P<0,05) і 36,8 % (P<0,05) в крові морських свинок при АА в порівнянні з контролем, що свідчить про виснаження клітинного та активізацію гуморального імунітету при АА (таблиці 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10).

Таблиця 3.7

Вплив тіотріазоліну на вміст В-лімфоцитів (ЕАС-РОЛ) у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ЕАС-РОЛ в %
Інтактні тварини. Контроль		30	16,6±0,6
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	22,8±0,6 P<0,05
	Після лікування	30	19,6±0,7 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

Призначення тіотріазоліну морським свинкам з експериментальним АА показало підвищення вмісту Т-лімфоцитів на 11,6 % (P<0,05) та зниження рівня В-лімфоцитів на 14,0 % (P<0,05) в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього препарату (таблиці 3.6, 3.7).

Особливої уваги заслуговують дослідження, які присвячені вивченню впливу тіотріазоліну на рівень циркулюючих імунних комплексів в крові при експериментальному алергічному альвеоліті.

У дисертаційній роботі встановлено, що під дією тіотріазоліну знижується вміст великих, середніх та малих розмірів ЦІК у крові відповідно на 17,5 % (P<0,05), 17,1 % (P<0,05), 27,7 % (P<0,05) проти цих показників у групі тварин, які не зазнавали впливу цього лікарського засобу (таблиці 3.8, 3.9, 3.10).

Таблиця 3.8

Вплив тіотріазоліну на вміст у крові циркулюючих імунних комплексів великих розмірів морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Великі ЦІК в о.г.
Інтактні тварини. Контроль		30	$58,1 \pm 1,8$
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	$75,6 \pm 2,1$ $P < 0,05$
	Після лікування	30	$62,3 \pm 1,8$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними у контрольній групі.

P_1 – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

Таким чином проведений аналіз одержаних результатів, які стосуються використання тіотріазоліну при АА можна стверджувати про те, що цей препарат має імунотропний вплив на показники імунної системи.

Це проявлялось зниженням вмісту В-лімфоцитів і ЦІК та зростання рівня Т-лімфоцитів у крові (рис. 3.1).

Отже, у цьому розділі роботи вивчався вплив антиоксиданта тіотріазоліну на окремі показники імунної системи у крові при експериментальному алергічному альвеоліті. Зокрема до уваги брали деякі тести Т і В-лімфоцитів, ЦІК різних розмірів і їх визнали у групі тварин з АА до та після застосування цього препарату.

Таблиця 3.9

Вплив тіотріазоліну на вміст у крові циркулюючих імунних комплексів середніх розмірів морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Середні ЦК в о.г.
Інтактні тварини. Контроль		30	99,4±2,8
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	139,1±3,2 P<0,05
	Після лікування	30	115,2±3,0 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

Встановлено зниження вмісту В-лімфоцитів та різних розмірів ЦК великих, середніх та малих, та підвищення рівня Т-лімфоцитів у крові за умов формування алергічного альвеоліту під дією тіотріазоліну. Одержані дані є дуже інформативними у плані подальшого вивчення цього лікарського засобу в клініці внутрішніх хвороб – пульмонології, алергології, профпатології, зокрема при різних видах екзогенного алергічного альвеоліту. Очевидно це може послужити одним з перспективних напрямків у терапії для з'ясування впливу тіотріазоліну на досліджувані нами показники імунної системи та інші з метою вивчення дії тіотріазоліну у хворих на алергічний альвеоліт.

Таблиця 3.10

Вплив тіотріазоліну на вміст у крові циркулюючих імунних комплексів малих розмірів морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	Малі ЦІК в о.г.
Інтактні тварини. Контроль		30	128,5±4,3
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	223,1±9,8 P<0,05
	Після лікування	30	161,3±6,2 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

%

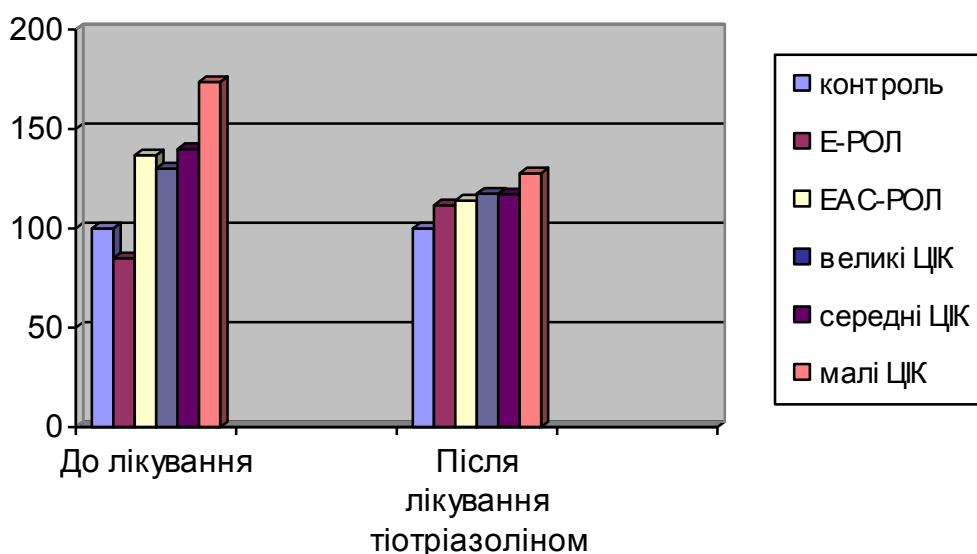


Рис. 3.3 Вплив тіотріазоліну на показники імунної системи у крові при експериментальному АА.

Висновки

1. Ранній період розвитку (14-а доба) АА характеризується зростанням рівня В-лімфоцитів і малих розмірів ЦК у крові, водночас як інші показники імунної системи знаходилися на рівні контрольних величин.
2. Встановлено, що у другої групи тварин з АА знижується вміст Т-лімфоцитів та підвищується рівень середніх та малих ЦК, В-лімфоцитів у крові.
3. На 34-добу експерименту виявлено порушення функціонального стану імунної системи, які виявлялися зниженням рівня Т-лімфоцитів та зростання вмісту ЦК і В-лімфоцитів у крові при АА.
4. Пізній період (44-а доба) АА супроводжується найбільш вираженим пригніченням клітинного та стимуляцією гуморального імунітету – знижується вміст Т-лімфоцитів та зростає рівень ЦК і В-лімфоцитів у крові.
5. Показано імунокоригуючий вплив тіотріазоліну на показники імунної системи у крові – знижується рівень В-лімфоцитів, великих, середніх, малих ЦК, та підвищується вміст Т-лімфоцитів у крові при експериментальному АА.

Результати досліджень, які подані в цьому розділі дисертації, відображені в наукових працях [84, 85, 180].

1. Ковалишин О.А. Особливості імунологічної реактивності організму в ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О.А. Ковалишин // XII конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 25-28 вересня 2008 року: тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 181-182.
2. Ковалишин О.А. Вміст в крові циркулюючих імунних комплексів у ранній період формування експериментального алергічного альвеоліту / О.А. Ковалишин // Ставайки сьвременна наука – 2007 : V международна научна практична конференція, 1-15 октомври 2007 година : матеріали конференції. – София “Бял Град-БГ” ООД, 2007. – Т8. – С. 16-17.

3. Рєгєда М.С. Вмїст Т і В-лїмфоцитїв у кровї морських свїнок при експериментальному алергїчному альвеолїтї / М.С. Рєгєда, О.А. Ковалїшин // Сучаснї аспекти дїагностики, профїлактики та лїкування професїйних і непрофесїйних захворювань респїраторного тракту : науково-практична конференцїя, 15-16 березня 2007 року : матерїали конференцїї. – Донецьк, 2007. С. 35.

РОЗДІЛ 4

ЗМІНА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК В
ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО
АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Встановлено, що активація процесів перекисного окислення ліпідів є одним з універсальних механізмів пошкодження клітин, основним джерелом порушень структури та функцій біологічних мембран, роз'єднання окислення та фосфорилювання при дії на організм несприятливих екзо- та ендogenous факторів. Одним з таких факторів є гіпоксія, яка є дуже поширеним явищем. Дефіцит кисню може викликатися багатьма причинами: різні форми внутрішньої патології, особливо захворювання органів дихання, кровообігу, крові, цитотоксична дія лікарських препаратів та хімічних речовин, робота та перебування в екстремальних умовах, які обумовлені недостатністю або неадекватністю у забезпеченні потреб організму киснем [3, 6, 8, 11, 12, 13, 19, 21, 22, 23].

Процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) приймають активну участь в обміні речовин за фізіологічних та патологічних умов. Вони відіграють суттєву роль певної ланки життєдіяльності організму. Перманентно процеси ПОЛ протікають в клітинних мембранах, які обновлюють та змінюють їх ліпідний склад [27, 30, 34, 41, 42, 43, 44, 45, 120, 126, 131].

У літературі описано, що співвідношення ПОЛ/АОА є фізіологічною константою. Встановлено, що зростання антиоксидантної системи (АОС) спричиняє зміну складу ліпідних мембран. Тому такі ліпіди є більше окислювальними, що у свою чергу зумовлює пришвидшує витрату антиоксидантів і поступове зниження АОС та повернення її до фізіологічних показників [94, 96, 98, 149, 192, 214]. В іншому протилежному випадку зниження АОС та зростання окислювальних реакцій в ліпідах спричиняє такі зміни складу ліпідів мембран, що власне ті ліпіди стають менше окислювальними і за та-

ких умов зменшується витрата антиоксидантів. Тому АОО поступово збільшується і повертається до норми [121, 233].

Таким чином за фізіологічних умов і на початкових етапах розвитку запальних, алергічних і гіпоксичних процесів відбувається активізація прооксидантної і антиоксидантної системи, які урівноважують механізми пошкодження та захисту і здебільшого серйозних патологічних змін в організмі не виникає, оскільки вступають на боротьбу з етіологічним чинником як компенсаторні, так і адаптаційні механізми. Проте, за певних обставин, зокрема у разі тривалого впливу екзогенних чинників і сприятливих умов, а також виснаження як захисних так і компенсаторних механізмів організму, порушується рівновага між пошкоджуючим чинником, який переважає та захисним, який немає тієї сили для того, щоб не допустити розвитку будь-якого патологічного процесу. Властиво такі механізми стають для нас важливим предметом дослідження як прооксидантної так і антиоксидантної систем в крові за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту.

4.1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст продуктів перекисного окислення ліпідів в крові на 14, 24, 34 і 44-добу формування експериментального алергічного альвеоліту

Для того, щоб оцінити функціональний стан як прооксидантної так антиоксидантної систем у крові морських свинок в різні періоди формування експериментального АА було проведено дослідження окремих показників, зокрема дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та активності ферментативної ланки АОО – каталази і супероксиддисмутази на 14, 24, 34 і 44 доби алергічного процесу.

У результаті досліджень ранніх термінів розвитку АА (14-а доба) у морських свинок виявлено, що показники, які характеризують прооксидантну (ДК і МДА) і антиоксидантну системи (СОД і каталази) в крові не зазна-

вали достовірних змін, вони знаходилися на рівні контрольних величин (таблиці 4.1, 4.2) (рисунок 4.1).

Таким чином ранні періоди формування алергічного альвеоліту не вплинули на досліджувані тести перекисного окислення ліпідів та антиоксидантну систему в крові.

Таблиця 4.1

Вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки. Контроль		30	$3,4 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним АА	14	30	$3,1 \pm 0,1$ $P > 0,05$
	24	30	$3,4 \pm 0,1$ $P > 0,05$
	34	30	$5,9 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	44	30	$7,1 \pm 0,2$ $P < 0,05$

Примітка. P – достовірність різниці показників при порівнянні АА в порівнянні з контрольною групою.

Пізніше на 24-у добу алергічного процесу почала зростати активність ферментів антиоксидантної системи в крові – СОД на 46 % ($P < 0,05$) і каталази на 31,4 % ($P < 0,05$), водночас інтенсивність утворення продуктів ПОЛ не відрізнялася за фізіологічних умов (таблиці 4.1, 4.2, 4.3, 4.4) (рисунок 4.1).

Як видно з одержаних даних найбільш чутливими показниками у цей період алергічного процесу виявилися супероксиддисмутаза та каталаза.

Таблиця 4.2

Вміст малонового діальдегіду в сироватці крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні морські свинки. Контроль		30	$4,1 \pm 0,1$
Морські свинки з експериментальним АА	14	30	$4,1 \pm 0,1$ $P > 0,05$
	24	30	$3,7 \pm 0,1$ $P > 0,05$
	34	30	$6,1 \pm 0,1$ $P < 0,05$
	44	30	$6,2 \pm 0,2$ $P < 0,05$

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

Далі на 34-у добу експериментального алергічного альвеоліту спостерігалось зростання вмісту в крові дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду відповідно на 73,5 % ($P < 0,05$) і 49,0 % ($P < 0,05$) та активності СОД і каталази на 63,2 % ($P < 0,05$) і 54,1 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про збалансоване функціонування як прооксидантної так і антиоксидантної систем (таблиці 4.1, 4.2, 4.3, 4.4) (рисунок 4.1).

Отже надмірне нагромадження продуктів ПОЛ при АА викликає компенсаторну пристосувальну реакцію – збоку ферментів антиоксидантного захисту – зростання СОД і каталази.

Згодом на 44-у добу алергічного процесу встановлено поступове підвищення утворення продуктів перекисного окислення ліпідів, які досягнули

найвищих показників та зниження активності окремих ферментів антиоксидантної системи (таблиці 4.1, 4.2, 4.3, 4.4).

Таблиця 4.3

Активність супероксиддисмутази в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні морські свинки. Контроль		30	61,7±3,1
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	61,8±3,1 P>0,05
	24	30	90,1±5,6 P<0,05
	34	30	100,7±7,8 P<0,05
	44	30	53,0±3,2 P<0,05

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

Так вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в крові зростав відповідно на 109 % ($P<0,05$) і 51,2 %, ($P<0,05$) а активність каталази і супероксиддисмутази знизилася на 9,3 % ($P<0,05$) і 14,1 % ($P<0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин (рисунок 4.1).

Таблиця 4.4

Активність каталази в крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість АА в добах	Кількість тварин	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні морські свинки. Контроль		30	17,2±1,0
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	17,4±1,0 P>0,05
	24	30	22,6±1,4 P<0,05
	34	30	26,5±1,5 P<0,05
	44	30	15,6±1,0 P<0,05

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

Таким чином, проведені дослідження деяких показників пероксидації ліпідів і АОС при експериментальному алергічному альвеоліті показало, що різні періоди формування його суттєву впливають на процеси перекисного окислення ліпідів та активність ферментів АОС, зокрема в більш ранні терміни АА (14 і 24-і доби) тести, які характеризують прооксидантну систему не зазнають достовірних змін, водночас дещо активізуються ферменти АОС (на 24-у добу), разом з тим утворення продуктів ПОЛ починає зростати на 34-у добу і досягає найвищих цифр на 44-у добу, а активність СОД і каталази досягнула свого максимуму на 34-у добу та набула протилежних змін – знижувалася на 44-у добу цієї імунотоксичної патології. Отже, найбільш тривалі періоди розвитку цього алергічного процесу призводять до порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові, які

супроводжуються активізацією процесів пероксидації ліпідів та виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи (рисунок 4.1).

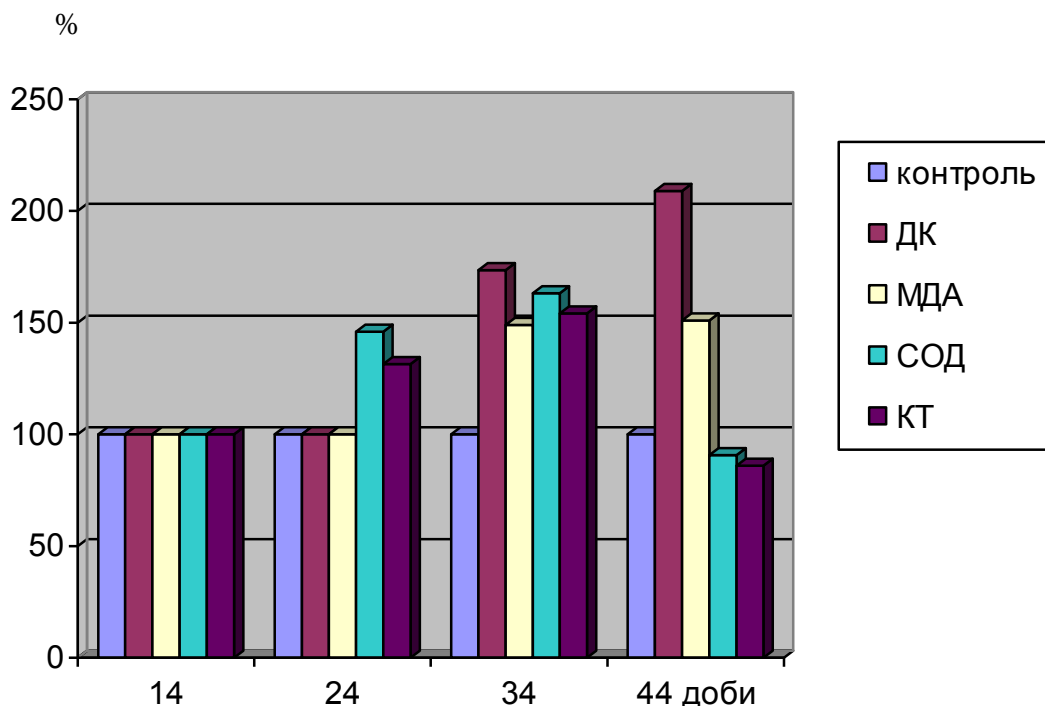


Рис. 4.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем в крові морських свинок в різні періоди розвитку АА (в % від контролю).

Особливої уваги заслуговують одержані результати досліджень різних періодів розвитку АА порівнюючи їх між різними групами тварин з модельним алергічним процесом, при цьому не беручи до відома інтактні морські свинки, які служили контролем.

Так на 24, 34 і 44-і доби експерименту зростає рівень утворення продуктів ПОЛ в крові – ДК відповідно на 9,6 % ($P < 0,05$), 90,3 % ($P < 0,05$) і 129,0 % ($P < 0,05$), МДА – на 9,8 % ($P < 0,05$), 48,8 % ($P < 0,05$) і 51,2 % ($P < 0,05$) та активність ферментів АОС – супероксиддисмутаза на 45,8 % ($P < 0,05$), 63,0 % ($P < 0,05$) і 13,8 % ($P < 0,05$), каталаза – на 30,0 % ($P < 0,05$), 52,3 % ($P < 0,05$) та знижувалась на 10,3 % ($P < 0,05$) в порівнянні з другою групою тварин (на 14-у добу) на АА (таблиці 4.1, 4.2, 4.3, 4.4).

Пізніше на 34 і 44-і доби експериментального алергічного альвеоліту спостерігалось подальше зростання вмісту ДК відповідно на 73,5 %

($P < 0,05$) і 109,0 % ($P < 0,05$), МДА на 64,8 % ($P < 0,05$) і 67,6 % ($P < 0,05$) та активності СОД і каталази на 34-у добу захворювання відповідно – на 11,8 % ($P < 0,05$) і 17,3 % ($P < 0,05$) і протилежних змін набули останні тести на 44-у добу, СОД і каталаза знижувалися на 22,0 % ($P < 0,05$) і 31,0 % ($P < 0,05$) в порівнянні з третьою групою тварин на 24-у добу експерименту (таблиці 4.1, 4.2, 4.3, 4.4).

Далі на 44-у добу алергічного альвеоліту встановлено підвищення утворення продуктів перекисного окислення ліпідів – ДК на 20,3 % ($P < 0,05$) та зниження активності ферментів АОС у крові – СОД і каталази на 30,2 % ($P < 0,05$) і 41,1 % ($P < 0,05$) в порівнянні з четвертою групою тварин на 34-у добу (таблиці 4.1, 4.2, 4.3, 4.4), що свідчить про активізацію процесів перекисного окислення ліпідів та виснаження ферментативної активності антиоксидантної системи.

Таким чином визначення дієвих кон'югатів, малонового діальдегіду, супероксиддисмутази і каталази у крові морських свинок при експериментальному АА показало поступово зростання продуктів ПОЛ на 34 і 44-ї доби, і підвищення активності СОД і каталази на 24 і 34-ї доби алергічного альвеоліту та зниження останніх у пізній період його формування (44-а доба).

4.2. Дія тіотріазоліну на активність антиоксидантного захисту і рівень утворення продуктів перекисного окислення ліпідів у крові при експериментальному алергічному альвеоліті

Перед тим ніж проводити дослідження впливу препарату тіотріазоліну на показники ПОЛ і активність ферментів АОС в крові доцільно навести коротку інформацію про цей лікарський засіб.

З літератури відомо, що тіотріазолін є антиоксидантом, викликає антиаритмічні та анаболітичні ефекти [110, 111].

Тіотріазолін демонструє високу ефективність у терапії токсичних гепатитів, виявляючи дизінтоксикаційні, антиоксидантні і репаративні влас-

тивості, що дає змогу успішно застосовувати препарат під час лікування різноманітної патології з метою зменшення токсичності хіміотерапії. Цей препарат широко застосовується в кардіології [32].

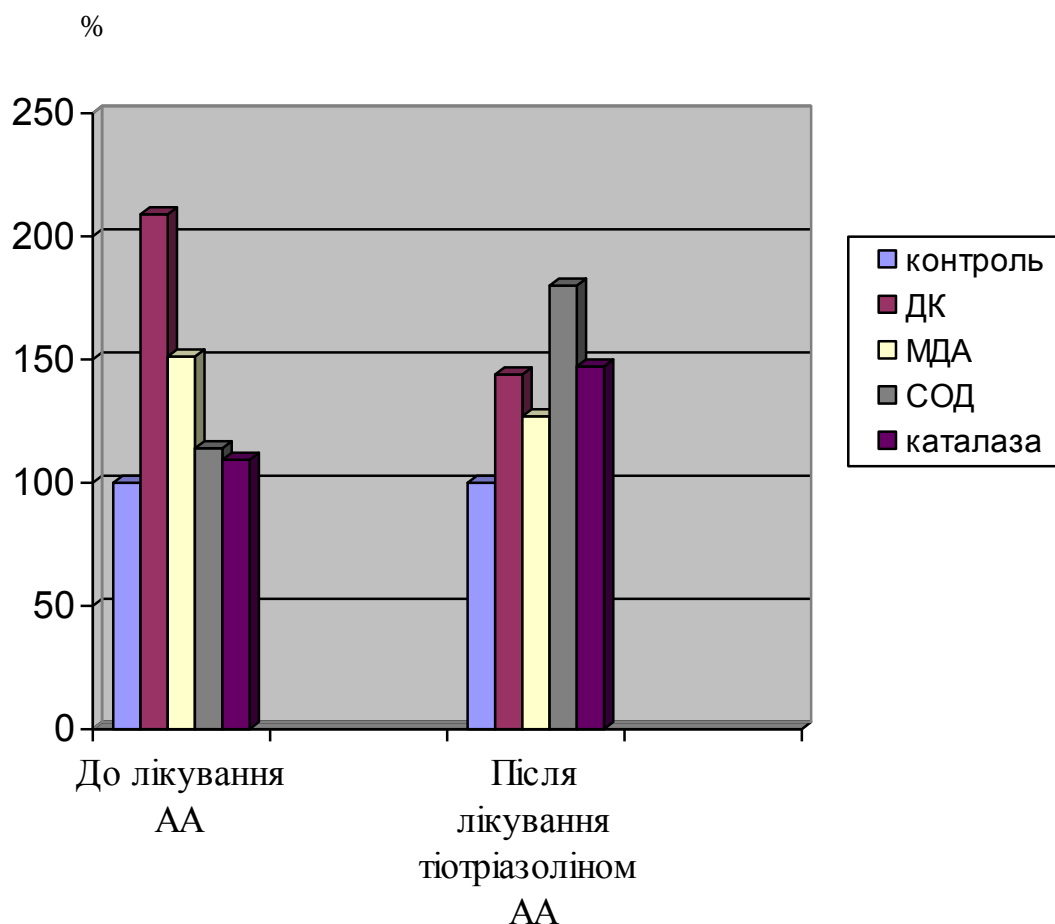


Рис.4.2. Вплив тіотріазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у крові морських свинок при АА.

Результати проведених нами досліджень показали, що при експериментальному алергічному альвеоліту (до лікування) спостерігається посилення утворення ПОЛ в крові – ДК і МДА відповідно на 109,0 % ($P < 0,05$) і 51,2 % ($P < 0,05$) та активності СОД на 14 % ($P < 0,05$), і зниження показника каталази на 9,3 % ($P < 0,05$) в порівнянні з величинами інтактних морських свинок (таблиці 4.5, 4.6).

Застосування препарату тіотріазоліну внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг маси тіла впродовж 10 днів морським свинкам з алергічним альвеолітом дало можливість знизити рівень вмісту ДК і МДА відповідно на 44,0 % ($P < 0,05$) і 27,4 % ($P < 0,05$) та підвищити активність каталази (рисунок 4.2) і

супероксиддисмутази на 47,4 % і 94,9 % в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього фармакологічного засобу (таблиці 4,5;4,6), що свідчить про гальмівну дію його на утворення продуктів перекисного окислення ліпідів та стимулюючий вплив на активність ферментів антиоксидантної системи.

Таблиця 4.5

Вплив препарату тіотріазоліну на вміст в крові в дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду самців при експериментальному алергічному альвеоліті

($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	3,4 \pm 0,1	4,1 \pm 0,1
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	7,1 \pm 0,1 P<0,05	6,2 \pm 0,1 P<0,05
	Після лікування тіотріазоліном	30	4,0 \pm 0,1 P<0,05 P ₁ <0,05	4,5 \pm 0,1 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – достовірність різниці показників при АА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – достовірність різниці показників при алергічному альвеоліті (до лікування) в порівнянні з даними альвеоліту (після лікування тіотріазоліном).

Таким чином, одержані нами результати дозволяють зробити висновок про те, що тіотріазолін має коригуючий вплив на процеси пероксидації ліпідів та стан антиоксидантної системи за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та доцільність його подальшого вивчення в пульмунологічних, алергологічних клініках.

Таблиця 4.6

Вплив препарату тіотріазоліну на активність супероксиддисмутази і каталази в крові морських свинок (самців) при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма дослідження		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	61,7±03,1	17,2±1,0
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	53,0±3,2 P<0,05	15,6±1,0 P<0,05
	Після лікування	30	103,3±7,8 P<0,05 P ₁ <0,05	23,0±1,4 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – достовірність різниці показників при АА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – достовірність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

Як видно з таблиць 4.5, 4.6, що при експериментальному алергічному альвеоліті показники, які характеризують прооксидантну систему у крові зростають проти контрольних величин. У цей же час підвищується також активність супероксиддисмутази. Інших змін зазнала каталаза. Вона навпаки почала знижуватися відносно групи інтактних тварин.

Застосування тіотріазоліну сприяло підвищенню супероксиддисмутази і каталази та зниження утворення продуктів перекисного окислення ліпідів, які мають пошкоджуючий вплив на організм.

Висновки

1. Ранній період розвитку (14-а доба) експериментального алергічного альвеоліту не позначився на зміні показників ПОЛ та активності АОС в сироватці крові, вони знаходилися на рівні контрольних величин.
2. На 24-у добу АА спостерігалось зростання активності СОД і каталази в крові морських свинок та відсутність змін показників ПОЛ.
3. Експериментальний АА (на 34-у добу) супроводжувався початком зростання продуктів ПОЛ та подальшим підвищенням активності ферментів АОС.
4. Пізній період (44-а доба) розвитку експериментальної моделі хвороби характеризувався подальшою інтенсифікацією процесів пероксидації ліпідів та зниженням активності каталази у крові.
5. Виявлено коригуючий вплив препарату тіотріазоліну на утворення продуктів ПОЛ – знижується рівень ДК і МДА та активність ферментів АОС – зростає вміст СОД і каталази в крові за умов розвитку АА.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації відображені у наукових працях [82, 172].

1. Ковалишин О.А. Порухення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном / О.А. Ковалишин, В.Й. Кресюн, М.С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2008. - №5(109). – С. 10-12.
2. Регеда М.С. Особливості змін функціонального стану процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у крові морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт та його корекція / М.С. Регеда, Ф.Й. Щепанський, І.Г. Гайдучок, О.А. Ковалишин, М.М. Регеда // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2006. – №2. – С. 56-62.

РОЗДІЛ 5

ПОРУШЕННЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ
У ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИ-
МЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТ-
РІАЗОЛІНОМ

Науковими працями Меерсон Ф.З. [118, 119, 120], Щепанського Ф.Й. [231, 232] показано, що в основі підтримання вільнорадикального гомеостазу клітин лежить баланс між утворенням та елімінацією вільних радикалів. Стійкість такої рівноваги має свої межі і визначається з одного боку – інтенсивністю процесів генерації радикалів, а з іншого – потужністю систем як не ферментативної так і ферментативної ланки антиоксидантного захисту. З огляду на це, в основі активізації ліпопероксидації ліпідів здебільшого лежить один з трьох нижче зазначених загальних механізмів:

1. Первинне зниження потужності антиоксидантних систем клітин;
2. Первинна надмірна генерація активних форм кисню, яка перевищує фізіологічні можливості антиоксидантних систем клітин;
3. Поєднання цих можливостей у випадку ішемій, що визначається з одного боку масивною втратою антиоксидантів, які виходять через пошкоджену зовнішню мембрану клітин, а з іншого активною генерацією ініціаторів перекисного окислення ліпідів.

У нашій науковій роботі ставилась мета дослідити показники пероксидації ліпідів – ДК і МДА та антиоксидантної системи – активність СОД і каталази у легеневій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті у ранні періоди його розвитку особливо на 14 і 24, а також на 34 і 44-і доби АА до і після лікування препаратом тіотріазоліном.

Одержані результати подані в таблицях 5.1-5.6.

5.1. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та активність антиоксидантної системи в легенях морських свинок на 14, 24, 34, 44-добу формування алергічного альвеоліту

Результати проведених досліджень показали, що у ранні періоди розвитку (на 14-у добу) АА посилено утворюються продукти ПОЛ та активізуються процеси АОС в легеневій тканині морських свинок.

Зокрема зростає вміст ДК і МДА на 28,7 % ($P < 0,05$) і 36,6 % ($P < 0,05$) та активність ферментів антиоксидантної систем-СОД і каталази на 24,1 % ($P < 0,05$) і 35,0 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію процесів як прооксидантної так і антиоксидантної систем (таблиці 5.1, 5.2, 5.3, 5.4) (рисунок 5.1).

Пізніше на 24-у добу алергічного альвеоліту спостерігалось подальше підвищення рівня ДК і МДА та активності СОД і каталази у легенях тварин відповідно на 33,0 % ($P < 0,05$) і 41,2 % ($P < 0,05$) та 35,8 % ($P < 0,05$) і 35,2 % ($P < 0,05$) (таблиці 5.1, 5.2, 5.3, 5.4) проти показників контрольних величин (рисунок 5.1).

На 34-у добу АА встановлено і надалі розвиток однонаправлених змін показників пероксидації ліпідів та ферментативної активності АОС. Дієнові кон'югати і МДА в легеневій тканині зростали відповідно на 70,0 % ($P < 0,05$) і 47,7 % ($P < 0,05$), а активність СОД і каталази була підвищеною на 52,2 % ($P < 0,05$) і 65,6 % ($P < 0,05$) в порівнянні з групою інтактних тварин (таблиці 5.1, 5.2, 5.3, 5.4) (рисунок 5.1).

Ці результати дослідження дають підставу думати про те, що в даний період формування алергічного альвеоліту існує рівновага між прооксидантною і антиоксидантною системами.

До певної міри процес утворення продуктів ПОЛ урівноважується з процесом їх елімінації.

Таблиця 5.1

Вміст дієнових кон'югатів у легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	$12,6 \pm 0,6$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	$16,1 \pm 0,8$ $P < 0,05$
	24	30	$16,7 \pm 0,8$ $P < 0,05$
	34	30	$21,4 \pm 0,9$ $P < 0,001$
	44	30	$27,5 \pm 1,0$ $P < 0,001$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Особливої уваги заслуговує п'ята група тварин (44-у добу) з експериментальним алергічним альвеолітом. Дослідження у них легеневої тканини показали найвищий ступінь інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів, які проявлялися зростанням вмісту ДК і МДА відповідно на 118,2 % ($P < 0,05$) і 47,5 % ($P < 0,05$) та суттєвим зниженням активності ферментів АОС особливо каталази на 32,3 % ($P < 0,05$) і у меншій мірі супероксиддисмутази лише 8,3 % ($P < 0,05$) в порівнянні з показниками контрольної групи (таблиці 5.1, 5.2, 5.3, 5.4) (рисунок 5.1).

Таблиця 5.2

Вміст малонового діальдегіду у легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма дослідження	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	$21,6 \pm 0,9$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	$29,5 \pm 1,0$ $P < 0,05$
	24	30	$30,5 \pm 1,0$ $P < 0,05$
	34	30	$31,9 \pm 1,4$ $P < 0,05$
	44	30	$31,8 \pm 1,4$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Отже пізній період розвитку (44-а доба) АА характеризується порушенням функціонального стану та рівноваги прооксидантної і антиоксидантної систем з переважанням процесів вільнорадикального окислення ліпідів та виснаженням ферментативної ланки АОС.

Важливе значення для більш різнобічної інтерпретації одержаних результатів має порівняння цифрових даних не лише групи тварин з АА і здорових морських свинок, але також порівняння різних груп тварин між собою на 14, 24, 34 і 44-і доби формування алергічного альвеоліту.

Таблиця 5.3

Активність каталази у легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Каталази в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	48,3±2,4
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	65,2±2,9 P<0,05
	24	30	65,3±2,9 P<0,05
	34	30	80,0±3,4 P<0,05
	44	30	32,7±1,8 P<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

У роботі встановлено, що у свинок на 24, 34 і 44-і доби АА зростання вмісту ДК і МДА в легеневій тканині відповідно на 3,7 % (P<0,05), 33,0 % (P<0,05), 71,0 % (P<0,05) і 3,4 % (P<0,05), 8,1 % (P<0,05), 8,2 % (P<0,05) та активності СОД на 9,4 % (P<0,05) і 22,7 % (P<0,05) і каталази особливо на (34 добу) 22,6 % (P<0,05) і зниження рівня ферментів СОД і каталази на 26,1 % (P<0,05) і 50 % (P<0,05) на 44-у добу експерименту в порівнянні з другою групою тварин на 14 добу алергічного альвеоліту (таблиці 5.1, 5.2, 5.3, 5.4).

Таблиця 5.4

Активність СОД у легеневій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма дослідю	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	129,4 \pm 3,6
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	160,6 \pm 4,2 P<0,05
	24	30	175,7 \pm 4,5 P<0,05
	34	30	197,0 \pm 5,6 P<0,05
	44	30	118,7 \pm 3,1 P<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Пізніше на 34 і 44-і доби експерименту спостерігалось подальше зростання продуктів ПОЛ-ДК і МДА в легенях тварин відповідно на 28,1 % (P<0,05), 165,0 % (P<0,05) і на 4,6 % (P<0,05) і 4,8 % (P<0,05) та активності СОД і каталази на 12,1 % (P<0,05) і 23,0 % (P<0,05) і суттєве зниження СОД і каталази на 32,4 % (P<0,05) і 50,0 % (P<0,05) на 44-у добу в порівнянні з третьою групою тварин на 24-у добу (таблиці 5.1, 5.2, 5.3, 5.4).

Пізній період формування алергічного альвеоліту (44-а доба) характеризується поступовим підвищенням рівня ДК на 29,0 % (P<0,05) та зниженням активності каталази і СОД в легеневій тканині тварин відповідно на 59,1 % (P<0,05) і 40,0 % (P<0,05) в порівнянні з четвертою групою морських

свинок – на 34-у добу. Водночас вміст МДА в цей період знаходився на рівні показників попередньої групи тварин (таблиці 5.1, 5.2, 5.3, 5.4).

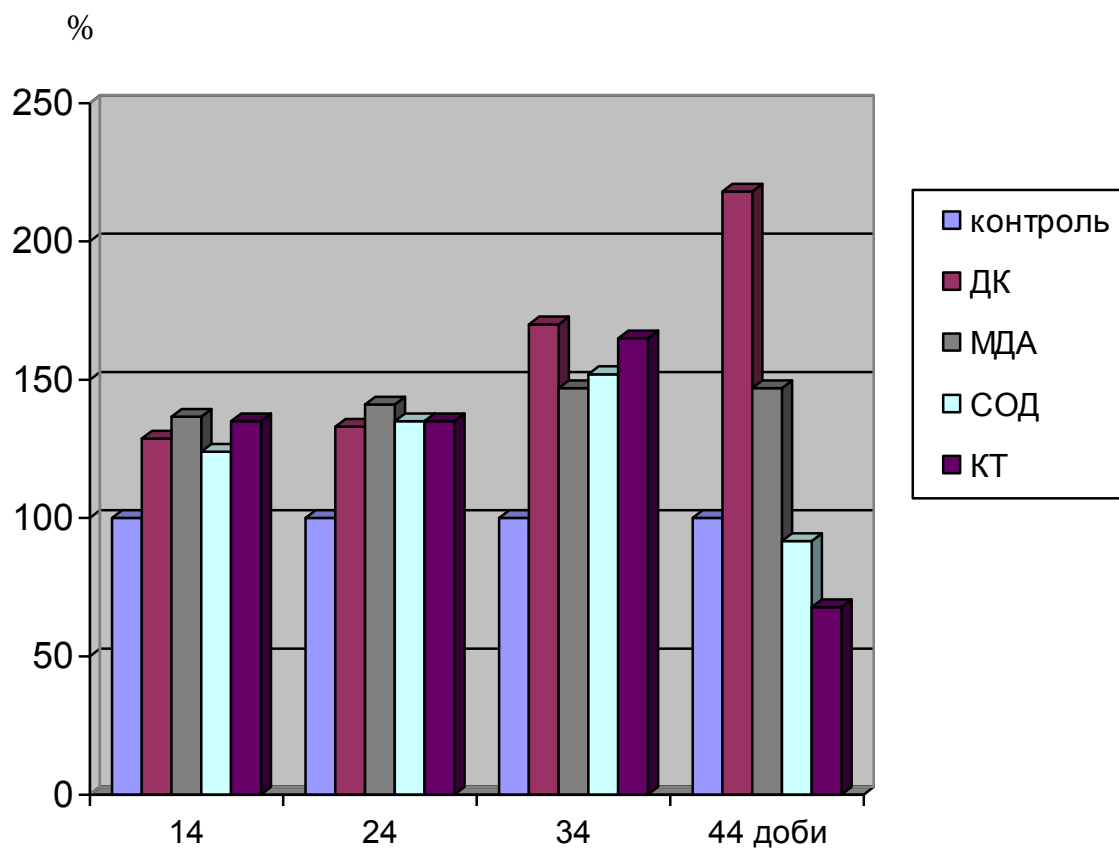


Рис. 5.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у легенях морських свинок в різні періоди формування АА (в % від контролю).

Таким чином вивчення окремих показників ДК, МДА, СОД і каталази в легеневій тканині морських свинок при експериментальному АА дало можливість характеризувати і визначити функціональний стан зрушень системно-антисистемних взаємовідносин, які пов'язані з процесами перекисного окислення ліпідів (що поступово посилюються на 14, 24, 34 і 44-і доби експерименту) та станом АОС – (зростають показники СОД і каталази та знижується активність останніх ферментів у пізній період розвитку цієї імунокомплексної патології на 44-у добу) в порівнянні з першою групою тварин, які становлять контроль.

Одержані результати дозволяють зробити висновок про те, що в процесі формування експериментального алергічного альвеоліту уже в ранній його періоді (14 і 24-у доби) посилюються процеси пероксидації ліпідів та виснажується ферментативна активність антиоксидантної системи в пізній періоді (44-а доба), яка уже не в змозі утилізувати продукти ПОЛ, що інтенсивно утворюються і тим самим зумовлюють пошкодження легеневої тканини при АА.

5.2. Дія тіотріазоліну на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи в легенях при алергічному альвеоліті

Результати проведених досліджень показали, що при експериментальному алергічному альвеоліті (до лікування) на 40-у добу його розвитку активізуються процеси перекисного окислення ліпідів, які проявляються зростанням вмісту ДК і МДА в легеневій тканині відповідно на 118,2 % ($P < 0,05$) і 47,7 % ($P < 0,05$) та виснажується активність ферментів антиоксидантної системи – СОД і каталаза знижується на 8,3 % ($P < 0,05$) і 32,3 % ($P < 0,05$) (таблиці 5.5, 5.6) в порівнянні з показниками контрольних величин першої групи тварин.

Використання препарату тіотріазоліну з лікувальною метою впродовж 10 днів внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг маси тіла морським свинкам з експериментальним АА призвело до зниження вмісту ДК і МДА відповідно на 31,3 % ($P < 0,05$) і 18,1 % ($P < 0,05$) та підвищення активності СОД і каталази на 15,4 % ($P < 0,05$) і 55,7 % ($P < 0,05$) в легеневій тканині (рисунок 5.2) в порівнянні з групою тварин з АА, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про позитивний, коригуючий вплив цього лікарського засобу на процеси перекисного окислення ліпідів та стан ферментативної активності антиоксидантної системи (таблиці 5.5, 5.6).

Таблиця 5.5

Вплив препарату тіотріазоліну на вміст в легеневій тканині дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	12,6±0,6	21,6±0,9
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	27,5±1,0 P<0,05	31,8±1,4 P<0,05
	Після лікування	30	18,9±0,8 P<0,05 P ₁ <0,05	26,1±0,9 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

Отже проведені дослідження дають підставу стверджувати, що тіотріазолін доцільно було застосувати для лікування в експерименті з метою корекції порушень прооксидантно-антиоксидантних процесів, а також є необхідність запроваджувати його вивчення і проведення подальших досліджень у клініці внутрішніх хвороб – пульмонології та алергології, як антиоксидант для комплексної терапії хворим на різні види екзогенного алергічного альвеоліту за умови, що цей препарат виявиться позитивним у плані його антиоксидантної дії в клінічних умовах.

Таблиця 5.6

Вплив препарату тіотріазоліну на активність супероксиддисмутази і каталази в легеневій тканині морських свинок (самців) при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	129,4±3,6	48,3±2,4
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	118,7±3,1 P<0,05	32,7±1,8 P<0,05
	Після лікування	30	137,0±3,6 P<0,05 P ₁ <0,05	50,9±2,4 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

Таким чином, узагальнюючи одержані результати у цьому розділі дисертаційної роботи варто зазначити, що експериментальний алергічний альвеоліт викликає суттєві достовірні порушення в системно-антисистемних взаємовідношеннях, зокрема в прооксидантних і антиоксидантних системах з порушенням цієї рівноваги, що спостерігається за фізіологічних умов у бік переважання процесів переоксидації над процесами антиоксидантного захисту, що свідчить про наявність потужних руйнівних, пошкоджуючих механізмів над захисними факторами організму, якими є супероксиддисмутаза і каталаза.

Властиво з метою коригуючого впливу на ці процеси нами використовувався антиоксидант тіотріазолін. Він зумовлював позитивну дію на показники переоксидації ліпідів і стан антиоксидантної системи.

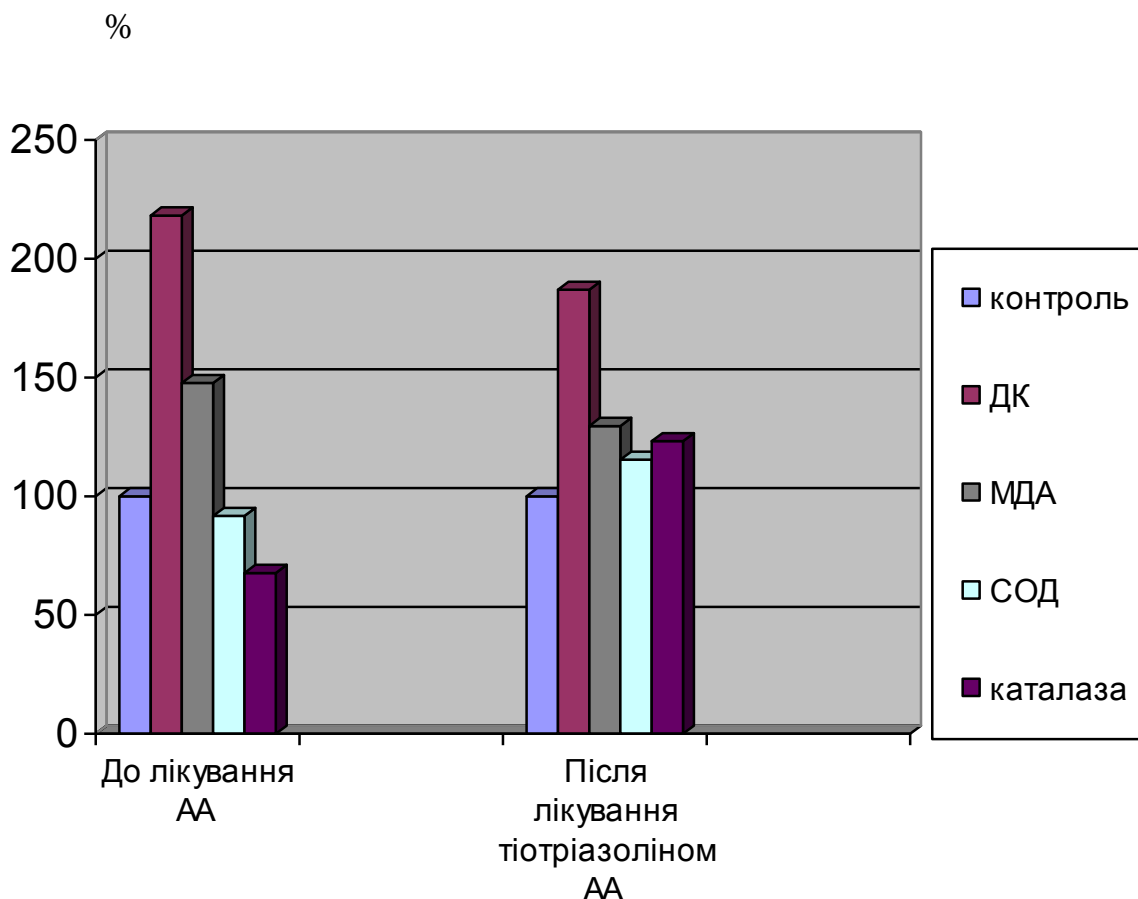


Рис. 5.2. Вплив тіотріазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у легеневій тканині морських свинок при АА.

Висновки

1. Експериментальний алергічний альвеоліт особливо в ранні (на 14, 24 доби), та пізні періоди (34 і 44-і доби) характеризуються поступовим наростанням процесів ПОЛ – підвищується вміст ДК і МДА в легеневій тканині.
2. Встановлено поступове зростання активності ферментів АОС – супероксиддисмутази і каталази у легенях морських свинок як у ранні 14, 24 доби, так і в пізні періоди – 34-і доби АА.
3. Виявлено на 44-у добу АА виснаження ферментативної активності АОС, яке супроводжувалось зниженням в легеневій тканині вмісту СОД і каталази.

4. Показано коригуючий вплив тіотріазоліну на процеси прооксидантно-антиоксидантної систем – зниження вмісту ДК і МДА та зростання активності ферментів (СОД і каталази) антирадикального захисту в легеневій тканині.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в науковій праці [86].

1. Ковалишин О.А. Дія антиоксиданта тіотріазоліну на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної систем в легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О.А. Ковалишин // Досягнення біології та медицини. – 2008. – №2(12). – С. 57-59.

РОЗДІЛ 6

ПОРУШЕННЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В
НИРКОВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ
ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У доступній нам літературі відсутні наукові публікації з досліджень процесів перекисного окислення ліпідів та стану активності ферментів антиоксидантної системи в нирковій тканині при алергічному альвеоліті в експерименті і тим більше в клініці. Тому нами були вибрані вперше окремі показники, які характеризують функціональний стан прооксидантної – дієнові кон'югати і малоновий діальдегід та антиоксидантної системи – активність каталази і СОД в нирковій тканині морських свинок при експериментальному АА в різні періоди його розвитку до та після лікування препаратом тіотриазоліном.

Одержані результати представлені у таблицях 6.1-6.6.

6.1. Вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в нирках морських свинок на 14, 24, 34 і 44-і доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Проведені експериментальні дослідження показали, що у ранні періоди (14-а доба) розвитку АА вміст ДК і МДА та активність ферментів СОД і каталази у нирках морських свинок (таблиці 6.1, 6.2, 6.3, 6.4) знаходився на рівні контрольної групи інтактних тварин (рисунок 6.1).

Пізніше на 24-у добу модельного процесу окремі показники прооксидантної і антиоксидантної систем в нирках зокрема МДА і активність СОД зростали відповідно на 11,0 % ($P < 0,05$) і 31,3 % ($P < 0,05$), а інші – ДК і каталаза не відрізнялися від тестів контрольних величин (таблиці 6.1; 6.2; 6.3; 6.4) (рисунок 6.1).

При алергічному альвеоліті (на 34-у добу) спостерігалось інтенсивне утворення продуктів ПОЛ та активізація ферментів АОС – зростав вміст ДК і МДА відповідно на 49,4 % ($P<0,05$) і 5,2 % ($P<0,05$) та активність СОД і каталази на 31,1 % ($P<0,05$) і 24,8 % ($P<0,05$) в нирковій тканині морських свинок в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію, як процесів пероксидації ліпідів так і ферментативної активності антиоксидантної системи (таблиці 6.1, 6.2, 6.3, 6.4) (рисунок 6.1).

Таблиця 6.1

Вміст дієнових кон'югатів у нирковій тканині морських свинок різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M\pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	9,1±0,5
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	9,2±0,5 $P>0,05$
	24	30	9,4±0,5 $P>0,05$
	34	30	13,6±0,7 $P<0,05$
	44	30	13,9±0,7 $P<0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

У пізній період розвитку алергічного альвеоліту (на 44-у добу) встановлено подальше нагромадження продуктів ПОЛ – зростання ДК і МДА відповідно на 52,7 % ($P<0,05$) і 5,3 % ($P<0,05$) та пригнічення активності ферментів антиоксидантної системи в нирках тварин – зниження СОД і катала-

зи на 18,2 % ($P<0,05$) і 16,2 % ($P<0,05$) проти показників контролю (таблиці 6.1, 6.2, 6.3, 6.4) (рисунок 6.1).

Таблиця 6.2

Вміст малонового діальдегіду у нирковій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M\pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	17,3±0,9
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	17,4±0,9 $P>0,05$
	24	30	19,2±1,0 $P<0,05$
	34	30	18,2±1,0 $P<0,05$
	44	30	18,4±1,0 $P<0,05$

Примітка. Р – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Отже одержані результати показують, що різні періоди формування АА суттєво впливають на показники вільнорадикального окислення ліпідів та ферментативну активність АОС, які були найбільше виражені на 44-у добу експериментального алергічного альвеоліту, що вказує на порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у нирках та нездатність АОС утилізувати нагромадженні продукти ПОЛ.

Оцінюючи одержані цифрові дані серед різних груп тварин з АА (на 24, 34 і 44-і доби) виявлено зростання рівня ДК і МДА відповідно на 9,6 % ($P<0,05$), 90,3 % ($P<0,05$) і 129,0 % ($P<0,05$) та 9,8 % ($P<0,05$), 48,8 %

($P < 0,05$), 51,2 % ($P < 0,05$) та активності СОД і каталази на 29,7 % ($P < 0,05$), 29,5 % ($P < 0,05$) і 6,0 % ($P < 0,05$), 38,0 % ($P < 0,05$) і зниження супероксиддисмутази та каталази на 44-у добу експерименту на 19,2 % ($P < 0,05$), 7,4 % ($P < 0,05$) в порівнянні з другою групою морських свинок (на 14-у добу) (таблиці 6.1, 6.2, 6.3, 6.4).

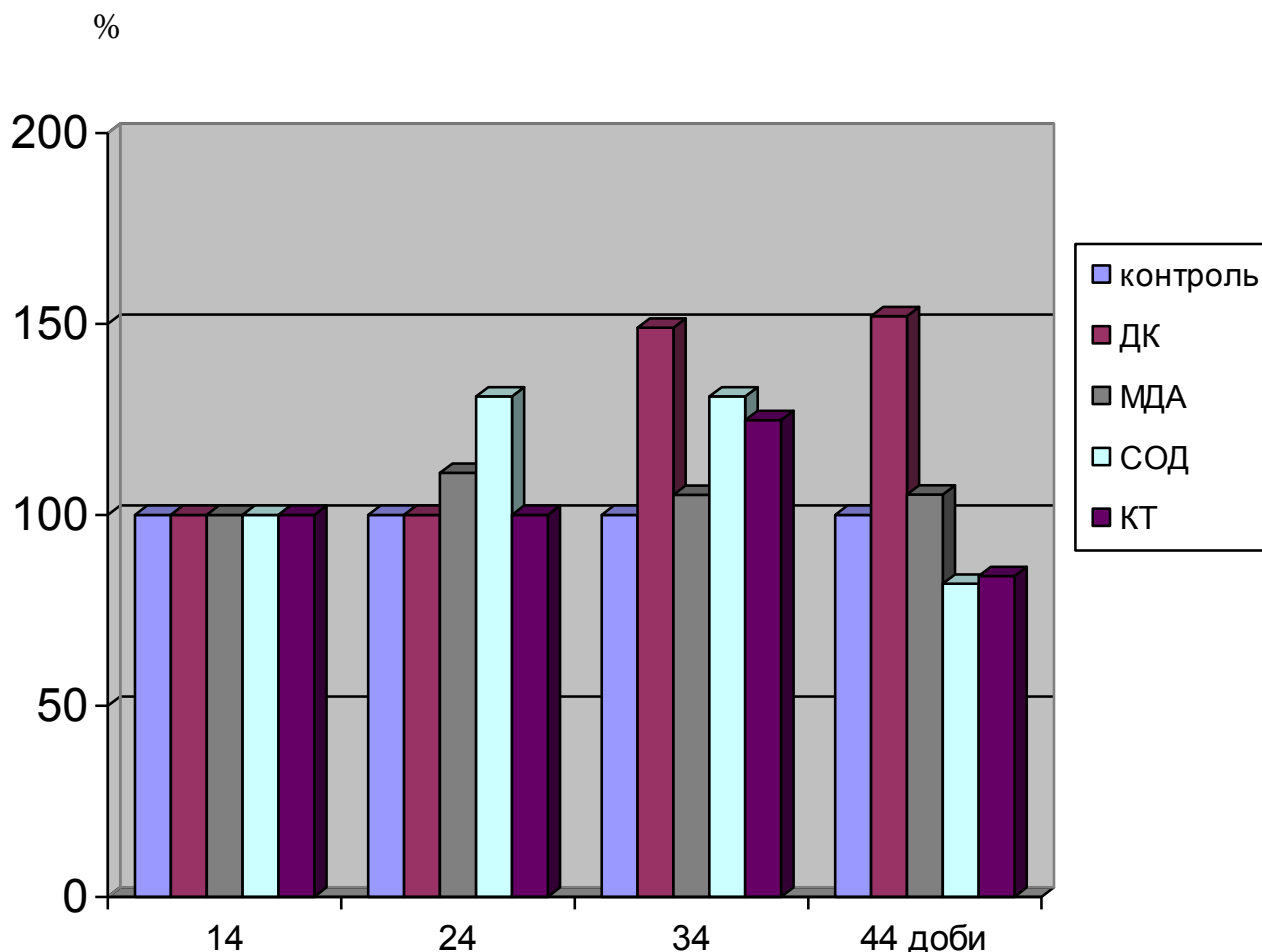


Рис. 6.1. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем у нирках морських свинок в різні періоди формування АА (в % від контролю).

Пізніше на 34 і 44-і доби алергічного альвеоліту підвищення вмісту ДК і МДА в нирках відповідно на 44,7 % ($P < 0,05$), 47,9 % ($P < 0,05$) і 5,2 % ($P < 0,05$), 5,3 % ($P < 0,05$) та активності каталази (на 34-у добу) на 31,0 % ($P < 0,05$), а СОД не зазнала змін і зниження рівня СОД і каталази на 44-у добу на 37,7 % ($P < 0,05$) і 12,3 % ($P < 0,05$) проти величин третьої групи тварин (на 24-у добу) (таблиці 6.1, 6.2, 6.3, 6.4).

Таблиця 6.3

Активність супероксиддисмутази в нирковій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма дослідю	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	112,9 \pm 3,2
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	114,3 \pm 3,2 P>0,05
	24	30	148,2 \pm 3,8 P<0,05
	34	30	148,0 \pm 3,8 P<0,05
	44	30	92,3 \pm 3,0 P<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Отже, як видно з отриманих даних алергічний альвеоліт впливає в залежності від періодів його розвитку на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в нирках.

Дослідження ниркової тканини на 44-у добу алергічного альвеоліту встановило зниження активності СОД і каталази відповідно на 37,8 % ($P<0,05$) і 33,0 % ($P<0,05$) та відсутність змін показників ДК і МДА в порівнянні з четвертою групою тварин на 34-у добу експерименту (таблиці 6.1, 6.2, 6.3, 6.4).

Таким чином антиоксидантна ферментативна активність зазнавала гальмівного впливу алергічного процесу лише у пізній період його розвитку на 44-у добу.

Таблиця 6.4

Активність каталази в нирковій тканині морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Каталази в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	41,9±2,4
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	37,9±2,2 P<0,05
	24	30	40,0±2,4 P>0,05
	34	30	52,3±2,6 P<0,05
	44	30	35,1±2,2 P<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

6.2. Дія тіотріазоліну на вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОС в нирках при експериментальному алергічному альвеоліті

Для визначення впливу препарату тіотріазоліну проводили дослідження показників перекисного окислення ліпідів – ДК, МДА і антиоксидантної системи – каталази і СОД в нирковій тканині за умов розвитку експериментального АА до та після використання даного антиоксиданту.

Таблиця 6.5

Вплив препарату тіотріазоліну на вміст в нирковій тканині дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	9,1±0,5	17,3±0,9
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	13,9±0,7 P<0,05	18,4±1,0 P<0,05
	Після лікування	30	9,8±0,5 P<0,05 P ₁ <0,05	12,8±0,7 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

У роботі встановлено при експериментальному АА до лікування інтенсивне утворення продуктів ПОЛ – зростання вмісту ДК і МДА на 52,7 % (P<0,05) і 5,2 % (P<0,05) та зниження активності ферментів СОД і каталази на 18,2 % (P<0,05) і 16,2 % (P<0,05) в нирках в порівнянні з контролем, що свідчить про активізацію пероксидації ліпідів та виснаження ферментативної ланки АОС (таблиці 6.5, 6.6).

Таблиця 6.6

Вплив препарату тіотріазоліну на активність супероксиддисмутази і каталази в нирковій тканині морських свинок (самців) при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	112,9±3,2	41,9±2,4
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	92,3±3,0 P<0,05	35,1±2,2 P<0,05
	Після лікування	30	131,0±3,6 P<0,05 P ₁ <0,05	43,2±2,4 P<0,05 P ₁ <0,05

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА до лікування в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

Після 10-денного використання тіотріазоліну тваринам з АА виявлено зниження вмісту ДК і МДА відповідно на 29,5 % (P<0,05) і 30,0 % (P<0,05) та підвищення активності СОД і каталази на 41,9 % (P<0,05) і 23,1 % (P<0,05) (таблиці 6.5, 6.6) в порівнянні з групою морських свинок з АА, які не піддавалися впливу цього засобу, що дає підставу стверджувати про його коригуючий вплив на порушені процеси вільнорадикального окислення ліпідів і антиоксидантної системи (рисунок 6.2).

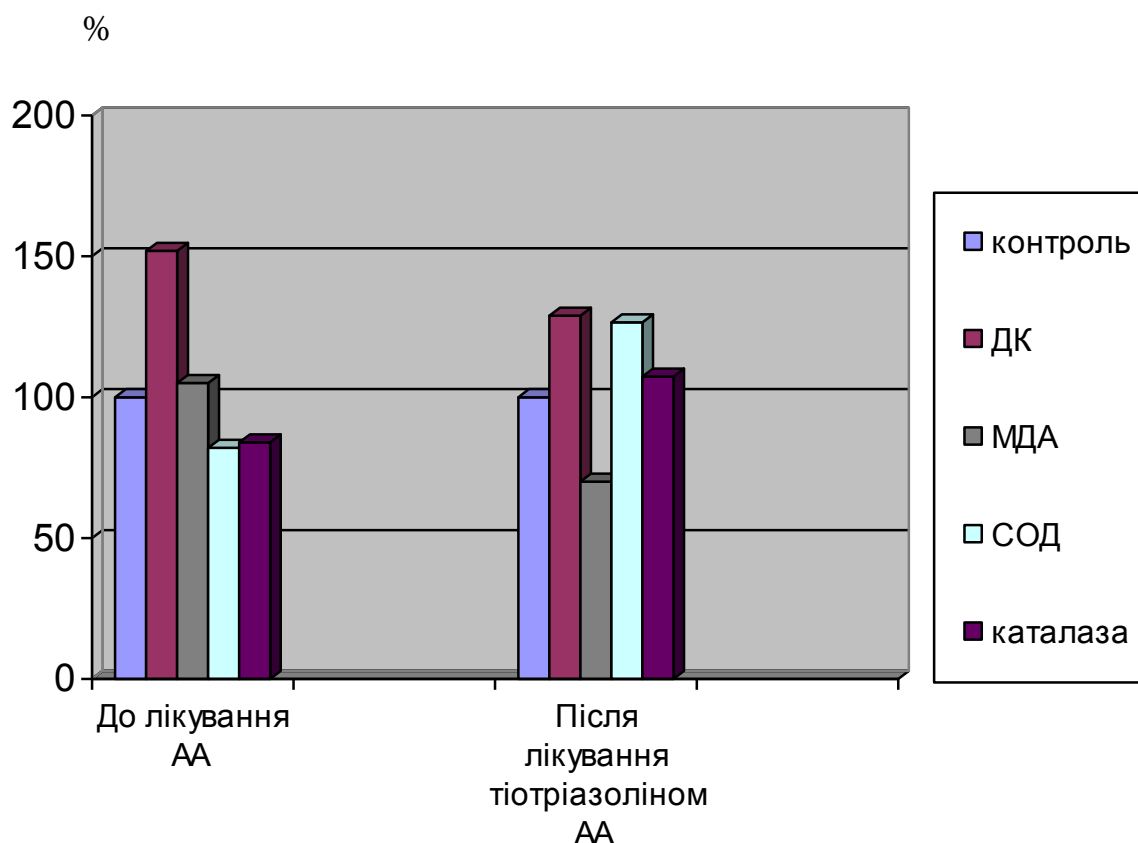


Рис. 6.2. Вплив тіотріазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у нирках морських свинок при АА.

Висновки

1. Ранній період розвитку (на 14-у добу) АА характеризується відсутністю змін показників прооксидантної та антиоксидантної систем – ДК, МДА, каталази і СОД в нирках морських свинок проти контролю.
2. На 24-у добу алергічного альвеоліту спостерігається зростання рівня МДА та активності СОД в порівнянні з контролем, водночас ДК і каталаза не відрізняється від величин інтактних тварин.
3. Встановлено при АА (на 34-у добу) підвищення вмісту ДК і МДА та активності ферментів АОС, каталази і СОД в нирковій тканині в порівнянні з контролем.
4. Виявлено, що на 44-у добу АА продовжується інтенсивне утворення продуктів ПОЛ – зростають ДК і МДА та виснаження антиоксидантної системи – знижується активність СОД і каталази.

5. Показано коригуючий вплив тіотріазоліну на показники (ДК і МДА - знижується) ПОЛ та активність ферментів АОС (каталаза та СОД - підвищуються) у нирках за умов розвитку експериментального АА.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в науковій статті [177].

1. Регеда М.С. Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем в нирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантом тіотріазоліном / М.С. Регеда, О.А. Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2007. – Т5, №1. – 32-34 с.

РОЗДІЛ 7

ЗРУШЕННЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ В
НАДНИРНИКАХ МОРСЬКИХ СВИНОК В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ
КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У цьому розділі ми вперше вивчали зрушення функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем в наднирниках тварин в різні періоди розвитку алергічного альвеоліту за такими тестами – ДК, МДА, СОД і каталаза до та після лікування препаратом тіотриазоліном.

Одержані результати відображені в таблицях 7.1-7.6.

7.1. Вміст продуктів ПОЛ і активність АОС в наднирниках морських свинок на 14, 24, 34, 44-і доби розвитку експериментального алергічного альвеоліту

Результатами дослідження показано, що показники пероксидації ліпідів – ДК і МДА та активності АОС – каталази і СОД в наднирниках на 14-у добу алергічного альвеоліту не відрізнялися від тестів контрольних величин (таблиці 7.1, 7.2, 7.3, 7.4).

Пізніше на 24-у добу АА зазнавала змін лише активність СОД, яка зростала в наднирниках морських свинок на 35,1 % ($P < 0,05$), а інші показники ДК, МДА і каталаза знаходилися на рівні (таблиці 7.1, 7.2, 7.3, 7.4) групи інтактних тварин (рисунок 7.1).

У четвертої групи морських свинок (на 34-у добу) експерименту спостерігалось інтенсивне утворення продуктів ПОЛ – зростання вмісту ДК і МДА відповідно на 71,0 % ($P < 0,05$) і 46,0 % ($P < 0,05$) та підвищення активності АОС – каталази на 59,0 % в наднирниках в порівнянні з контролем. Водночас активність іншого ферменту – СОД не відрізнялася від показників контрольної групи (таблиці 7.1; 7.2; 7.3; 7.4) (рисунок 7.1).

На пізніх етапах розвитку (44-а доба) АА виявлено подальше нагромадження продуктів пероксидації ліпідів – зростає вміст ДК і МДА на 89,0 % ($P < 0,05$) і 46,0 % ($P < 0,05$). В цей же час активність ферментів антиоксидантної системи набула зворотніх змін – рівень СОД і каталази в наднирниках знижувався відповідно на 6,9 % ($P < 0,05$) і 32,6 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем та нездатність останньої утилізувати накопичені продукти перекисного окислення ліпідів (таблиці 7.1, 7.2, 7.3, 7.4) (рисунок 7.1).

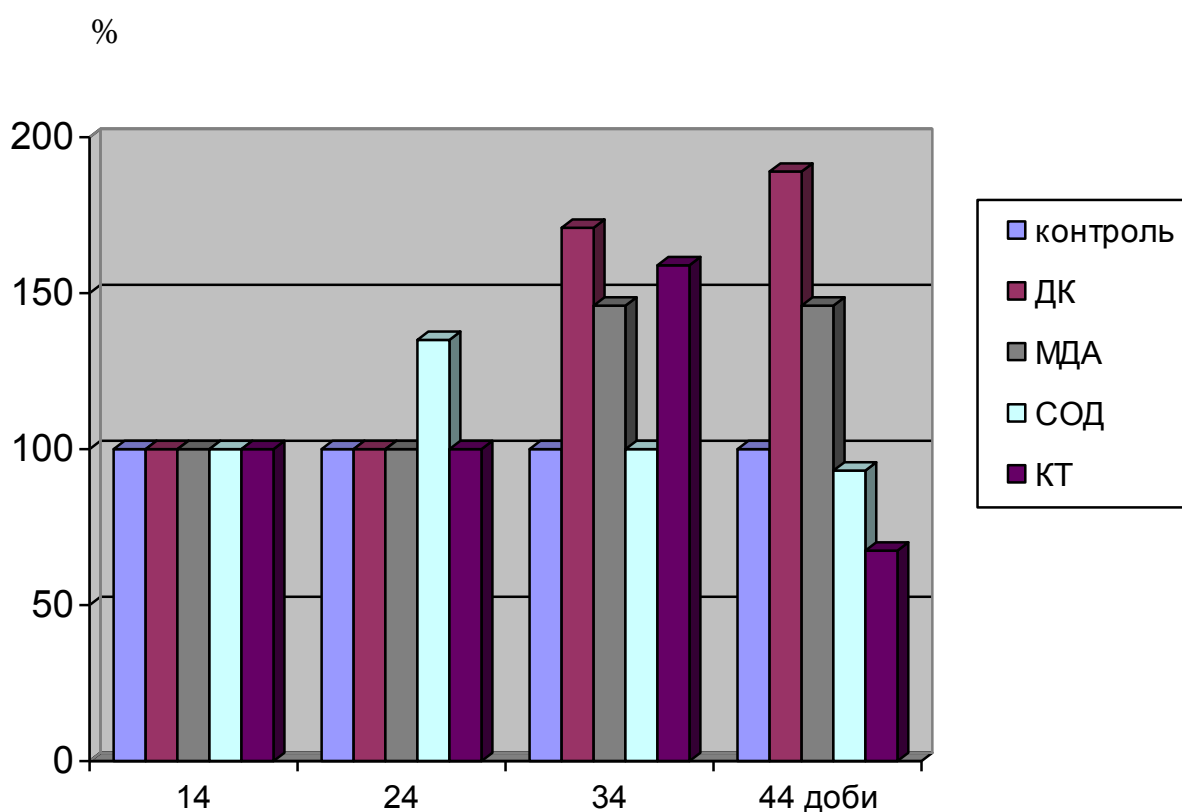


Рис. 7.1. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем в наднирниках морських свинок в різні періоди формування АА (в % від контролю).

Проводячи аналіз та порівняння одержаних результатів між різними групами морських свинок нами встановлено, що вміст ДК в наднирниках на 34 і 44-і доби АА зростає на 86,4 % ($P < 0,05$) і 106,0 % ($P < 0,05$) в порівнянні з другою групою тварин (на 14-у добу).

Водночас накопичувалися продукти ПОЛ – зростали ДК і МДА в наднирниках на 34 і 44-і доби відповідно на 89,2 % ($P<0,05$) і 61,6 % ($P<0,05$) та 109,2 % ($P<0,05$) і 61,8 % ($P<0,05$) проти показників третьої групи морських свинок на 24-у добу АА.

Проводячи порівняння одержаних результатів на 44-у добу АА з тестами четвертої групи морських свинок (на 34-у добу) ми виявили, що в наднирниках також мало місце зростання рівня дієнових кон'югатів на 11 % ($P<0,05$), а показники МДА не зазнавали достовірних змін (таблиці 7.1, 7.2, 7.3, 7.4).

Таблиця 7.1

Вміст дієнових кон'югатів у наднирниках морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M\pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	$7,2\pm 0,4$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	$6,6\pm 0,4$ $P>0,05$
	24	30	$6,5\pm 0,4$ $P>0,05$
	34	30	$12,3\pm 0,6$ $P<0,05$
	44	30	$13,6\pm 0,6$ $P<0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами контрольної групи.

Активність ферментів АОС в наднирниках морських свинок змінювалася не однонаправлено на 24, 34, 44-і доби в порівнянні з другою групою

тварин з АА на 14-у добу. Так активність каталази на 24-у добу не зазнавала достовірних змін, проте інший фермент СОД в цей період зростав на 26,6 % ($P < 0,05$). Пізніше на 34-у добу експерименту показники каталази підвищилися на 65,1 % ($P < 0,05$), а СОД знаходилася на рівні другої групи тварин (на 14-у добу).

Таблиця 7.2

Вміст малонового діальдегіду в наднирниках морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	$12,4 \pm 0,6$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	$11,6 \pm 0,6$ $P > 0,05$
	24	30	$11,2 \pm 0,6$ $P > 0,05$
	34	30	$18,1 \pm 1,0$ $P < 0,05$
	44	30	$18,3 \pm 1,0$ $P < 0,05$

Примітка. Р – вірогідність різниці показників при порівнянні алергічному альвеоліті з результатами у контрольній групі.

У пізній період (на 44-у добу) розвитку алергічного альвеоліту активність ферментів антиоксидантної системи різко знижувалась, зокрема каталаза і супероксиддисмутази відповідно на 30,0 % ($P < 0,05$) і 12,8 % ($P < 0,05$) в порівнянні з 14-ою добою алергічного альвеоліту (таблиці 7.1, 7.2, 7.3, 7.4).

Таблиця 7.3

Активність каталази в наднирниках морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма досліджу	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	Каталази в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	$34,6 \pm 1,8$
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	$33,3 \pm 1,8$ $P > 0,05$
	24	30	$32,6 \pm 1,8$ $P > 0,05$
	34	30	$55,0 \pm 2,5$ $P < 0,05$
	44	30	$23,3 \pm 1,4$ $P < 0,05$

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Таким чином проведені дослідження показують, що ранні (14, 24-і доби) періоди розвитку АА не впливають на показники вільнорадикального окислення ліпідів і не значно змінюється лише на 24-у добу активність СОД, яка помірно зростає: пізній етап АА, що охоплює 34 і 44-і доби супроводжується поступовим зростанням продуктів ПОЛ – вмісту ДК і МДА та активності ферментів зокрема каталази лише на 34-у добу, а на 44-у добу знижується рівень СОД і каталази в наднирниках в порівнянні з контролем, що свідчить про пригнічення ферментативної активності АОС в цей період алергічного альвеоліту.

Таблиця 7.4

Активність супероксиддисмутази в наднирниках морських свинок в різні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту ($M \pm m$, $n=150$)

Форма дослідження	Тривалість експериментального АА в добах	Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	102,0±3,0
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14	30	108,9±3,0 P>0,05
	24	30	137,9±3,2 P<0,05
	34	30	105,0±3,0 P>0,05
	44	30	94,9±3,0 P<0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників при порівнянні АА з результатами у контрольній групі.

Як видно з отриманих даних найбільший вплив алергічного процесу має пізній його період (44-а доба), який проявлявся зниженням активності супероксиддисмутази і каталази в наднирниках.

7.2 Дія тіотриазоліну на вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС в наднирниках при експериментальному алергічному альвеоліті

Дослідження показників ПОЛ в наднирниках при експериментальному алергічному альвеоліті виявило зростання вмісту ДК і МДА на 89,0 %

($P < 0,05$) і 46,0 % ($P < 0,05$) в порівнянні з контролем, що свідчить про посилення процесів пероксидації ліпідів при даному захворюванні (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Вплив препарату тіотріазоліну на вміст в наднирниках дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду самців при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	ДК в нмоль/мл (г)	МДА в нмоль/мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	7,2±0,4	12,4±0,6
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	13,6±0,6 $P < 0,05$	18,3±1,0 $P < 0,05$
	Після лікування	30	10,0±0,6 $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	17,2±1,0 $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$

Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА в порівнянні з даними у контрольній групі.

P_1 – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

Поруч з цим паралельне визначення активності ферментів АОС в наднирниках при АА дало можливість встановити інший, протилежний напрямок змін. Активність супероксиддисмутази і каталази була зниженою відповідно на 6,9 % ($P < 0,05$) і 32,6 % ($P < 0,05$) в порівнянні (рис. 7.2) з показниками контрольних величин (табл. 7.6). Це дало змогу стверджувати про те, що експериментальний алергічний альвеоліт, особливо його пізній період формування характеризується виснаженням ферментативної активності АОС в наднирниках морських свинок.

Таблиця 7.6

Вплив препарату тіотріазоліну на активність супероксиддисмутази і каталази в наднирниках морських свинок (самців) при експериментальному алергічному альвеоліті ($M \pm m$, $n=90$)

Форма досліджу		Кількість тварин	СОД в у.о./мл (г)	Каталаза в м.о./мл (г)
Інтактні тварини. Контроль		30	102,0±3,0	34,6±1,8
Морські свинки з експериментальним АА	До лікування	30	94,9±3,0 P<0,05	23,3±1,4 P<0,05
	Після лікування тіотріазоліном	30	105,4±3,0 P<0,05 P ₁ <0,05	40,4±2,1 P<0,05 P ₁ <0,05

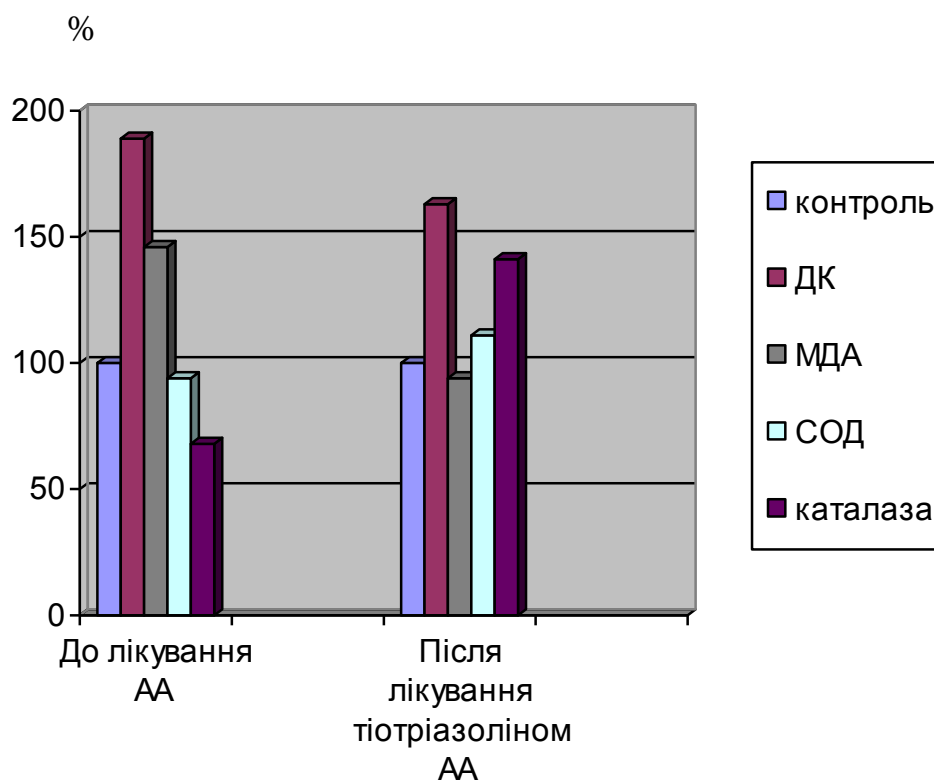
Примітка:

P – вірогідність різниці показників при АА в порівнянні з даними у контрольній групі.

P₁ – вірогідність різниці показників при АА (до лікування) в порівнянні з даними АА (після лікування тіотріазоліном).

З метою встановлення антиоксидантної дії на показники вільнорадикального окислення ліпідів і активності ферментів АОС використовувався препарат тіотріазолін у дозі 100 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово впродовж 10 днів.

У результаті застосування тіотріазоліну знизився вміст ДК і МДА відповідно на 26,4 % (P<0,05) і 50,0 % (P<0,05) та підвищилась активність СОД і каталази на 11,0 % (P<0,05) і 73,3 % (P<0,05) в наднирниках (рисунок 7.2) тварин з АА (таблиці 7.5, 7.6) в порівнянні з групою морських свинок з цією експериментальною моделлю хвороби, які не піддавалися впливу цього препарату.



Мал. 7.2. Вплив тіотріазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем у наднирниках морських свинок при АА.

Таким чином одержані результати дозволяють зробити висновок про те, що тіотріазолін має антиоксидантний коригуючий ефект на процеси перекисного окислення ліпідів та стан активності ферментів антиоксидантної системи при АА.

Висновки

1. Ранній період розвитку (на 14 і 24-і доби) АА суттєво не впливає на показники ПОЛ та активність каталази в наднирниках, виняток становить супероксиддисмутаза, яка помірно зростає лише на 24-у добу алергічного процесу.

2. Експериментальний алергічний альвеоліт (на 34-у добу) супроводжується інтенсивним поступовим утворенням продуктів ПОЛ – зростає рівень ДК і МДА, особливо у пізній (44-а доба) період формування АА.

3. Встановлено зростання лише активності каталази в наднирниках за відсутності змін показника СОД на 34-у добу АА.

4. Виявлено на 44-у добу АА зниження активності ферментів АОС у більшій мірі активності каталази ніж СОД в наднирниках морських свинок.

5. Показано коригуючий вплив тіотріазоліну на показники ПОЛ і АОС – зниження рівня ДК і МДА та зростання активності каталази та СОД при цій імунокомплексній патології.

Результати досліджень, які представлені в цьому розділі дисертації, відображено в наукових працях [87, 178].

1. Ковалишин О.А. Вміст дієнових кон'югатів та активність супероксиддисмутази в наднирках морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О.А. Ковалишин // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали 1-ї науково-практичної конференції, 6-7 листопада 2008 року. – Тернопіль, 2008. – С. 126.

2. Регеда М.С. Вплив антиоксиданту тіотріазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в наднирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / М.С. Регеда, О.А. Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2007. – Т5, №3. – 38-40с.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Алергічні захворювання у світі є досить розповсюдженими і охоплюють близько 10-20 % населення земної кулі та мають тенденцію до перманентного росту.

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) відноситься до захворювань бронхолегеневого апарату алергічного генезу і складає відносно невелику питому вагу серед патології органів дихання та алергії.

Відомо, що у практичній роботі лікаря-пульмонолога, алерголога зустрічаються випадки як гіпо-, так і гіпердіагностики цього захворювання. Це пояснюється тим, що алергічний альвеоліт може перебігати під маскою грипу, бронхіту, туберкульозу, пневмонії, саркоїдозу, бронхіальної астми і потребує проведення досить складних додаткових лабораторних (насамперед імунологічних) та інструментальних досліджень хворих з метою постановки правильного діагнозу.

Проблема патогенезу, діагностики і лікування екзогенного алергічного альвеоліту за останні декілька десятиліть стала особливо актуальною і набула соціально-економічного значення.

На сьогодні уже відомі етіологічні чинники цього захворювання, проте патогенетичні механізми його розвитку до кінця не вивчені. Не з'ясовані питання, які пов'язані з процесами пероксидації ліпідів і станом АОС в нирках, наднирниках, легенях і в крові в ранні (на 14, 24 доби) та в пізні (на 34 і 44 доби) періоди розвитку експериментального АА.

Перспективним напрямком у плані корекції порушень процесів прооксидантної і антиоксидантної систем при алергічному альвеоліті є використання антиоксиданта тіотріазоліна.

Досліджуваний середник тіотріазолін виробляється АТ "Галичфарм" у місті Львові. Він є гепато- і кардіопротектором. Його фармакологіч-

на дія зумовлена: антиішемічними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними і імуномодулюючими властивостями [32, 184].

Жодної наукової праці у доступній нам літературі не знайдено з цього приводу.

Тому метою нашого дослідження було з'ясування особливостей змін функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в легеневій, нирковій, наднирниковій тканинах та імунологічної реактивності в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту та вивчення впливу на них тіотріазоліну. Відповідно до мети було поставлено та вирішено шість завдань дослідження:

1. Вивчити вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і активність ферментів антиоксидантної системи (АОС) в нирковій тканині в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту (АА).

2. Дослідити зміну показників пероксидації ліпідів і активність ферментів антиоксидантного захисту в наднирниках на 14-у, 24-у, 34-у і 44-у доби цієї експериментальної моделі хвороби.

3. З'ясувати рівень ферментативної активності АОС та показників ПОЛ у крові в динаміці цієї імунокомплексної патології.

4. Визначити особливості пероксидації ліпідів і антирадикального захисту в легенях в різні періоди формування алергічного альвеоліту.

5. Оцінити функціональний стан клітинного та гуморального імунітету в крові в різні етапи формування експериментального АА.

6. Встановити можливість корекції виявлених порушень ПОЛ і стану АОС в легенях, нирках, наднирниках, крові, показників імунної системи антиоксидантом тіотріазоліном при цій імунокомплексній патології.

Предметом дослідження були показники процесів перекисного окислення ліпідів та активності ферментів антиоксидантної системи в нирках, наднирниках, легенях, крові, неспецифічної резистентності організму, імунологічної реактивності інтактних тварин і морських свинок з експерименталь-

ним алергічним альвеолітом до та після корекції антиоксидантом тіотріазоліном.

Для виконання цього експериментального дослідження було використано 180 морських свинок (самців), масою 180-230 г.

Усі тварини розподіляли на шість груп:

перша – контроль, інтактні (30) морські свинки;

друга – морські свинки (30) з експериментальним АА (14-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

третья – морські свинки (30) з експериментальним АА (24 доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

четверта – морські свинки (30) з експериментальним АА (34-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

п'ята – морські свинки (30) з експериментальним АА (44-а доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

шоста – тварини (30) з експериментальним АА після лікування тіотріазоліном у дозі 100 мг/кг маси впродовж 10 днів внутрішньом'язово.

Виділяли два періоди розвитку експериментального АА: ранній, який включав групу тварин із АА на 14 і 24-і доби і пізній – морські свинки на 34-і і 44-і доби експерименту.

Експериментальні втручання та евтаназія тварин проводилась із дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних наукових досліджень, ухвали Першого національного конгресу з біоетики.

Слід зазначити, що виконана дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Патофізіологічні механізми розвитку алергічних і запальних процесів на різних рівнях організації, особливості реактивності організму та їх фармакологічна корекції” (№ державної реєстрації 0106U012669). Дисертант є співвиконавцем.

Першим етапом нашої наукової роботи було дослідження функціонального стану імунної системи при експериментальному алергічному альвеоліті за допомогою показників гуморальної – ЦК великих, середніх та малих розмірів, В-лімфоцитів та клітинної ланки імунітету – вміст Т-лімфоцитів у крові морських свинок в різні періоди його розвитку до та після лікування тіотриазоліном.

Нами встановлено лише окремі зміни показників імунної системи у другій групі тварин у ранній період (на 14-у добу) АА, які стосувалися змін малих розмірів циркулюючих імунних комплексів та рівня В-лімфоцитів. Останні зростали ($P < 0,05$) а інші тести – ЦК великих, середніх розмірів та вмісту Т-лімфоцитів у крові знаходилися на рівні контрольних величин ($P > 0,05$). Проводячи подальші дослідження у третьої групи морських свинок (на 24-у добу експерименту) встановлені більш суттєві зрушення імунної системи, які охоплювали усі досліджувані нами показники імунної системи за винятком великих ЦК. Останні не виходили за рамки групи інтактних тварин. Водночас спостерігалось незначне зниження вмісту Т-лімфоцитів та підвищення рівня середніх і малих ЦК ($P < 0,05$) та В-лімфоцитів ($P < 0,05$) у крові при експериментальному АА в порівнянні з контрольними показниками.

На 34-у добу експерименту встановлено подальше зниження рівня Т-лімфоцитів на ($P < 0,05$) та підвищення вмісту великих ($P < 0,05$), середніх ($P < 0,05$), малих ЦК ($P < 0,05$) і В-лімфоцитів ($P < 0,05$) у крові проти показників контрольної групи тварин, що свідчить про зрушення функціонування імунної системи.

Одержані суттєві достовірні порушення функціонального стану імунної системи (на 44-у добу) експерименту, які виражалися у зниженні показників Т-лімфоцитів ($P < 0,05$) та підвищення рівня усіх розмірів ЦК – великих ($P < 0,05$), середніх ($P < 0,05$), малих ($P < 0,05$) і В-лімфоцитів ($P < 0,05$) у крові в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію гуморальної та

пригнічення клітинної ланки імунітету за умов формування експериментального АА.

Таким чином, як видно з одержаних даних, що найбільше зазнали змін малі, середні розміри ЦК, які мають пряме патогенетичне відношення до імунокомплексного механізму пошкодження тканин.

Це дає можливість говорити про те, що очевидно одними з провідних механізмів розвитку алергічного альвеоліту є третій та четвертий типи алергічних реакцій, за класифікацією Кумбса і Джелла, підтвердженням яких є встановлений факт підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів особливо середніх розмірів, які поступово зростали у крові із збільшенням тривалості впливу антигенного фактора і як відомо з літератури, що власне вони мають найбільший пошкоджуючий вплив на організм, а також тому, що для моделювання АА використовувалась вакцина БЦЖ.

З метою вивчення коригуючого впливу на порушені показники імунної системи ми вперше при експериментальному АА застосовували імуномодулятор тіотріазолін. Результати досліджень показали, що під дією тіотріазоліну підвищується вміст Т-лімфоцитів ($P < 0,05$) та знижується рівень ЦК малих ($P < 0,05$), середніх ($P < 0,05$), великих ($P < 0,05$) розмірів та В-лімфоцитів ($P < 0,05$) у крові в порівнянні з групою тварин, яким не вводили цей препарат за умов формування АА.

З літератури відомо, що ряд авторів в клініці [101, 102, 146, 162, 163, 227] отримали раніше аналогічні дані до наших у хворих на екзогенний алергічний альвеоліт. Зокрема показано зростання вмісту В-лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, G та зниження рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-супресорів у крові хворих на ЕАА. Проте жодний із зазначених науковців не вивчав імунологічні показники в динаміці розвитку АА до і після використання тіотріазоліну.

Таким чином проведений нами аналіз одержаних результатів третього розділу дисертації, які стосувалися використання тіотріазоліну при АА можна стверджувати про те, що цей препарат має імунокоригуючий вплив на

показники імунної системи. Це проявлялось зниженням вмісту В-лімфоцитів і ЦК та зростанням рівня Т-лімфоцитів у крові.

Наступним розділом дисертаційної роботи було вивчення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у крові тварин в різних періоди експериментального АА за допомогою дослідження вмісту ДК, МДА, СОД і каталази до та після застосування антиоксиданта тіотріазоліну.

Встановлено, що на 14-у добу АА показники прооксидантної і антиоксидантної систем не зазнавали достовірних змін ($P > 0,05$) в порівнянні з контролем.

Далі виявлено, що на 24-у добу експерименту зростала лише активність ферментів АОС в крові – СОД ($P < 0,05$) і каталаза ($P < 0,05$), водночас інтенсивність утворення продуктів ПОЛ не відрізнялася від фізіологічних умов. Лише в пізній період (34-а доба) АА спостерігалось збалансоване функціонування як прооксидантної так і антиоксидантної систем – зростання їх показників в крові в порівнянні з контролем. На 44-у добу експерименту відбувалося зрушення балансу між прооксидантної і антиоксидантною системами у бік підвищення утворення продуктів ПОЛ та зниження активності ферментів СОД і каталази у крові за умов розвитку АА.

Результати дослідження показали, що після використання тіотріазоліну знижується вміст ДК ($P < 0,05$) і МДА ($P < 0,05$) та підвищується активність СОД ($P < 0,05$) і каталази у крові в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про гальмівну дію його на утворення продуктів пероксидації ліпідів та стимулюючий вплив на активність ферментів АОС.

Таким чином, вперше одержані нами результати цього розділу роботи при експериментальному АА дозволяють зробити висновок про те, що тіотріазолін має коригуючий вплив на процеси пероксидації ліпідів і стан АОС в крові та доцільність його подальшого вивчення в пульмонологічних і алергологічних клініках.

Аналізуючи літературні дані з приводу застосування тіотріазоліну слід зазначити, що цей препарат широко використовується в кардіології при стенокардії, інфаркті міокарду, артеріальних гіпертензіях, серцевій аритмії, в гастроентерології – для лікування токсичних гепатитів, гепатозів. Він має дезінтоксикаційні і репаративні властивості [31, 32].

Наступний розділ нашої роботи був присвячений вивченню зрушень функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях на 14, 24, 34 і 44-і доби експериментального АА.

Результати проведених досліджень показали, що у ранні періоди розвитку (на 14-у добу) АА посилено утворюються продукти ПОЛ та активізуються процеси АОС в легеневій тканині морських свинок в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію процесів як прооксидантної так і антиоксидантної систем.

Пізніше на 24-у і 34-у доби алергічного альвеоліту спостерігалось подальше підвищення рівня ДК ($P < 0,05$) і МДА ($P < 0,05$) та активності СОД ($P < 0,05$) і каталази ($P < 0,05$) у легенях тварин проти показників контрольних величин.

Ці результати дослідження дають підставу думати про те, що в даний період формування алергічного альвеоліту існує рівновага між прооксидантною і антиоксидантною системами. Отже, процес утворення продуктів ПОЛ урівноважується з процесом їх елімінації.

Особливої уваги аналізу заслуговує п'ята група тварин (44-у добу) з експериментальним алергічним альвеолітом. Дослідження показали, що найвищий ступінь інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів, які проявлялися зростанням вмісту ДК ($P < 0,05$) і МДА ($P < 0,05$) та суттєвим зниженням активності ферментів АОС особливо каталази ($P < 0,05$), і у меншій мірі супероксиддисмутази ($P < 0,05$) в порівнянні з показниками контрольної групи.

Отже пізній період розвитку (44-а доба) АА характеризується порушенням функціонального стану та рівноваги прооксидантної і антиоксида-

тної систем з переважанням процесів вільнорадикального окислення ліпідів та виснаженням ферментативної ланки антирадикального захисту.

Використання препарату тіотріазоліну морським свинкам з експериментальним АА призвело до зниження вмісту ДК ($P < 0,05$) і МДА ($P < 0,05$) та підвищення активності СОД ($P < 0,05$) і каталази ($P < 0,05$) в легенях ($P < 0,05$) в порівнянні з групою тварин, які не піддавалися дії цього препарату, що свідчить про антиоксидантний, коригуючий вплив цього лікарського засобу на порушені процеси перекисного окислення ліпідів та стан ферментативної активності антиоксидантної системи. У цьому контексті слід зазначити (Волошин М.А., Візир В.А., Волошин І.М.) [32], що у механізмі антиоксидантного впливу тіотріазоліну можна виділяти наступне: зменшення концентрації АФК, як супероксидрадикал і пероксинітрит, за рахунок, як прямої взаємодії так і гальмування шляхів їх утворення, тіотріазолін знижує ступінь окислювальної модифікації ряду білкових структур (антиоксидантних ферментів, рецепторів, ферментів енергетичних реакцій, сприяє підсилення синтезу факторів, які підвищують стійкість клітин до екстремальних впливів – антиоксидантні ферменти, фактори транскрипції, білки транспортної системи).

Аналізуючи власні результати та літературні дані науковців слід підкреслити, що перекисне окислення ліпідів є одним з універсальних механізмів ушкодження тканин. Підвищення інтенсивності процесів ПОЛ – важливий компонент ліпідного обміну, який впливає на різні ланки метаболізму.

Швидкість перебігу вільнорадикальних процесів регулюється багато компонентною системою антиоксидантного захисту [231, 232, 233].

Науковими працями Щепанського Ф.Й. [231, 232, 233] в експерименті при алергічному альвеоліті в інші від наших періодів розвитку його (30, 40 і 60 доби) встановлено підвищення окремих показників ПОЛ і ферментів АОС в легеневій тканині та зниження останніх на 60 добу експерименту. Використання антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату для лікування тва-

рин з АА показано зниження вмісту у легенях ДК і МДА та зростання рівня СОД і каталази.

Посилення процесів перекисного окислення ліпідів встановлено багатьма науковцями при бронхіальній астмі, пневмонії, захворюваннях серцево-судинної системи, як в клініці так і в експерименті [1, 6, 8, 27, 30, 34, 41, 42, 46, 47, 51, 52, 53, 55, 59, 90, 91, 94, 96, 98, 112, 118, 119, 126, 131] і доведена їх участь в механізмах розвитку цих захворювань.

У доступній нам літературі відсутні наукові публікації з досліджень процесів перекисного окислення ліпідів та стану активності ферментів антиоксидантної системи в нирках при алергічному альвеоліті в експерименті так і в клініці. Тому нами вперше були вибрані окремі показники, що висвітлені в шостому розділі дисертації, які характеризують функціональний стан прооксидантної системи – дієнові кон'югати і малоновий діальдегід та антиоксидантної системи – активність каталази і СОД в нирках морських свинок при цій імунокомплексній патології в різні періоди її розвитку до та після лікування препаратом тіотріазоліном.

Проведені експериментальні дослідження показали, що у ранні терміни (14-а доба) формування АА вміст ДК і МДА та активність ферментів СОД і каталази у нирках морських свинок знаходився на рівні групи інтактних тварин ($P > 0,05$).

Пізніше на 24-у добу модельного процесу окремі показники прооксидантної і антиоксидантної систем в нирках зокрема МДА ($P < 0,05$) і активність СОД ($P < 0,05$) зростали, а інші – ДК ($P > 0,05$) і каталаза ($P > 0,05$) не відрізнялися від тестів контрольних величин.

При алергічному альвеоліті (на 34-у добу) спостерігалось інтенсивне утворення продуктів ПОЛ та активізація ферментів АОС – зростав вміст ДК ($P < 0,05$) і МДА ($P < 0,05$) та активність СОД ($P < 0,05$) і каталази ($P < 0,05$) в нирках морських свинок в порівнянні з контролем, що свідчить про стимуляцію, як процесів пероксидації ліпідів так і ферментативної активності антирадикального захисту.

У пізній період розвитку цієї експериментальної моделі хвороби (на 44-у добу) встановлено подальше нагромадження продуктів ПОЛ та пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту в нирках тварин – проти показників контролю.

Аналізуючи результати цього розділу роботи, можна стверджувати, що різні періоди формування АА суттєво впливають на показники вільнорадикального окислення ліпідів та ферментативну активність АОС, які були найбільше виражені на 44-у добу експериментального алергічного альвеоліту, що вказує на порушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем у нирках та нездатність АОС особливо цей в період утилізувати нагромадженні продукти ПОЛ.

Після 10-денного використання тіотріазоліну тваринам з АА виявлено гальмування утворення продуктів ПОЛ та підвищення активності ферментів АОС, що дає підставу стверджувати про його позитивний коригуючий вплив на порушені процеси вільнорадикального окислення ліпідів і антирадикального захисту. В контексті з цим слід зазначити, що тіотріазолін має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протиішемічні, протизапальні, імуномодулюючі, анаболітичні та противірусні властивості і широко використовується в кардіології, гастроентерології, неврології та хірургії (Савустьяненко А.В. [184]; Пороховська Н.В.) [151, 152, 153, 154].

Особливої уваги заслуговують дослідження сьомого розділу дисертації, які присвячені вперше вивченню зрушень функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем в наднирниках тварин в різні періоди розвитку алергічного альвеоліту та впливу на них тіотріазоліну.

Встановлено, що показники пероксидації ліпідів – ДК і МДА та активності АОС – каталази і СОД в наднирниках на 14-у добу алергічного альвеоліту не відрізнялися від тестів контрольних величин.

Пізніше на 24-у добу експерименту зазнавала змін лише активність СОД ($P < 0,05$), яка зростала в наднирниках морських свинок, а інші показники ДК, МДА і каталаза ($P > 0,05$) знаходилися на рівні групи інтактних тварин.

У четвертої групи морських свинок (на 34-у добу) експерименту спостерігалось інтенсивне утворення продуктів ПОЛ – зростання вмісту ДК ($P < 0,05$) і МДА ($P < 0,05$) та підвищення активності АОС – каталази ($P < 0,05$) в наднирниках в порівнянні з контролем. Водночас активність іншого ферменту – СОД не відрізнялася від показників здорових тварин ($P > 0,05$).

На пізніх етапах розвитку (44-а доба) АА виявлено подальше нагромадження продуктів пероксидації ліпідів. В цей же час активність ферментів антиоксидантної системи набула зворотніх змін – рівень СОД ($P < 0,05$) і каталази ($P < 0,05$) в наднирниках знижувався в порівнянні з контролем, що свідчить про зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем та неспроможність останньої утилізувати надмірно накопичені продукти перекисного окислення ліпідів.

У результаті застосування тіотріазоліну знизився вміст ДК ($P < 0,05$) і МДА ($P < 0,05$) та підвищилась активність СОД ($P < 0,05$) і каталази ($P < 0,05$) в наднирниках тварин з АА в порівнянні з групою морських свинок, які не піддавалися впливу цього препарату.

Отже, одержані результати дозволяють зробити висновок про те, що тіотріазолін має антиоксидантний ефект і коригує процеси перекисного окислення ліпідів та стан активності ферментів антиоксидантної системи в наднирниках за умов розвитку АА.

Дані літератури (Мазур І.А., Волошин Н.А., Чекман І.С.) [111] свідчать про те, що тіотріазолін є класичним антиоксидантом, який ефективно впливає на енергетичний обмін в міокарді, знижує його потребу в кисні, стабілізує цитоплазматичну мембрану, викликає антиаритмічні та анаболітичні ефекти. Він також здатний ефективно коригувати дизкоординовані зміни у функціонуванні циклу Кребса, які виникають в умовах тканинної гіпоксії.

Таким чином, проведені комплексні біохімічні та імунологічні дослідження показників перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної систем в легенях, нирках, наднирниках та клітинного і гуморального імунітету в крові інтактних морських свинок та у тварин з АА в різні періоди його фор-

мування до та після використання антиоксиданту тіотріазоліну показали, що нижче зазначені тести – ЦК, Т, В-лімфоцити, ДК, МДА, СОД, КТ, мають важливе значення для характеристики процесів ПОЛ та АОС, перебігу, прогнозу та активності алергічного процесу, патогенезу, діагностики і лікування алергічного альвеоліту.

Одержаний фактичний матеріал дисертаційної роботи дав можливість розширити і поглибити існуючі уявлення про патогенез, удосконалити діагностику та лікування АА за допомогою визначення показників імунної системи – Т і В-лімфоцитів, ЦК та здійснити корекцію процесів пероксидації ліпідів і активності ферментів АОС в легенях, нирках, наднирниках, крові за допомогою антиоксиданту тіотріазоліну.

Отже, викладене вище дозволяє зробити висновок про те, що препарат тіотріазолін потребує проведення подальших як експериментальних так і клінічних досліджень з метою виявлення його антиоксидантного і імунорегулюючого впливу і можливого використання у клініці внутрішніх хвороб для пацієнтів з ЕАА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені нові теоретичні узагальнення результатів дослідження особливостей процесів перекисного окислення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в легеневій, нирковій та наднирникових тканинах, імунологічної реактивності в різні, особливо ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту. Запропоновані нові підходи щодо корекції метаболічних порушень, які зумовлені експериментальним алергічним альвеолітом за допомогою тіотріазоліну.

1. Розвиток експериментального алергічного альвеоліту (на 14-у, 24-у доби) характеризувався поступовим нагромадженням продуктів пероксидації ліпідів – зростанням дієнових кон'югатів відповідно на 28,7 % ($P < 0,05$) і на 33,0 % ($P < 0,05$) та малонового діальдегіду на 36,6 % ($P < 0,05$) і на 41,2 % ($P < 0,05$) і компенсаторним підвищенням активності ферментів антиоксидантного захисту – показників каталази відповідно на 35,0 % ($P < 0,05$) і на 35,2 % ($P < 0,05$) та супероксиддисмутази в легенях на 24,1 % ($P < 0,05$) і на 35,8 % ($P < 0,05$).

2. Пізній період (34-а доба) алергічного альвеоліту проявлявся суттєвим зростанням вмісту дієнових кон'югатів на 70,0 % ($P < 0,05$) і малонового діальдегіду на 47,7 % ($P < 0,05$) та зниженням активності каталази на 32,3 % ($P < 0,05$) в легенях на 44-у добу експерименту.

3. Експериментальний алергічний альвеоліт супроводжується активізацією процесів перекисного окислення ліпідів – зростанням дієнових кон'югатів на 73,5 % ($P < 0,05$) і малонового діальдегіду на 49 % ($P < 0,05$) (на 34-у добу) з подальшим їх підвищенням та ферментативної активності антиоксидантної системи (на 24-у і 34-у доби) і незначним зниженням показників супероксиддисмутази у крові на 14,1 % ($P < 0,05$) в пізній період його формування (на 44-у добу).

4. Ранній період (14-а доба) цієї експериментальної моделі хвороби не позначився на зміні показників перекисного окислення ліпідів та стану ферментів антиоксидантного захисту у нирках морських свинок; пізніше на

24-у добу зростали рівень малонового діальдегіду на 11,0 % ($P < 0,05$) та активність супероксиддисмутази на 31,3 % ($P < 0,05$); згодом (на 34-у добу) більше активізувалися процеси пероксидації ліпідів та ферментативна активність антиоксидантної системи; пізній період (44-а доба) проявлявся подальшим підвищенням показників перекисного окислення ліпідів та суттєвим зниженням активності супероксиддисмутази на 18,2 % ($P < 0,05$) і каталази на 16,2 % ($P < 0,05$).

5. Функціональний стан прооксидантної і антиоксидантної систем в наднирниках морських свинок за умови алергічного альвеоліту залежить від періодів його розвитку: ранній період (14 і 24-а доби) експерименту не впливає на процеси пероксидації ліпідів і стан антирадикального захисту за винятком активності супероксиддисмутази, яка помірно зростала на 35,1 % ($P < 0,05$) лише на 24-у добу; пізніше на 34-у добу спостерігається поступове підвищення вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів та активності каталази на 59,0 %; пізній період (44-а доба) виражається виснаженням ферментативної активності антиоксидантної системи у більшій мірі каталази на 32,6 % ($P < 0,05$) ніж супероксиддисмутази, водночас продовжується наростання процесів пероксидації ліпідів.

6. За умови експериментального алергічного альвеоліту в різні періоди його формування, починаючи з раннього (на 14-у добу) встановлено зростання вмісту В-лімфоцитів на 15,0 % ($P < 0,05$) та (на 24-у добу) циркулюючих імунних комплексів малих і середніх розмірів відповідно на 43,3 % ($P < 0,05$) і 22,7 % ($P < 0,05$) та зниження рівня Т-лімфоцитів у крові на 15,1 % ($P < 0,05$), які були найбільше виражені у пізній період (на 44-у добу), що свідчить про участь специфічних клітинних і гуморальних імунних механізмів у патогенезі цієї імунокомплексної патології.

7. Використання тіотріазоліну спричиняє зниження вмісту дієнових кон'югатів на 44,0 % ($P < 0,05$), малонового діальдегіду на 27,4 % ($P < 0,05$), В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів великих, середніх на 17,1 % ($P < 0,05$), малих розмірів на 27,7 % ($P < 0,05$) та зростання рівня Т-

лімфоцитів на 11,6 % ($P < 0,05$), активності супероксиддисмутази на 94,9 % ($P < 0,05$) і каталази в крові, що підтверджує його антиоксидантну та імуномодулюючу дію за умов експериментального алергічного альвеоліту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаев С. Ф. Перекисное окисление липидов и ферменты антиоксидантной системы у больных бронхиальной астмой / С. Ф. Абдуллаев, Ф.Ш. Иноятов // Лікарська справа - 2003. – № 2. – С. 28-31.
2. Адо А. Д. Иммунологические аспекты легочной патологии / А. Д. Адо, В. К. Федосеева // М.: Медицина, 1980. – С. 167-200.
3. Алиев Л. Л. Влияние корвитина на показатели антиоксидантной системы при развитии реперфузионного синдрома на фоне воздействия ионизирующего излучения / Л. Л. Алиев, В. З. Марченко, В. В. Щербак // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 198
4. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський // – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – 372 с.
5. Артишевский А. А. Гистология с техникой гистологических исследований / А. А. Артишевский, А. С. Леонтьук, Б. А. Слука // Минск : Вышэйшая школа, 1999. – 236 с.
6. Амадуни В. Г. Определение соотношений между оксидантной системой в характеристике течения бронхиальной астмы / В. Г. Амадуни, М. Д. Сафарян // Терапевтический архив. – 1984. –Т. 56, № 8. – С. 81-85.
7. Анненкова С. В. Пострадиационные изменения функционирования систем перекисного окисления липидов и фосфолипазного гидролиза в клеточных образованиях мозга / С. В. Анненкова, А. Й. Дворецкий, В. А. Барабой // Радиобиология. – 1990. – Т. 30, вып. 5. – С. 685-687.
8. Аношина М. Ю. Оценка свободнорадикального окисления липидов в эритроцитах и плазме крови / М. Ю. Аношина, И. И. Лановенко // Фізіологічний журнал. – 1994. – Т. 40, № 5-6. – С. 51-56.

9. Асаулюк И. К. Особенности вторичной пневмонии / И. К. Асаулюк // Лікарська справа. – 2000. – № 5. – С. 88-94.
10. Баранова А. А. Детская аллергология : руководство для врачей / А. А. Баранова, И. И. Балаболкин // – М. : ГЭОТАР Медиа, 2006. – 687 с.
11. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой // – К. : Чернобыльинтеринформ, 1997. – Ч. 2. – С. 6-37.
12. Барабой В. А. Роль и место перекисного окисления в механизме стресса / В.А. Барабой // Стресс и иммунитет : тез. докл. Всесоюзн. конф. – Л.: – 1989. – С. 221-222.
13. Барабой В. А. Динамика показателей перекисного окисления липидов в крови и радиочувствительных органах крыс при тотальном и локальном рентгеновском воздействии / В. А. Барабой, Н. Н. Дзятковская, Т. В. Клименко // Радиобиология. – 1990. – Т. 30, вып. 6. – С. 735.
14. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / Дж. Бартлетт // : пер. с англ. – М. – СПб. : ЗАО "Издательство Бином" : Невский диалект. – 2000. – 192 с.
15. Бибик В. В. Тиотриазолин : фармакология и фармакотерапия (обзор литературы) / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 226-229.
16. Бышевський А. Ш. Влияние комбинации витаминов-антиоксидантов на гемостаз при экспериментальной гипероксидации / А. Ш. Бышевський, С. Л. Галян, И. В. Ральченко // Экспериментальная и клиническая фармакология: – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 34-36.
17. Білоус І. І. Антиоксиданти в комплексній терапії діабетичної полінейропатії / І. І. Білоус, В. М. Пашковський, Л. Б. Павлович // Клінічна та експериментальна патологія. – 2003. – Т II, № 1. – С. 11-13.
18. Борисенко Л. В. ЭАА у рабочих птицеводческих предприятий. Неспецифические заболевания легких у работающих на промышленных

предприятиях и в сельском хозяйстве: сб. науч. тр / Л. В. Борисенко // – Л., 1985. – С. 74-79.

19. Біохімічний склад рідин організму / за ред. О. Я.Склярова // – К. : Здоров'я, 2004. – 192 с.

20. Бурлакова Е.Б. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Б. Бурлакова // Кардиология. – 1980. – №8. – С. 48-58.

21. Варшкявичене З. З. Содержание витаминов Е и А и образование малональдегида в тканях крыс при гипоксии / З. З. Варшкявичене, Р. Ч. Черняускене, П. С. Грибаускас // Пат. физиология и экспер. терапия. – 1985. – № 1. – С. 24-25.

22. Верболович В. П. Значение антиокислительных ферментов в регуляции перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов человека / В. П. Верболович, Ю. К.Подгорный, Л. М. Подгорная // Биол. науки. – 1989. – № 1. – С. 27-33.

23. Верхогляд И. Н. Содержание некоторых продуктов перекисного окисления липидов, свободных жирных кислот и активность каталазы в ряде органов и тканей крыс / И. Н. Верхогляд, Б. А. Цудзевич, Ю. Б. Кудряшов // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, вып. 5. – С. 668-672.

24. Ветренко Т. В. Активность каталазы крови и ткани печени при анафилактическом шоке / Т. В. Ветренко, М. Ф. Тымочко // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : сб. науч. тр. / под. ред. Т.В. Митиной. – Львов, 1987. – Т. 9. – С. 20-21.

25. Визир В. А. / Первый опыт применения комплексного антиаритмического препарата “Тиодарон” в клинической практике / В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 60-66.

26. Визначення антиокислювальної активності у крові. Мартинюк В. Б. і співав. //Лабораторное дело. – 1991. – № 3. – С. 19.

27. Выстрищак В. В. К вопросу о роли ПОЛ и состояние антиоксидантной системы в патогенезе острой пневмонии / В. В. Выстрищак, И. С. Гавриленко, М. А. Харитонов // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 6. – С. 26-27.
28. Внутренние болезни : учебник : в 2-х т. / Е.М. Тареев, А.В. Сумароков, Н.А. Мухин и др.; под. ред. А.В.Сумарокова. – М. : Медицина, 1993. – Т. 1. – 640 с.
29. Величко М. А. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и рак легкого / М. А. Величко, В. И. Васильченко // Труды Ленингр. о-ва патологоанатомов. – Л., 1991. – вып. 3. – С. 196-199.
30. Вплив абсолютної інсулінової недостатності на біоенергетичні процеси та перекисне окиснення ліпідів в мітохондріях печінки щурів / Горбенко Н. І., Никитченко Ю. В., Полтораки В. В., Іванова О. В. // Проблемы, достижения и перспективы развития медикобиологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 212.
31. Волошин М. А. Застосування тіотріазоліну в гастроентерології / М. А. Волошин, В. А. Візир, І. М. Волошина // Здоров'я України. – 2007. – № 21(178). – С. 64-65.
32. Волошин Н. А. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 16(222). – С. 6-7.
33. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкородная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоровье, 1989. – С. 170-171.
34. Гарбузова В. Ю. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантна активність артеріальної і венозної стінки в динаміці розвитку гіпервітамінозу Д / В. Ю. Гарбузова // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 87-90.

35. Геруш О. В. Фібріолітична та протеолітична активність тканин після курсового застосування тіотріазоліну та деякі параметри його фармакокінетики / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, О. Р. Піняжко // Методичні рекомендації. – Київ, 2003. – 20 с.
36. Геруш О. В. Ренальні ефекти тіотріазоліну / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, О. Р. Піняжко // Вісник фармації. – 2003. – № 1(33). – С. 63-66.
37. Геруш О. В. Вплив тіотріазоліну на інтеграцію діяльності структур нефрону / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, І. В. Геруш // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя ЗДМУ. – 2003. – вип. X. – С. 164-170.
38. Громашевская Л. Л. Различие ферментативной активности сыворотки крови у здоровых людей в зависимости от возраста и пола / Л. Л. Громашевская, М. Г. Касаткина // Лаб. дело. – 1990. – № 5. – С. 4-9.
39. Гогин Е. Е. Аллергические заболевания легких / Е. Е. Гогин, Е. С. Тихомиров, В. Г. Алексеев // Клинич. медицина. – 1982.-№ 11. – С. 21-26.
40. Гончаров Ю. Н. Случай аллергического альвеолита с гиперэозинофильной лейкомоидной реакцией после введения фоликулина / Ю. Н. Гончаров, В. Е. Николаев // Клинич. медицина. – 1988. – № 5. – С. 124.
41. Гончарук Е. Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Е. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131-150.
42. Гріневич Ю. Я. Перекисне окиснення ліпідів і активність антиоксидантних ферментів у щурів після тиреоїдектомії / Ю. Я. Гріневич, Г. Д. Бендюг, Ю. М. Білокін // Фізіол. журнал. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 83-87.
43. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник. / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук // – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
44. Гофман Е. Л. Процеси перекисного окиснення ліпідів в осіб напруженої праці і коригуючий вплив альфа-токоферолу ацетату / Е. Л. Гоф-

ман // Проблемы патологии в эксперименте та клініці : наук. роботи / ред. Т.В. Мітіна. – Львів. – 1997. – Т. 18. – С. 11-18.

45. Гофман Е. Л. Активность супероксиддисмутазы сыворотки крови машинистов и их помощников в зависимости от стажа работы / Е. Л. Гофман // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : тр. Львов. мед. ин-та / ред Т. В. Митина – Львов, 1991. – Т. 13. – С. 30-31.

46. Гофман Е. Л. Процеси перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиперекисного захисту при хронічному холециститі у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та антиоксидантотерапія / Е. Л. Гофман, Т. В. Мітіна, В. А. Крамаревський // Проблемы патологии в эксперименте та клініці : зб. наук. праць / ред. Т.В. Мітіна. – Львів. – 1996. – Т. 17. – С. 25-29.

47. Гофман Е. Л. Процеси перекисного окиснення ліпідів в осіб напруженої праці і коригуючий вплив альфа токоферолу ацетату (вітаміну Е ацетату) / Е. Л. Гофман // Проблемы патологии в эксперименте та клініці. – Львів, 1997. – Т. 18. – С. 11-18.

48. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник / – М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 604 с.

49. Дослідження антиоксидантних властивостей метаболічних засобів / Чекман І. С., Горчакова Н. О., Юрженко Н. М., Купраш Л. П. // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 168-170.

50. Дорошенко И. Основы клинического лабораторного анализа / И. Дорошенко, И. Войченко, М. Горноста́й // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – №1 – С. 70-73.

51. Дорошко В. А. Особливості впливу статевих гормонів на постішемичну дизрегуляцію прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в структурах мозку щурів різного віку / В. А. Дорошко, С. С. Ткачук // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 213.

52. Дорошкевич Н. А. Перекисное окисление липидов в коре надпочечников при истощающем стрессе / Н. А. Дорошкевич, С. Н. Анцулевич, А. В. Наумов // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – Т. 109, № 5. – С. 430-432.
53. Джафаров А. И. Перекисное окисление липидов в наружных и внутренних мембранах митохондрий при аноксии / А. И. Джафаров, Н. М. Магомедов, Э. М. Кулиева // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – Т. 100, № 10. – С. 433-435.
54. Дудник Л. Б. Роль перекисного окисления в повреждении липидов мембран при ишемии печени / Л. Б. Дудник, М. В. Биленко, А. В. Алесенко // Вопр. мед. химии. – 1981. – Т. 27, вып. 3. – С. 380-382.
55. Дубинина Е. Е. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека / Е. Е. Дубинина, Л. А. Сальникова, К. Ф. Ефимова // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30-33.
56. Дмитриева Л. И. Динамика рентгенологических изменений при экзогенном аллергическом альвеолите / Л.И. Дмитриева, Е.Н. Дженжера // Проблемы туберкулеза. – 1986. – № 4. – С. 32-36.
57. Дуков Л. Г. Ошибки в диагностике экзогенного аллергического альвеолита. Диагностика и лечение – тактические ошибки в пульмонологии / Л. Г. Дуков, А. И. Борохов // – М. : Медицина, 1988. – С. 158-168.
58. Дорофеева О. Є. Біохімічні показники крові спортсменів високого класу, як критерії адаптації до значних фізичних навантажень / О. Є. Дорофеева // Фізіол. журнал. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 65-70.
59. Ельский В. Н. Липидная пероксидация и активность митохондриальных и лизосомальных ферментов на субклеточном уровне в шоковых органах / В. Н. Ельский, С. В. Колесникова, Т. Л. Заведя // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 35-39.

60. Ерохин В. В. Морфофункциональные состояние легких при экзогенном аллергическом альвеолите / В. В. Ерохин, О. А. Уварові, Л. Е. Гедьмин // Архив патологии. – 1986. – Т. 48, № 7. – С. 64-69.
61. Ершова И. Б. Роль сенсбилизации в клинике инфекционных заболеваний / И. Б. Ершова // Новости медицины и фармации в мире. – 2008. – № 2(233). – С. 3-5.
62. Эглите М. Э. Особенности иммунного ответа организма у птицеводов при развитии аллергического заболевания / В. Э. Эглите, А. Н. Устиненко, И. М. Ремез // Гигиена труда и проф. заб. – 1986. – № 4. – С. 30-33.
63. Эглите М. Э. Проблемы гигиены труда и профессиональной патологии в птицеводстве на промышленной основе / М. Э. Эглите, М. Э. Капитонова, С. И. Карпачевская // Гигиена труда и проф. заболеваний. – 1991. – № 2. – С. 3-6.
64. Эглите М. Э. Профессиональные алергозы у птицеводов / М. Э. Эглите // Гигиена труда и проф. заб. – 1987. – № 3. – С. 9-12.
65. Зайцев В. Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островський, В. И. Закревський // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2003. – Т 66, № 4. – С. 66-70.
66. Заморський І. І. Вплив гіпоксії на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в структурах фотоперіодичної системи мозку / І. І. Заморський, В. П. Пішак, Р. Е. Булик // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 45-47.
67. Заморський І. І. Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в передньому мозку щурів при дії поліхроматичного некогерентного поляризованого світла на точку акупунктури / І. І. Заморський, С. О. Гуляр // Фізіол. журнал. – 2004 – Т. 50, № 3. – С. 59-63.
68. Загальна алергологія. Монографія. Вид. друге, доп. та перероб. / за ред. Регеди М. С. – Львів : Сполом, 2007. – 117 с.

69. Измеров Н. Ф. Актуальные проблемы профпатологии / Н. Ф. Измеров, В. Б. Панкова, Т. Б. Попова // Гигиена труда и проф. заболеваний. – 1991. – № 7. – С. 1-3.
70. Ильина И. Н. Иммунопатогенез экзогенного аллергического альвеолита // Медицинский реферативный журнал / И. Н. Ильина // – 1986. – С. 30-38.
71. Ильина Я. Я. Иммунопатология и аллергология. Стандарты диагностики и лечения / Я. Я. Ильина, И. С. Гущин, Р. М. Хаитов // Новости медицины и фармации. – К., 2005 – № 4. – С. 18-20.
72. Каганов С. Ю. Экзогенный аллергический альвеолит у детей / С. Ю. Каганов, В. Н. Несторенко, М. В. Костюченко // Вопр. охраны материнства и детства. – 1985. – Т. 30, № 12. – С. 35-41.
73. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук // – Вінниця : Нова книга, 2006. – 526 с.
74. Курбачова О. М. Особенности терапевтического подхода при сезонных аллергических заболеваниях / О. М. Курбачова, Е. А. Латышева // Новости медицины и фармации. – К., 2006. – № 8. – С. 8-10.
75. Капитаненко А. М. Клинический анализ лабораторных исследований / А. М. Капитаненко, И. И. Дочкин // – М. : Медицина, 1985. – 237 с.
76. Карбашевська Н. Я. Активність антиоксидантних ферментів у органах і крові щурів за умов гравітаційного навантаження / Н.Я. Карбашевська, І. О. Блюм, Б. О. Цудзевич // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 75-80.
77. Керстьенс Х. Хроническая абструктивная болезнь легких / Х. Керстьенс, Д. Поспма, Н. Тенхакен // Новости медицины и фармации в мире. – 2008. – № 1(232). – 10 с.
78. Козачок М. М. Клінічна імунологія / М. М. Козачок, Л. О. Висотюк, М. М. Селюк // Посібник. – Київ, 2005. – 436 с.

79. Кривоустов С. П. Инфекции бронхолегочной системы: можно ли обойтись без инъекций / С. П. Кривоустов, Н. Л. Аряев, Л. Н. Боярская // Новости медицины и фармации в мире. – 2007. – № 18(225). – С. 24-25.

80. Кучук О. О. Обґрунтування доклінічних проявів ушкоджень бронхолегеневої системи у робітників, які зазнають впливу органічного пилу / О. О. Кучук, Л. М. Росинська, А. В. Басанець // Лікарська справа, – 2005. – №4. – С. 75-79.

81. Коган А. Х. О роли легких в регуляции генерации активных форм кислорода лейкоцитами в норме и патологии / А.Х. Коган, Н.И. Лосев, Ю.В. Бирюков // Пат. физиология и экспер. терапия. – 1991. – № 1. – С. 46-50.

82. Ковалишин О. А. Порушення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном / О. А. Ковалишин, В. Й. Кресюн, М. С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5(109). – С. 10-12.

83. Ковалишин О. А. Сучасні погляди на етіопатогенетичні механізми розвитку екзогенного алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Практична медицина. – 2007. – ТХІІІ, № 2. – С. 142-145.

84. Ковалишин О. А. Особливості імунологічної реактивності організму в ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // XII конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 25-28 вересня 2008 року: тези доповідей. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 181-182.

85. Ковалишин О. А. Вміст в крові циркулюючих імунних комплексів у ранній період формування експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Ставайки сьвременна наука – 2007 : V международна научна практична конференція, 1-15 октомври 2007 година : матеріали конференції. – София “Бял Град-БГ” ООД, 2007. – Т 8. – С. 16-17.

86. Ковалишин О. А. Дія антиоксиданта тіотріазоліну на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної

систем в легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2(12). – С. 57-59.

87. Ковалишин О. А. Вміст дієнових кон'югатів та активність супероксиддисмутази в наднирках морських свинок в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали 1-ї науково-практичної конференції, 6-7 листопада 2008 року. – Тернопіль, 2008. – С. 126.

88. Кокосов А. Н. Экзогенный аллергический альвеолит у работников птицефабрики / А. Н. Кокосов, Л. В. Борисенко // Клини. медицина. – 1987. – Т. 65, № 12. – С. 117-122.

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

90. Кононенко Н. Н. Функциональное состояние и реакции перекисного окисления липидов в эритроцитах при экспериментальной гастральной язве / Н. Н. Кононенко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 59-62.

91. Красова Н. С. Малоновый диальдегид у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2): зв'язок з інсулінорезистентністю та атерогенезом / Н. С. Красова, М. Ю. Горшунська, Ю. І. Караченцев // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 225.

92. Кресюн В. И. Клинические аспекты иммунофармакологии / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора, С. С. Рыбалова // – 2-е изд. перероб. и доп. – Одеса, 1993. – 208 с.

93. Крыжановский Г. Н. Учение о болезни - патофизиология в современной медицине / Г.Н. Крыжановский // Врач. – 1992. – № 6. – С. 24-27.

94. Куряга О. В. Вікові зміни активності перекисного окиснення ліпідів і фосфоліпідного складу мембран еритроцитів / О. В. Куряга, В. П. Гейченко, К. Г. Карапетян // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 148.

95. Кузник Б. И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б. И. Кузник, Н. В. Васильев, Н. И. Цыбиков // – М. : Медицина. – 1988. – 320 с.

96. Куликов В. Ю. Реакция свободнорадикального окисления липидов и некоторые показатели кислородного обмена / В. Ю. Куликов, В. В. Ляхович // Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт / под ред. В. П. Казначеева. –Л., 1980. – С. 60-87.

97. Клиническая аллергология : руководство для практических врачей / под ред. Р. М. Хаитова. – М. : Медпресинформ, 2002. – 624 с.

98. Ланкин В. З. Биоантиоксиданты и антиоксидантные ферменты в регуляции перекисного окисления липидов / В. З. Ланкин // Труды Всесоюзн. совещания “Биоантиоксиданты”. – Черноголовка, 1983. – С. 55-61.

99. Лебедев К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // – М. : Мед. книга, 2003. – 442 с.

100. Лисицын Ю. В. Клинико-иммунологическое обследование работников птицефабрики на экзогенный аллергический альвеолит с использованием реакции пассивной гемагглютинации / Ю. В. Лисицын, Ж. Г. Жуматов // Вопросы клинической иммунологии и иммунологической диагностики / под ред. Б. В. Каральника. – Алма-Ата, 1988. – С. 94-99.

101. Лисицын Ю. В. Экзогенный аллергический альвеолит / Ю. В. Лисицын, Ж. Х. Жуматов, Г. С. Суходоева // Здравоохр. Казахстана. – 1988. – № 9. – С. 20-22.

102. Лисицын Ю. В. Иммунологический и морфологический анализ экзогенного аллергического альвеолита / Ю. В. Лисицын, А. К. Кашищина //

Клинико-лабораторные методы исследования / под ред. А. А. Алдашева. – Алма-Ата, 1988. – С. 107-109.

103. Лисицын Ю. В. Экзогенный аллергический альвеолит у работников птицефабрики Алма-Атинской области / Ю. В. Лисицын, М. Г. Жуматов, Д. С. Нугманова // Проблемы региональной аллергологии : тез. научно-практ. конф. аллергологов Узбекистана, 29-30 мая, 1989 г. – Ташкент, 1989. – С. 120-122.

104. Лисицын Ю. В. Распределение иммунокомпетентных клеток при экспериментальном ЭАА / Ю. В. Лисицын, Ж. С. Нугманова, А.К. Головина // Аллергология и клин. иммунология Алма-Ата, 1989. – Т. 28. – С. 76-79.

105. Лисицын Ю. В. Экзогенный аллергический альвеолит у пташников : метод. рек. / Ю. В. Лисицын, Г. С. Суходоева, Ж.Г. Жуматов // – Алма-Ата, 1989 – 19 с.

106. Личко В. Г. Оціночні підходи до функціональних зрушень при гіпоксії / В. Г. Личко, К. В. Слободянюк, М.П. Цюнь // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 231.

107. Личко В. Г. Аспекти пошуку антигіпоксичних засобів / В. Г. Личко, К. В. Слободянюк, М. П. Цюнь // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 231.

108. Маянский А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский // – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск : Наука, Сиб.от, 1989. –311 с.

109. Магалиф Н. И. О клинике острого экзогенного аллергического альвеолита / Н. И. Магалиф, З. М. Мюллер, З. М. Зарина // Клинич. медицина. – 1986. – Т. 64, № 12. – С. 52-55.

110. Мазур И. А. Тиатриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Медицина сегодня в Украине. – 2005. № 15(175). – С. 18-19.

111. Мазур И. А. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 77-81.
112. Мацкевич Г. Н. Исследование антиоксидантных ферментов в эритроцитах при заболеваниях легких / Г. Н. Мацкевич, Р. Н. Короткина, А. Ш. Девликанова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 2. – С. 23-25.
113. Мошкевич В. С. Аллергические заболевания дыхательных путей, распространение, диагностика, клиника, лечение, профилактика / В. С. Мошкевич, Л. А. Царевская, Т. Н. Нурпенсов // – Алма-Ата : Казахстан, 1984. – С. 110-280.
114. Маянский Д. Н. О патогенезе хронического воспаления / Д. Н. Маянский // Тер. архив. – 1992. – Т. 64, № 12. – С. 3-7.
115. Маколкин В. И. Внутренние болезни / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко // – М. : Медицина, 1994. – 464 с.
116. Машковский М. Д. Лекарственные средства : в 2-х т. - изд. 13-е, новое. – Харьков : Торсинг, 1997. – Т. 2. – 592 с.
117. Микроскопическая техника / под. ред. Д. С.Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
118. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. З. Меерсон // – М. : Наука, 1981. – 280 с.
119. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон // – М. : Медицина, 1984. – 270 с.
120. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова // – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
121. Мих Г. А. Гипоксия. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / Г. А. Мих // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : науч. тр. / ред. – Львов, 1993. – Т. 14. – С. 182-213.

122. Молотков В. М., Чернушенко Е. Ф. Бронхиальная астма / В. М. Молотков, Е. Ф. Чернушенко. – К. : Здоров'я, 1984. – 222 с.
123. Мирошникова М. И., Казмирчук В. Е. Антигистаминные препараты в лечении аллергии / М. И. Мирошникова, В. Е. Казмирчук // Новости медицины и фармации. – К., 2006. – № 13. – С. 13-14.
124. Мітін Ю. В. Ліпідний комплекс піднебінних мигдаликів у нормі та патології / Ю. В. Мітін, Ю. В. Шевчук, Т. Є. Брюзгіна // Фізіол. журнал. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 111-113.
125. Невідкладні стани : навчальний посібник / за ред. М. С. Регеди, В. Й. Кресюна // – Львів : БАК, 2004. – 832 с.
126. Неверов И. В. Свободнорадикальное окисление липидов и его роль в патологии бронхолегочной системы : обзор / И. В. Неверов, Е. В. Чурилова А. М. Попкова // МРЖ. – 1990. – Р. 1, № 7. – С. 6-9.
127. Нестеренко В. Н. экзогенный аллергический альвеолит / В. Н. Нестеренко // Вопр. охраны материнства и детства. – 1982. – 127. – № 4. – С. 19-25.
128. Нефедов В. Б., Шергина Е. А. Функция легких у больных экзогенным аллергическим альвеолитом птицеводов / В. Б. Нефедов, Е. А. Шергина // Терапевт. архив. – 1987. – Т. 59, № 3. – С. 76-78.
129. Нугманова Ж. С. Субпопуляции лимфоцитов при экспериментальной аллергии и ее специфической иммунотерапии / Ж. С. Нугманова, Д. С. Нугманова // Основные проблемы аллергологии : труды НИИ эпидемиол. и микробиол. и инфекц. болезней. – Алма-Ата, 1987. – Т. 33. – С. 75-78.
130. Нугманова Ж. С. Иммунокомпетентные клетки в органах локального и системного иммунитета при патологических процессах респираторного тракта / Ж. С. Нугманова, Ю. В. Лисицын, Н. А. Андреева // Первый Всесоюзный иммунологический съезд : тез. док., 15-17 ноября 1989г. – Сочи, 1989. – С. 237.
131. Олейникова С. П. Особенности процессов свободнорадикального окисления липидов у женщин с патологией щитовидной железы / С. П.

Олейникова, Е. В. Сомова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 237.

132. Орлова Г. П. Клеточный состав и субпопуляции Т-лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных фиброзирующим альвеолитом и гранулематозом легких / Г. П. Орлова, А. В. Журавлев // Клинич. медицина. – 1990.-№ 1. – с. 69-73.

133. Овсянникова Л. М. Антиоксидантные препараты: проблема выбора / Л. М. Овсянникова, Е. В. Носач // Doctor. – 2003. – № 1. – С. 74-76.

134. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. – 1985. – № 10. – С. 54-61.

135. Основні та додаткові методи обстеження хворих в клініці внутрішніх хвороб / за ред. В. П. Крупіна, А. Б. Зіменковського, М. С. Рєгеди. – Вінниця : Нова книга, 2005. – 256 с.

136. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Окорочков. // Диагностика болезней органов дыхания. – М. : Мед. лит., 2001. – 464 с.

137. Палеев Н. Р. Болезни органов дыхания : руководство для врачей : в 4 т. / под. общ. ред. Н. Р. Палеева // – М. : Медицина, 1989. – Т. 1. – 638 с.; Т. 2. – 510 с.

138. Панченко Л. Ф. Роль пероксидов в патологии клетки / Л. Ф. Панченко, А. М. Герасимов // – М. : Медицина, 1981. – 207 с.

139. Патологічна фізіологія : підручник / М. Н. Зайко., Ю. В. Биць. О. В. Атаман та ін. // – К. : Вища школа, 1995. – 615 с.

140. Паттерсон Р. Аллергические болезни (диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Гринберг // – М. : Геотар, 2000. – 734 с.

141. Петрович Ю. А. Свободно-радикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса / Ю. А. Петрович, Д. В. Гуткин // Пат.физиология. – 1986. – № 5. – С. 85-92.
142. Переслегина И. А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей / И. А. Переслегина // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 20.
143. Передерій В. Г. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб / В. Г. Передерій, С. М. Ткач // в 2-х т. Т. 1 : Кардіологія, ревматологія, пульмонологія. – К., 1998. – 496 с.
144. Передерий В. Г. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / В. Г. Передерий, Ю. В. Хмелевский // – К. : Здоров'я, 1993. – 190 с.
145. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий // – М.: Триада – Х., 1999. – 470 с.
146. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. В. Артомасова // – 6-е издание (перераб). – К.: М : Триада, 2006. – 490 с.
147. Посібник з внутрішніх та інфекційних хвороб / за ред. О. О.Абрагамовича // – Львів : Медична газета України, 1999. – 506 с.
148. Подплетная О.А. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів за умов больового подразнення / О.А. Подплетная, В.Ю. Слесарчук // Фізіол. журнал. – 2002. – Т.48, № 2. – С. 31.
149. Победьонна Г. П. Роль змін показників перекисного окиснення ліпідів, ферментів антиоксидантного захисту та метаболітів оксиду азоту у формуванні системного окислювального стресу у хворих із загостренням бронхіальної астми / Г. П. Победьонна // Лікарська справа, 2005. – № 6. – С. 36-39.
150. Подосиновичева Н. П. Новая модель для изучения антиоксидантного действия водо-растворимых препаратов в эксперименте in vivo / Н. П. Подосиновичева, В. В. Петров, В. Б. Долго-Сабуров, Daphna-magna

Straus // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т 68, №3. – С. 68-70.

151. Пороховська Н. В. Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту при імунокомплексному ураженні серця / Н. В. Пороховська, М. М. Бідюк, Н. Ф. Казановська // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2002. – № 4. – С. 77-81.

152. Пороховська Н. В. Стан клітинних мембран при гострій сироватковій хворобі / Н.В. Пороховська // Практична медицина. – 2007. – Т XIII, № 2. – С. 88-92.

153. Пороховська Н. В. Мембранно-протекторна та антиоксидантна властивість тіотріазоліну за умов гострого імунокомплексного процесу / Н. В. Пороховська, М. С. Регада // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 3. – С. 45-50.

154. Пороховська Н. В. Вплив тіотріазоліну на стан пероксидного та антиоксидантний захист при гострій гіперімунокомплексемії / Н.В. Пороховська // Матеріали 75-ої міжвузівської наукової конференції молодих вчених і студентів. – Івано-Франківськ, 2006. – С. 34-35.

155. Платков Е. М. Дифференциальная диагностика и дифференциальная терапия разных форм бронхиальной астмы / Е. М. Платков // – Минск. : Беларусь, 1989. – 173 с.

156. Профилактика некоторых заболеваний внутренних органов / под ред. К. С. Тернового // – К. : Вища школа, 1983. – 360 с.

157. Путов Н. В. Руководство по пульмонологии / Н. В. Путов, Г. Б. Федосеев // – Ленинград : Медицина, 1984. – С. 300-334.

158. Путов Н. В. Справочник по пульмонологии / Н. В. Путов, Г. Б. Федосеев, А. Г. Хоменко // – Ленинград : Медицина, 1987. – С. 200-212.

159. Пухлик Б. М. Патогенез аллергических заболеваний / Б. М. Пухлик // Медицина сегодня в Украине. – 2005. – № 15(175). – С. 20-21.

160. Пухлик Б. М. Алергічні захворювання : навчальний посібник / Б. М. Пухлик // – Вінниця : Нова книга, 2004. – 240 с.

161. Райкис Б. Н. Настоящее и будущее лечебных аллергенов / Б. Н. Райкис, А. Х. Казиев // – М.: – Триада – Х., 2001. – 246 с.
162. Регеда М. С. Экзогенний алергічний альвеоліт : монографія / М. С. Регеда, Р. Ю. Грицько // – вид.2-е, доп. та перероб. – Львів : Сполом, 2007. – 200 с.
163. Регеда М. С. Клінічна алергологія. / М. С. Регеда // Монографія. – Львів, 2003. – 178 с.
164. Регеда М. С. Сучасне уявлення про клініку, діагностику та лікування екзогенного алергічного альвеоліту / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гайдучок // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – Львів, 2004. – № 1. – С. 4-13.
165. Регеда М. С. Пневмонія. / М. С. Регеда // Монографія– вид.3-є, доп. та перероб. – Львів : Сполом, 2005. – 138 с.
166. Регеда М. С. Невідкладна допомога в алергології, нефрології та гастроентерології / М.С. Регеда // – Львів : Сполом, 2002. – 104 с.
167. Регеда М. С. Клінічна алергологія / М. С. Регеда, В. Й. Кресюн, Я. М. Федорів // – Вид.4-е, доп. та перероб. – Львів : Сполом, 2004. – 210 с.
168. Регеда М. С. Экзогенний алергічний альвеоліт : монографія / М. С. Регеда // – Львів : Сполом, 2001. – 166 с.
169. Регеда М. С. Пульмонологія : навч. посібник / М. С. Регеда, І. Г. Гайдучок // – 2-е видання, доп. та перероб. – Львів, 2000. – 436 с.
170. Регеда М. С. Экзогенний алергічний альвеоліт: патогенез, клініка, діагностика та лікування / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський // Лікування та діагностика. – 2005. – № 2-3. – С. 47-51.
171. Регеда М. С. Функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи у крові морських свинок за фізіологічних умов / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гайдучок // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2004. – № 1. – С. 14-16.
172. Регеда М. С. Особливості змін функціонального стану процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у крові морських

свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт та його корекція / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, І. Г. Гайдучок, О. А. Ковалишин, М. М. Регеда // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. – 2006. – № 2. – С. 56-62.

173. Регеда М. С. Ендогенна антиоксидантна ферментативна система у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті та вплив на неї екзогенного антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, О. А. Ковалишин // «Сучасні наукові дослідження - 2006» : Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції (Дніпропетровськ, 20-28 лютого 2006 р.). Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2006. – Т. 13. – С. 43-44.

174. Регеда М. С. Вплив альфа-токоферолу ацетату на вміст в крові дієнових кон'югат та малонового диальдегіду при модельному процесі алергічного альвеоліту / М. С. Регеда, Ф.Й. Щепанський // Матеріали I міжнародної науково-практичної конференції «Науковий потенціал світу - 2004» (Дніпропетровськ, 1-15 листопада 2004 року). - Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004. – Т. 34. – С. 10-11.

175. Регеда М. С. Активність супероксиддисмутази у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті на різних етапах його розвитку / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський // Вибрані питання пульмонології : зб. наук. праць. – Львів, 2004. – вип. 1. – С. 10-11.

176. Регеда М. С. Перекисне окиснення ліпідів в легеневій тканині самців морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту та корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом (вітаміном Е ацетатом) / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський // Вибрані питання пульмонології : зб. наук. праць. – Львів, 2005. – вип. 2. – С. 33-36.

177. Регеда М. С. Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної систем в нирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантом тіотрія-

золіном / М. С. Регеда, О. А. Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2007. – Т. 5, № 1. – 32-34 с.

178. Регеда М. С. Вплив антиоксиданту тіотріазоліну на показники прооксидантної і антиоксидантної систем в наднирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / М. С. Регеда, О.А. Ковалишин // Медична гідрологія та реабілітація. – 2007. – Т. 5, № 3. – 38-40 с.

179. Регеда М. С. Загальна алергологія. Монографія / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський, О. А. Ковалишин // Львів : В-во: “Сполом”. – 2006. – С. 70.

180. Регеда М. С. Вміст Т і В-лімфоцитів у крові морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті / М. С. Регеда, О. А. Ковалишин // Сучасні аспекти діагностики, профілактики та лікування професійних і непрофесійних захворювань респіраторного тракту : науково-практична конференція, 15-16 березня 2007 року : матеріали конференції. – Донецьк, 2007. С. 35.

181. Руководство по пульмонологии / под ред. Н. В.Путова, Г. Б.Федосеева // – 2-е изд., перераб. и доп. – Л. : Медицина, 1984. – 456 с.

182. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М. А. Базарновой, В. Т. Морозовой // – К. : Вища шк., 1988. – 318 с.

183. Рейдерман М. И. Случай острого экзогенного аллергического альвеолиту / М. И. Рейдерман, А. М. Ткаченко // Врачебное дело. – 1985. – № 9. – С. 97-99.

184. Савустьяненко А. В. Визитная карточка украинской фармакологии : тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А. В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 15(252). – С. 19-21.

185. Садляк О. В. Лімфоцитопосередковані механізми за умов хронічної гіперімунокомплексемії та вплив на них корвітину в експерименті / О. В. Садляк // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Тернопіль, 2008. – 20 с.
186. Салтикова Г. В. Проблема лікування осіб, які часто і тривало хворіють на респіраторні інфекції та шляхи їх вирішення / Г. В. Салтикова // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – № 3(24). – С. 37-38.
187. Сафронова Н. С. Коррекция антиоксидантного потенциала организма пищевыми добавками чаванпраш и стресском / Н. С. Софронова, Ю. А. Буков, П. Ф. Семенец // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 247.
188. Сидоренко Е. Н. Клиническая алергология / Е. Н. Сидоренко // – К. : Здоров'я. – 1991. – С. 10-100.
189. Серкова В. К. Факультетська терапія / В. К. Серкова, М. А. Станіславчук, Ю. І. Монастирський // – Вінниця : Нова книга, 2005. – 624 с.
190. Смоляний О. П. Ефективність лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічні запальні захворювання, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом / О. П. Смоляний, І. А. Гонга, Л. О. Макарова // Новости медицины и фармации в мире. – 2008. – № 3(234). – С. 18-19.
191. Солодова И. В. Функция внешнего дыхания у детей с синдромом бронхиальной обструкции / И. В. Солодова, В. Г. Сершенко, Н. Г. Мироненко // Новости медицины и фармации в мире. – 2007. – № 20(228). – С. 3-4.
192. Сутковой Д. А. Перекисно-окисні та окисно-фосфорилуючі енергогенеруючі процеси у головному мозку та крові ссавців за впливу радіаційного опромінення та гіпоксітренингу / Д. А. Сутковой, А. Б. Дмитренко, Т. А. Макарова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 252.

193. Скакун Л. Н. Использование антиоксидантов для предупреждения и устранения отрицательных последствий гипокинезии / Л. Н. Скакун // Врачебное дело. – 1985. – № 6. – С. 79-82.

194. Скороход. Н. И. Активность фермента супероксиддисмутазы в крови при атопической и инфекционно-аллергической бронхиальной астме в зависимости от пола / Н. И. Скороход, М. Ф. Тимочко // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : тр. Львов. гос. мед. ин-та / ред. Т.В. Митина. – Львов, 1990. – Т. 12. – С. 9-10.

195. Скороход Н. И. Значение пола в процессах ПОЛ при бронхиальной астме / Н. И. Скороход, О. С. Сорокопуд, М. Ф. Тимочко // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : тр. Львов. гос. мед. ин-та / ред. Т. В. Митина. – Львов, 1990. – Т. 12. – С. 10.

196. Скороход Н. І. Антиоксидантна активність сироватки крові у хворих з неспецифічними захворюваннями легень / Н. І. Скороход, В. Н. Василик, О. І. Кулітка // Проблеми патології в експерименті та клініці : наук. роботи / ред. Т. В. Мітіна. – Львів : Світ, 1997. – Т. 18. – С. 89-90.

197. Скороход Н. І. Процеси перекисного окислення ліпідів та ендогенні антиоксиданти сироватки крові у хворих на бронхіальну астму / Н. І. Скороход // Проблеми патології в експерименті та клініці : наук. роботи / ред. Т. В. Мітіна.-Львів, 1996. – Т. 17. - С. 113-117.

198. Скороход Н. И. ФАЛ как показатель неспецифической реактивности организма студентов / Н. И. Скороход, О. А. Матвиенко, Р. С. Ивасивка // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : тр. Львов. гос. мед. ин-та / ред. Т.В. Митина. – Львов, 1988. – Т. 10. – С. 81-82.

199. Смирнова Н. А. Показатели реактивности при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких / Н. А. Смирнова // Проблемы патологии в эксперименте и клинике : сб. науч. трудов / отв. ред. Т. В. Митина. – Львов, 1980. – Т. 4. – С. 113-114.

200. Стальная И. Д. Определение диеновых конъюгат ацетилгидроперекисей / И. Д. Стальная // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 63-64

201. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю. М. Мостового. – 5-е вид. доп. та пероб. – Вінниця, 2003. – 400 с.

202. Тебенчук Г. М. Система перекисного окисления липидов – антиоксидантная защита при хронической билиарной патологии у детей и способы ее коррекции / Г. М. Тебенчук, Л. Н. Головатюк // Системно-антисистемная регуляция функций в норме и патологии : тез. докл. всесоюз. науч. конф. – К., 1987. – С. 191-193

203. Темирбулатов Р. А., Селезнева Е. М. Метод повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидосодержащих компонентов и его диагностическое значение / Р. А. Темирбулатов, Е. М. Селезнева // Лаб. дело. – 1998. – № 4. – С. 209-211.

204. Тиотриазолин / А. Д. Визир, В. В. Дунаев, И. А. Мазур и др. // – Запорожье : НПО Фарматрон, 1996. – 27 с.

205. Тимочко М. Ф. До питання про роль порушень перекисного окиснення ліпідів у формуванні радіаційного ефекту / М. Ф. Тимочко, В. Б. Мартинюк, С. М. Ковальчук // Проблеми патології в експерименті і клініці : науч. тр. / ред. Т.В. Митина. – Львов, 1995. – Т. 16. – С. 3-12.

206. Тымочко М. Ф., Терлецкая О. И., Стецкович У. С. Коэффициент СОД/МДА как показатель выраженности степени компенсации / М. Ф. Тымочко, О. И. Терлецкая, У. С. Стецкович // Проблеми патології в експерименті і клініці : тр. Львов. гос. мед. ин-та / ред. Т.В. Митина. – Львов. 1991. – Т. 13. – С. 54-55.

207. Тлумачний словник поширених медичних термінів / за ред. В. П. Крупіна, А. Б. Зіменковського, М. С. Регеди. – Львів : Ліга-Прес, 2004. – 414 с.

208. Тотолян А. А. Медицинские стандарты иммунологического обследования / А. А. Тотолян, Л. А. Алешина // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 379.
209. Утешев Б. С. Иммуномодулирующее и антиоксидантное действие витаминов А и Е при воздушном и иммерсионном охлаждении / Б. С. Утешев, Н. А. Быстрова, И. Л. Бровкина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т 64, № 1. – С. 60-63.
210. Фещенко Ю. И. Идиопатические интерстициальные пневмонии / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, Н. Е. Моногарова // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – № 1. – С. 34-40.
211. Федорів Я. Р. Патологія органів дихання / Я. Р. Федорів // – Львів : Наутілус, 2001. – 300 с.
212. Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы / И. С. Фрейдлин, А. А. Тотолян. – СПб. : Наука, 2001. – 390 с.
213. Фомочкина И. И. Механизмы развития и патогенетическая коррекция стресс-синдрома / И. И. Фомочкина, В. З. Марченко, А. В. Кубышкин // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 159-163.
214. Франчук А. Е. Активность фермента СОД и метаболитов ПОЛ при остром воспалительном процессе / А. Е. Франчу, А. В. Бойчук, В. А. Кумпаненко, Е. Н. Шарапановская // Врачеб. дело. – 1991. – № 9. – С. 95-96.
215. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т. Р. Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – Кн. 1 – С. 500-537.
216. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т. Р. Харрисон. – М. : Медицина. – 1995. – К. № 6. – 408 с.
217. Хворостінка В. М. Факультетська терапія / В. М. Хворостінка, Т. А. Моїсенко, Л. В. Журавльова. - 2-е вид. – Х. : Факт, 2003. – 888 с.

218. Хмелевский Ю. В. Витамины как адаптогены при гипоксических состояниях / Ю. В. Хмелевский // Теоретические и клинические аспекты патофизиологии дыхания : тез. докл. - Куйбышев, 1983. – С. 266-268.
219. Хиккель Х. Г. Значение компьютерной томографии при диагностике экзогенного аллергического альвеолита / Х. Г. Хиккель // Проб. туберкулеза – 1988. – № 2. – С. 21-23.
220. Хоменко А. Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А. Г. Хоменко, М. М. Авербах, И. Н. Ильина // Сов. медицина. – 1982. – № 12. – С. 51-54.
221. Хоменко А. Г. Диагностические показатели при экзогенном аллергическом альвеолите (болезнь птицеводов) / А. Г. Хоменко, Г. Н. Жукова, И. Н. Ильина // Сов. медицина. – 1984. – № 4. – С. 23-28.
222. Хоменко А. Г. Влияние и профилактика ЭАА у сельских жителей / А. Г. Хоменко, И. Н. Ильина, Т. А. Киреева // Неспец. заболевания легких у работающих на промышленных предприятиях и в с/х. – Л., 1985. – С. 69-73.
223. Хоменко А. Г. Диагностика и лечение фиброзирующих альвеолитов / А. Г. Хоменко, Л. В. Озерова, В. В. Ерохин // Тер. архив. – 1987. – Т. 59, № 3. – С. 71-76.
224. Хоменко А. Г. Клинические проявления экзогенного аллергического альвеолита – болезни табаководов / А. Г. Хоменко, Л. И. Жалолов, Л. В. Дмитриева // Клинич. медицина. – 1989. – № 12. – С. 61-65.
225. Хоменко А. Г. Экзогенный аллергический альвеолит у лиц, занятых в производстве табака / А. Г. Хоменко, З. Жалолов, И. Р. Дорожкова // Сов. медицина. – 1991. – № 3. – С. 66-68.
226. Хоменко А. Г. Моделирование экзогенного аллергического альвеолита деревообработчиков / А. Г. Хоменко, З. В. Дума, В. В. Ерохин // Врач. дело. – 1992. – № 2. – С. 66-68.
227. Хоменко А. Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А. Г. Хоменко, Ст. Мюллер, В. Шиллинг // – М. : Медицина, 1987. – 280 с.

228. Чернушенко Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1981. – 208 с.
229. Чернобривцев П. А. Взаимосвязь метаболизма оксида азота с состоянием перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при экспериментальном гломерулонефрите / П. А. Чернобривцев // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 257.
230. Швайко Л. И. Амбулаторное лечение пациентов с острыми инфекциями нижних дыхательных путей / Л. И. Швайко // Therapia. Український вісник. – 2008. – № 1. – С. 28-33.
231. Щепанський Ф. Й. Роль про- та антиоксидантних процесів у патогенезі алергічного альвеоліту в тканині печінки морських свинок / Ф. Й. Щепанський, М. С. Регеда // Фізіол. журнал. – 2005 – Т. 51, № 6. – С. 46-48.
232. Щепанський Ф. Й. Вплив антиоксиданта альфа-токоферола ацетату на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту / Ф. Й. Щепанський, В. И. Кресюн, В. В. Годован, М. С. Регеда // Досягнення біології та медицини. – 2005. – № 2. – С. 56-58.
233. Щепанський Ф. Й. Порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи у сироватці крові самців при модельному процесі алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантом альфа-токоферолом ацетатом / Ф. Й. Щепанський, В. Й. Кресюн, В. К. Напханюк, М. С. Регеда // Одеський мед. журнал. – 2005. – № 2. – С. 45-47.
234. Щепанський Ф. Й. Вміст Т-лімфоцитів у крові морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт в різні періоди формування захворювання / Ф. Й. Щепанський // Наука і освіта -2007 : Матеріали V міжнарод.наук.-практ. конф. (Дніпропетровськ, 3-15 січня 2007 р.). – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2007. – Т. 4. – С. 62-63.

235. Щепанський Ф. Й. Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові морських свинок хворих на експериментальний алергічний альвеоліт / Ф.Й. Щепанський // Ключові аспекти наукової діяльності – 2007 : Матеріали ІІ міжнарод. наук.-практ. конф. (Дніпропетровськ, 16-31 січня 2007 р.). – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2007. – Т. 4. – С. 36-37.
236. Юдина Л. В. Бронхиальная астма : от международных рекомендаций к реалиям нашей жизни / Л. В. Юдина, Ю. В. Рачко // Новости медицины и фармации в Украине. – 2008. – № 6(238). – С. 6-7.
237. Юдина Л. В. Антибактериальная терапия ХБ/ХОЗЛ : правильно ли мы лечим? / Л.В. Юдина, Ю.В. Рачко // Новости медицины и фармации в мире. – 2007. – № 16(222). – С. 3-4.
238. Ющик Л. В. Ферментативная активность сыворотки крови морских свинок при коррекции модельного процесса БА антиоксидантами альфа-токоферола ацетатом / Л.В. Ющик // Проблемы патологии в эксперим. и клинике. – Львов, 1987. – Т. 9. – С. 46.
239. Яковлева О. А. Ожирение при болезнях органов дыхания и ПОЛ / О. А. Яковлева // Врачеб. дело. – 1990. – № 1. – С. 39-40.
240. Adams D. Molecular transductional mechanisms by which TNF-gamma and other signals regulate macrophage development / D. Adams, T. Hamilton // Immunol. Rev. – 1987. – Vol. 97. – P. 5-27.
241. Adams D.O. The biology of the granulomas / edit. H. L. Jochim. – New York, 1983. – P. 1-9.
242. Ahmed T. Hypoxic pulmonary vasoconstriction role of mast cell degranulation / T. Ahmed, W. Jr. Oliver, B. L. Frank // Amer. Rev. resp. Dis. – 1982. – Vol. 126. – P. 291-297.
243. Bates R. C. Tumor necrosis factor- α stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids / R. C. Bates, A. M. Mercurio // Mol. Biol. Cell. – 2003. – Vol. 14. – P. 1790-1800.

244. Al-Hameed F.M. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. / F.M. Al-Hameed, S. Sharma // *Can Respir J.* – 2004. – № 11. – P. 117-122.

245. Ambrosini V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. / V. Ambrosini, A. Cancellieri, M. Chilosi, M. Zompatori, R. Trisolini, L. Saragoni, V. Poletti // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 821-826.

246. American Thoracic Society/European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002 – 165 – P. 277-304.

247. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000 – Vol. 161 – P. 646-664.

248. Amin R.S. Surfactant protein deficiency in familial interstitial lung disease. / R.S. Amin, S.E. Wert, R.P. Baughman, J.F. Jr. Tomashefski, L.M. Noguee, A.S. Brody, W.M. Hull, J.A. Whitsett // *J Pediatr.* – 2001. – Vol. 139 – P. 85-92.

249. Armanios M.Y. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. / M.Y. Armanios, J.J. Chen, J.D. Cogan, J.K. Alder, R.G. Ingersoll, C. Markin, W.E. Lawson, M. Xie, I. Vulto J.A. III. Phillips, et al. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356 – P. 1317-1326

250. Azuma A. Placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. / A. Azuma, T. Nukiwa, E. Tsuboi, M. Suga, S. Abe, K. Nakata, Y. Taguchi, S. Nagai, H. Itoh, M. Ohi, et al // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 171 – P. 1040-1047.

251. Bauer X. Die exogen-allergische Alveolites als schwer erkennbare krankheit / X. Bauer, C. Vogelmeier // *Med. klin.* – 1988. – Vol.83, №21. – S. 710-715.

252. BauerH. Die allergische Alveolites // *Fortschr. Mediz.* – 1984. – Bd 100. – S. 105-108.

253. Belin L. Sawmill alveolitis in Sweden. *Int. Arch. Allergy appl. / L. Belin // Immunol.* – 1987. – Vol. 82, № 3/4. – P. 440-443.
254. Bergeron A. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibro: suggest an important role for TGF-beta and IL-10 / A. Bergeron, P. Soler, M. Kambouchner // *Eur. Respir. J.* – 2003 – Vol. 22. – P. 69-76.
255. Bergman K. Exogenallergische Alveolitis / K. Bergman, H. Kramer, B. Weisner // *Z. Erkr. Atm.* – 1981. – Bd. 157. – P. 534.
256. Bhatia M. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome / M. Bhatia, S. Moolchala // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 202. – P. 145-156.
257. Bhowmick N.A. Transforming growth factor- β 1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism / N.A. Bhowmick, M. Ghiassi, A. Bakin // *Mol. Biol. Cell.* – 2001. – Vol. 12. – P. 27-36.
258. Bonniaud P. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF- β -mediated pulmonary fibrosis / P. Bonniaud, M. Kolb, T. Gait // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 2099-2108.
259. Burrel R. Exogen Alveolitis / R. Burrel, R. Rylander // *Europ. J. resp. Dis.* – 1981. – Vol. 62. – P. 332-343.
260. Bjoraker J.A. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. / J.A. Bjoraker, J.H. Ryu, M.K. Edwin, J.L. Myers, H.D. Tazelaar, D.R. Schroeder, K.P. Offord // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998 – Vol. 157 – P. 199-203.
261. Blivet S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. / S. Blivet, F. Philit, J.M. Sab, B. Langevin, M. Paret, C. Guerin, D. Robert // *Chest.* – 2001. – Vol. 120 – P. 209-212.
262. Cano A. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression / A. Cano, M. Perez-Moreno, I. Rodrigo // *Nat. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 2. – P. 76-83.
263. Cegla U. Fibrosierende Alveolitis und Zungenfibrose / U. Cegla // *Klinik und Rontgen. Atemwegs-Lungenkr.* – 1988. – Pod. 14, № 4. – S. 168-172.

264. Chilosi M. Aberrant Wnt/ β -catenin pathway activation idiopathic pulmonary fibrosis / M. Chilosi, V. Poletti, A. Zamo // *Am J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162. – P. 1495-1502.
265. Chryssanthopoulos F. Fibrosierende Alveolitis // *J. Asthma.* – 1983. – Vol. 20. – P. 28-296.
266. Churg A. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. / A. Churg, N.L. Muller, C.I. Silva, J.L. Wright // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31 – P. 277-284.
267. Clark M. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis / M. Clark B. Cooper, S. Singh, M. Cooper, A. Carr, R. Hubbard // *Thorax* – 2001. – Vol. 56 – P. 482-486.
268. Cormier Y. Sequential bronchoalveolar lavage in experimental extrinsic allergic alveolitis. The influence of cigarette Smoking / Y. Cormier, L. Gagnon // *Amer. Rev. res. Dis.* – 1988. – Vol.137, № 5. – P. 1104-1109.
269. Costabel V. Allergic alveolitis / V. Costabel // *Therapiewoche.* - 1981. – Bd. 31. – № 5. – P. 688-693
270. Cox A. Extrinsic allergic alveolitis caused by spores of the oyster mushroom *Pleurotus* / A. Cox, H. Rolgering // *Europ. resp. J.* – 1988. – Vol. 1, № 5. – P. 466-468.
271. Crystal R. G. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis / R.G. Crystal, P.B. Bitterman, B. Mossman, Ml. Schwarz // *Ar Respir Cell Mol Biol.* – 2002. – Vol. 166. – P. 236-246.
272. Davies R. Allergic alveolitis / R. Davies // *Schweiz. med. Wschr.* – 1980. – Bd. 110. – S. 1839.
273. Dawson J. K. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests / J.K. Dawson, H.E. Fewins, J. Desmond, M.P. Lynch, D.R. Graham // *Thorax* – 2001. – Vol. 56 – P. 622-627.

274. Dlaye N. Alveolites allergigues extrinsegues une nouvelle circonstance etiologique / N. Dlaye, P. Adam // *Concours med.* – 1980. – Vol. 102, № 47. – S. 7315-7318.
275. Eckert H. Morfologische Untersuchungen bei fibrosierenden. Der Gehalt an Alveolar macrophages und Lymphozyten in Zungenparenchym. In korrelation zur krankheitsdauer / H. Eckert, J. Dvonakovskaja // *I. Erkr. Atm.* – 1988. – Vol. 170, № 2. – S. 167-171.
276. Eogelmark Birgitta. Experimental allergic alveolitis after inhalation of mouldy hay / Eogelmark Birgitta, Rylander Ragnar. // *J. clin. and Lab. Immunol.* – 1989. – Bd.30,N2. – S. 81-85.
277. Flaherty K. R. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. / K. R. Flaherty, W. D. Travis, T. V. Colby, G. B. Toews, E. A. Kazerooni, B. H. Gross, A. Jain, R. L. Strawderman, A. Flint, J.P. Lynch, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164 – P. 1722-1727.
278. Fink J. Allergic alveolitis / J. Fink // *J. Allerg.* – 1984. – Vol.7. – P. 1-9.
279. Fink N. Allergic alveolitis exogenous / N. Fink, V.L. Moore // *Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases.* – New York, 1980. – P. 173-178
280. Forschbach C. Allergischen alveolitis / C. Forschbach // *Internist.* – 1974. – Vol. 15. – P. 377-385.
281. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide radicals / R. Fried // *Biochemie.* - 1975. -Vol.57, №5. - P. 657-660.
282. Fuchs A. Die Vogelhalter lunge - eine Form der exogenen allergischen Alveolitis / A. Fuchs, G. Liebetrau // *Z. klin. Med.* – 1989. – Bd. 44, N 16. – S. 1407-1410.
283. Gaggar A. Biologic markers of mortality in acute lung injury. / A. Gaggar, M.A. Olman // *Clin Chim Acta.* – 2006. – Vol. 372 – P. 24-32.
284. Goldstein A. Fibrosierende Alveolitis / A. Goldstein // *J. Allerg.* – 1978. – Vol. 61. – P. 223-229.

285. Grande M. Transforming growth factor- β 3 and epidermal growth factor synergistically stimulate epithelial to mesenchymal transition (EMT) through a MEK-dependent mechanism in primary cultured pig thyrocytes / M. Grande, A. Franzen, J-O. Karlsson // *J. Cell. Sci.* – 2002. – Vol. 115. – P. 4227-4236.
286. Hashimoto N. Bone marrow derived progenitor cells in pulmonary fibrosis / N. Hashimoto, H. Jin, T. Liu // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113. – P. 243-252.
287. Haskova V. Novy způsob stanovení cirkulujících imunokomplexů v lidských sérech / V. Haskova, J. Kaslík, M. Matejcková // *Cas. Lek. Ces.* – 1977. – T. 116, № 14. – S. 436-437
288. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // *FEBS Lett.* – 1970. – Vol. 11, № 1. – P. 45-48.
289. Holmes T. J. Blind deconvolution of 3D transmitted light brightfield micrographs / T. J. Holmes, N. J. O'Connor // *J. Microsc.* – 2000. – Vol. 200. – P. 114-127.
290. Homma S. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. / S. Homma, S. Sakamoto, M. Kawabata, K. Kishi, E. Tsuboi, N. Motoi, K. Yoshimura // *Intern Med.* – 2005. – Vol. 44 – P. 1144-1150.
291. Hoshikawa Y. Perioperative lung injury: acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and acute interstitial pneumonia after pulmonary resection [in Japanese]. / Y. Hoshikawa, T. Kondo // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* – 2004. – Vol. 105 – P. 757-762.
292. Huslam P. Mast cells atypical lymphocytes, and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. Comparison with other interstitial lung diseases / P. Huslam, A. Dewar, P. Butcher // *Amer. Rev. resp. Dis.* – 1987. – Vol. 135, № 1. – P. 34-37.
293. Huuskonen M. Exogenous Alveolitis / M. Huuskonen, K. Husman // *Brit. j. Indust. Med.* – 1982. – Vol. 41. – P. 77-83.

294. Iwano M. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis / M. Iwano, D. Plieth, T.M. Danoff // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 341-350.
295. Jelke G. Krank durch Fortschritt. Expositconelle Besonderheiten beider exogen-Allergischen Alveolitis / G. Jelke // Allerg. – 1986. – Vol. 9, № 4. – P. 137-147.
296. Kagen D. Allergischen Alveolitis / D. Kagen, E. Steren // J. Allerg. – 1981. – Vol.68. – P. 295-298.
297. Kalluri R. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis / R. Kalluri, E. Neilson // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol.112. – P. 1776-1784.
298. Kang Y. Nkx2.1 transcription factor in lung cells and a transforming growth factor- β 1 heterozygous mouse model of lung carcinogenesis / Y. Kang, H. Hebron, L. Ozbun // Mol Carcinog. – 2004. – Vol.40. – P. 212-231.
299. Kanzow G. Fibrosierende Lungehenerkranlcungen-Proguose und Therapie. / G. Kanzow, H. Magnussen // Med. klin. – 1987. – Vol.82, №24. – S. 877-881.
300. Kelly M. Re-evaluation of fibrogenic cytokines in lung fibrosis / M. Kelly, M. Kolb, P. Bonniaud // Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol. 9. – P. 39-49.
301. Kim D.S. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. / D.S. Kim, H.R. Collard, TE Jr. King // Proc Am Thorac Soc. – 2006. – Vol. 3 – P. 285-292.
302. Kim D.S.Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. / D.S. Kim, J.H. Park, B.K. Park, J.S. Lee, A.G. Nicholson, T. Colby // Eur Respir J. – 2006. – Vol. 27 – P. 143-150.
303. Kim K. Direct evidence for a role of β -catenin/LEF-1 signaling pathway in induction of EMT / K. Kim, Z. Lu, E.D. Hay // Cell. Biol. Int. – 2002. – Vol. 26. – P. 463-476.

304. Kim K.J. Net absorption of IgG via FcRn-mediated transcytosis across rat alveolar epithelial cell monolayers / K.J. Kim, T.E. Fandy, V.H. Lee // *Am J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. L616-L622.
305. Kinder B.W. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. / B.W. Kinder, H.R. Collard, T.E Jr. King // *Chest.* – 2006. – Vol. 130 – P. 302-303.
306. Kissler W. Morphologie der fibrosierenden Alveolitis. - Zungenfibrose. - Atemwegs-zungenkr. – 1988. – Vol. 14. – S. 165-167.
307. Kit Sel, Lee chang Woo, Fink J. // *J. Zab. and din. Med* – 1986. – Vol. 108, № 5. – P. 442-447.
308. Kolmodin-Hedman B. Exogen Allergischen Alveolitis / B. Kolmodin-Hedman, N. Sternberg // *Amer. J. Ind Med.* – 1986. – Vol. 10, N 5. – P. 310.
309. Kondoh Y. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. / Y. Kondoh, H. Taniguchi, T. Yokoi, O. Nishiyama, T. Ohishi, T. Kato, K. Suzuki, R. Suzuki // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 25 – P. 528-533.
310. Kondoh Y. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. / Y. Kondoh, H. Taniguchi, M. Kitaichi, T. Yokoi, T. Johkoh, T. Ohishi, T. Kimura, O. Nishiyama, K. Kato, R.M. du Bois // *Respir Med.* – 2006. – Vol. 100 – P. 1753-1759.
311. Kubo H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. / H. Kubo, K. Nakayama, M. Yanai, T. Suzuki, M. Yamaya, M. Watanabe, H. Sasaki // *Chest.* – 2005. – Vol. 128 – P. 1475-1482.
312. Kumar P. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. / P. Kumar, P. Goldstraw, K. Yamada, A.G. Nicholson, A.U. Wells, D.M. Hansell, R.M. Dubois, G. Ladas // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2003. – Vol. 125 – P. 1321-1327.
313. Kust M. Allergischen Alveolitis / M. Kust, J. Sudow // *Allergologie.* – 1981. – Vol. 4. – S. 16-18.

314. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? / W.E. Lawson, J.E. Loyd // ProcAm Thorac Soc. – 2006. – Vol. 3 – P. 345-349.
315. Li C. Transforming growth factor- β 3 inhibits pulmonary surfactant protein B gene transcription through SMAD3 interactions with NFX2.1 and HNF-3 transcription factors / C. Li, N. Zhu, R.C. Tan // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 383-384.
316. Li Y. Role for integrin-linked kinase in mediating tubular epithelial to mesenchymal transition and renal interstitial fibrogenesis / Y. Li, J. Yang, C. Dai // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 503-516.
317. Lindeman H. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Berlin. – 1982. – S. 1-30.
318. Lindeman H. Zum Verlauf der exogen allergischen / H. Lindeman, J. Bauer // Alergologie. – 1986. – Vol. 9, N 8. – P. 354-356.
319. Martinez F.J. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. / F.J. Martinez, S. Safrin, D. Weycker, K.M. Stanko, W.Z. Bradford, T.E. King, K.R. Flaherty, D.A. Schwartz, P.W. Noble, G. Raghu, et al. // Ann Intern Med. – 2005. – Vol. 142 – P. 963-967.
320. Masszi A. Central role for Rho in TGF- β 1-induced α -smooth muscle actin expression during epithelial-mesenchymal transition / A. Masszi, C. Di Ciano, G. Sirokmany // Am. J. Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. 911-924.
321. Mathys H. Differenzierte Therapie der fibrosierenden Alveolitis / H. Mathys // Dtsch. Arztezt. – 1987. – Vol. 84, N 15. – S. 712-713.
322. Mathys H. Fibrose Alveolitis / H. Mathys // Therapie Wschr. – 1981. – Bd. 30. – S. 675-687.
323. Mehrad B. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. / B. Mehrad, M.D. Burdick, D.A. Zisman, M.P. Keane, J.A. Belperio, R.M. Strieter // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – Vol. 353 – P. 104-108.

324. Meleniewska-Maciszewska A. Przydatność antygenów nieizolowanych z wydalin gołębi do prób serologicznych w rozpoznawaniu alergicznego zapalenia pcherzyków płucnych u hodowców gołębi / A. Meleniewska-Maciszewska // *Pneumonol.* – 1980. – Vol. 49, № 9. – S. 609-617.

325. Milanowski J. Próba indentyfikacji czynnika przyczynowego alveolitis allergica w wybranej grupie chorych, przy zastosowaniu metod mikrobiologicznych i immunologicznych / J. Milanowski // *Pneumonol.* – 1988. – Vol. 56, № 3. – S. 100-105.

326. Minarik L. Allergice alveolitis / L. Minarik // *Pthiseol. Cech.* – 1984. – Vol. 44. – P. 184-194.

327. Minarik L. Novšie pohľady na patogenezu exogených alergických alveolitíso ich aplikácia na naše prípady z obdobia rokov 1975-1984 / L. Minarik, V. Votrubová, V. Pkorná // *Stud. Pucnumol. Pttiseol. cech.* – 1987. – Vol. 47, № 10. – P. 643-650.

328. Molina C. Fibrose Alveolitis / C. Molina // *Schweiz. med. wschr.* – 1982. – Bd. 112. – S. 192-203.

329. Molina C. Je poumon des éleveurs d'oiseaux / C. Molina, D. Caillad // *Rev. prat.* – 1987. – № 12, – P. 49-50.

330. Moore B.B. CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury. / B.B. Moore, J.E. Kolodnick, V.J. Thannickal, K. Cooke, T.A. Moore, C. Hogaboam, C.A. Wilke, G.B. Toews // *Am J Pathol.* – 2005. – Vol. 166 – P. 675-684.

331. Moore B.B. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis. / B.B. Moore, L. Murray, A. Das, C.A. Wilke, A.B. Herrygers, G.B. Toews // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2006. – Vol. 35 – P. 175-181.

332. Mukae H. Raised plasma concentrations of alpha-defensins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. / H. Mukae, H. Liboshi, M. Nakazato, T. Hiratsuka, M. Tokojima, K. Abe, J. Ashitani, J. Kadota, S. Matsukura, S. Kohno // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57 – P. 623-628.

333. Muller S. Sensibilisierung und Erkrankung durch Inhalation von kanarienvogel-antigenen kanarienvogel-halterlunge / S. Muller, H. Theise, N. Muller, G. Liebetrau // *Allergologie*. – 1987. – Vol. 10, № 7. – S. 247-251.

334. Nagase H. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. / H. Nagase, R. Visse, G. Murphy // *Cardiovasc Res*. – 2006. – Vol. 69 – P. 562-573.

335. Nicholson A. G. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. / A.G. Nicholson, T.V. Colby, R.M. Dubois, D.M. Hansell, A. U. Wells // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 162 – P. 2213-2217.

336. Nihlberg K. Tissue fibrocytes in patients with mild asthma: a possible link to thickness of reticular basement membrane? / K. Nihlberg, K. Larsen, A. Hultgardh-Nilsson, A. Malmstrom, L. Bjermer, G. Westergren-Thorsson // *Respir Res*. – 2006. – № 7 – P. 50.

337. Okamoto T. Clinical analysis of the acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [in Japanese]. / T. Okamoto, H. Ichiyasu, K. Ichikado, H. Muranaka, K. Sato, S. Okamoto, K. Lyonaga, M. Suga, H. Kohrogi // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. – 2006. – Vol. 44 – P. 359-367.

338. Pantin C. Measures of the inflammatory response in cryptogenic fibrosing alveolitis / C. Pantin, R. Valind, M. Smedtman // *Amer. Rev. resp. Dis*. – 1988. – Vol. 138, № 5. – P. 1234-1241.

339. Parambil J. G. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. / J. G. Parambil, J. L. Myers, J. H. Ryu // *Chest*. – 2005. – Vol. 128 – P. 3310-3315.

340. Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights in its pathogenesis / A. Pardo, M. Seiman // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. – 2002. – Vol. 34. – P. 1534-1538.

341. Pittet J.F. TGF- β 3 is a critical mediator of acute lung injury / J.F. Pittet, M. Griffiths, T. Geiser // *J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 1537-1544.
342. Popp W. Immunozytologische und immunohistochemische Nachweismethoden bei der exogenen allergischen Alveolitis / W. Popp, O. Braun // *Prax. klin. Pneumol.* – 1988. – Bd. 42, № 7. – S. 549-550.
343. Raghu G. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / G. Raghu, K.K. Brown, W.Z. Bradford // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 125-133.
344. Raghu G. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. / G. Raghu, T.D. Freudenberger, S. Yang, J.R. Curtis, C. Spada, J. Hayes, J.K. Sillery, C.E. Pope, C.A. Pellegrini // *Eur Respir J.* – 2006. – Vol. 27 – P. 136-142.
345. Rergusson R. Fibrosierende Alveolitis / R. Rergusson // *Thorax.* – 1984. – Vol.39. – P.2 94-298.
346. Raghu G. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis a case series. / G. Raghu, S.T. Yang, C. Spada, J. Hayes, C.A. Pellegrini // *Chest.* – 2006. – Vol. 129 – P. 794-800.
347. Rice A.J. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias: an autopsy study / A.J. Rice, A.U. Wells, D. Bouros, R.M. du Bois, D.M. Hansell, V. Polychronopoulos, D. Vassilakis, J.R. Kerr, T.W. Evans, A.G. Nicholson // *Am J Clin Pathol.* – 2003. – Vol. 119 – P. 709-714.
348. Rishman A. Exogenen Allergischen Alveolitis / A. Rishman // *Pulmonari diseases and disorders.* – New York, 1980. – Vol. 1. – P. 2.
349. Rogedux Y. Remont De Sloovere L. Alveolite allergique extrinseque chez. Les endiviers / Rogedux Y. // *Zarkc. Med.* – 1986. – Vol. 6, № 7. – P. 335-337.
350. Sakamoto S. Fatal acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia initially in the right lung after surgery lobectomy for left lung cancer [in Japanese]. / S. Sakamoto, S. Homma, M. Kawabata, T.

Kono, K. Seki, K. Nakata, K. Yoshimura // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* – 2004. – Vol. 42 – P. 760-766.

351. Salvaggio J. Recent advances in pathogenesis of allergic alveolitis / J. Salvaggio // *Clin. and Exp. Allerg.* – 1981. – Vol. 20, № 2. – P. 137-144.

352. Saydain G. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. / G. Saydain, A. Islam, B. Afessa, J.H. Ryu, J.P. Scott, S.G. Peters // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166 – P. 839-842.

353. Schmidt M. Proteasen-übergewicht und Funktionsverschlechterung / M. Schmidt // *Klin. Pneumol.* – 1988. – Vol. 42, № 3. – P. 86-88.

354. Schramek H. Loss of active MEK1-ERK1/2 restores epithelial phenotype and morphogenesis in transdifferentiated MDCK cells / H. Schramek, E. Feifel, I. Marschitz // *Am. J. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. 652-661.

355. Schwartz DA. The importance of gene-environment interactions and exposure assessment in understanding human diseases. / D.A. Schwartz // *J Expo Sci Environ Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16 – P. 474-476.

356. Selman M. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis / M. Selman, A. Pardo // *Am J. Respir Cell Mol E.* – 2003. – Vol. 29. – P. S93-S96

357. Selman Moises. Effect of lung T lymphocytes of fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis and extrinsic allergic alveolitis / Selman Moises // *Thorax.* – 1990. – Vol. 45, № 6. – P. 451- 455.

358. Semenzato G. Current conception bronchoalveolar lavage cells in extrinsic allergic alveolitis / G. Semenzato // *Respiration.* – 1988. – Vol.54, № 1. – P. 59-65.

359. Sexton D.W. Human alveolar epithelial cells engulf apoptotic eosinophils by means of integrin- and phosphatidyl-serine receptor-dependent mechanisms: a process upregulated by dexamethasone / D.W. Sexton, M.G. Blaylock, G.M. Walsh // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2001. – Vol.108. – P. 962-969.

360. Socal-cllinguy A. Exogenen Allergischen Alveolitis / Socal-cllinguy A. // *Amer. Rev. resp. Dis.* – 1982. – Vol. 126. – P. 464-467.

361. Standinger H., Siew V. Die akute Alveolitis / H. Standinger, V. Siew // *Tagliche prax.* – 1988. – Vol. 29, № 2.-S. 223-235.
362. Steinfeld C. Alveolitis associated with S sulphamethoxypyridazine / C. Steinfeld, J. Wiggins // *Thorax.* – 1989. – Vol. 44, № 1. - P. 310.
363. Sweet M.P. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. / M.P. Sweet, M.G. Patti, L.E. Leard, J.A. Golden, S.R. Hays, C. Hoopes, P.R. Theodore // *J Thome Cardiovasc Surg.* – 2007. – Vol. 133 – P. 1078-1084.
364. Tajima S. The increase in serum soluble ST2 protein upon acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. / S. Tajima, K. Oshikawa, S. Tominaga, Y. Sugiyama // *Chest.* – 2003. – Vol. 124 – P. 1206-1214.
365. Tiitto L. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. / L. Tiitto, R. Bloigu, U. Heiskanen, P. Paakko, V.L. Kinnula, R. Kaarteenaho-Wiik // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61 – P. 1091-1095.
366. Travis W.D. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W.D. Travis, T.Jr. King, E.D. Bateman // *Am J. Resp Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 265. – P. 277-304.
367. Tsakiri K. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. / K. Tsakiri, J. Cronkhite, P. Kuan, C. Xing, G. Raghu, J. Weissler, R. Rosenblatt, J. Shay, C. Garcia // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2007. – Vol. 104 – P. 7552-7557.
368. Utz J.P. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. / J.P. Utz, J.H. Ryu, W.W. Douglas, T.E. Hartman, H.D. Tazelaar, J.L. Myers, M.S. Allen, D.R. Schroeder // *Eur Respir J.* – 2001. – Vol. 17 – P. 175-179.
369. Vanderstappen M. Gallium-67 scanning in the staging of cryptogenic fibrosing alveolitis and hypersensitivity pneumonitis / M. Vanderstappen, J. Mornex // *Europ. resp. J.* – 1988. – Vol. 1, № 6. – P. 517-522.

370. Ware L.B. The acute respiratory distress syndrome / L.B. Ware, M.A. Matthay // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1334-1349.
371. Warren P. Extrinsic allergic alveolitis / P. Warren // *Med. Int.* - 1987. - Vol. 2, № 37. – P. 1547-1550.
372. Wattré P. Allergic alveolitis exogenous / P. Wattré, D. Duriez, A. Dewilde // *Sem. hop. Paris.* – 1986. – Vol. 62, № 42. – P. 3381-3386.
373. Widera A. Transcytosis of GCSF-transferrin across rat alveolar epithelial cell monolayers / A. Widera, K.J. Kim, E.D. Crandall, W.C. Shen // *Pharm. Res.* – 2003. – Vol. 20. – P.1231-1238.
374. Wimander K. Recognition of allergic alveolitis in the trimming department of Smedisk / K. Wimander, L. Belin // *Europ. J. Dis.* – 1980. – Vol. 61. – P. 163-168.
375. Xu Y.D. Chronic release of active TGF- β 1 by the alveolar epithelial cell (AEC) line, L-2 results in connective tissue (CT) synthesis and conversion of L-2 cells to a fibroblast-like phenotype / Y.D. Xu, J. Hua, R. O'Connor, N. Khalil // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2003. – Vol. 67. – P. 572.
376. Xu Y.D. Release biologically active TGF- β 1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis / Y.D. Xu, J. Hua, A. Mui // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. L527-L539.
377. Yu L. TGF- β 1 receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF- β 1 responses / L. Yu, M.C. Hebert, Y.E. Zhang // *EMBO J.* – 2002. – Vol.21. – P. 3749-3759.
378. Yuksel M. Acute exacerbation of interstitial fibrosis after pulmonary resection. / M. Yuksel, M.O. Ozyurtkan, K. Bostanci, R. Ahiskali, N. Kodalli // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – Vol. 82 – P. 336-338.
379. Zeisberg M. BMP-7 counteracts TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury / M. Zeisberg, J. Hanai, H. Sugimoto // *Nat. Med.* – 2003. – Vol.9. – P. 964-968.

ДОДАТКИ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член. кор. АМНУ, проф. М.Р. Гжегоцький

«17» X 2007 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Зміни функціонального стану
окисидантної та антиоксидантної системи в нирковій тканині мурчаків за
умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція
антиоксидантним тіотріазоліном.

Установа-розробник: Львівський національний медичний університет ім.
Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.

Зроблювачі: Оріся Анатоліївна Ковалишин, Михайло Степанович Регада.

Джерело інформації: Ковалишин О.А. Патофізіологічні механізми зрушень
окисидантної і антиоксидантної системи в легеневій, нирковій та
підниркових тканинах в ранні періоди розвитку експериментального
алергічного альвеоліту та їх корекція // Медична гідрологія та реабілітація. –
Львів, 2007. – Т.5, № 1. – С. 32-34.

Базова установа, яка проводить впровадження: Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького, кафедра фармакології.

Термін впровадження: листопад 2007 р.

Форма впровадження: В навчальний процес кафедри - лекційний курс та
практичні заняття при розгляді теми "Антиоксиданти".

Зауваження та пропозиції: Немає.

Відповідальний за впровадження: доктор медичних наук,
професор кафедри фармакології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького

О. Р. Піняжко

100
162

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з навчальної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член.кор. АМНУ, проф. М.Р. Гжегоцький

20 02 2008р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної системи в нирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантним тіотриазоліном.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Оріся Анастасія Ковалишин, Михайло Степанович Регада.
3. **Джерело інформації:** Ковалишин О.А. Патофізіологічні механізми зрушень прооксидантної і антиоксидантної системи в легеневій, нирковій та надниркових тканинах в ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція // Медична гідрологія та реабілітація. – Трускавець, 2007. – Т.5, № 1. – С. 32-34.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної імунології та алергології.
5. **Термін впровадження:** лютий 2008р.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми „Алергічні захворювання легень”.
7. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:
доктор медичних наук,
професор кафедри клінічної імунології
та алергології Львівського національного
медичного університету ім. Данила Галицького



В.В.Чоп'як

764

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор
Одеського державного
медичного університету
академік АМН України В.М. Запорожан



05 2008 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної системи в нирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантним стріазоліном.

Установа-розробник: Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.

Вироблювачі: Оріся Анатоліївна Ковалишин, Михайло Степанович Регада.

Джерело інформації: Ковалишин О.А. Патофізіологічні механізми зрушень прооксидантної і антиоксидантної системи в легеневій, нирковій та надниркових тканинах в ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція //Медична гідрологія та реабілітація. – Трускавець, 2007. - Т.5, № 1. – С. 1-34.

Базова установа, яка проводить впровадження: Одеський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології.

Термін впровадження: березень 2008 р.

Форма впровадження: В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми "Вітаміни", "Антиоксиданти".

Зауваження та пропозиції: Немає.

Відповідальний за впровадження: доктор медичних наук,
професор, член кор. АМНУ зав. кафедри загальної
і клінічної фармакології Одеського державного
медичного університету

В.Й. Кресюн



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з навчальної роботи
Львівського медичного інституту
к.пед.н. О.М.Гуменюк

[Handwritten signature]

„11” 03 2008р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

8. **Пропозиція для впровадження:** Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної системи в нирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантним тіотріазоліном.
9. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.
Розроблювачі: Оріся Анатоліївна Ковалишин, Михайло Степанович Регеда.
10. **Джерело інформації:** Ковалишин О.А. Патофізіологічні механізми зрушень прооксидантної і антиоксидантної системи в легеневій, нирковій та надниркових тканинах в ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція // Медична гідрологія та реабілітація. – Трускавець, 2007. – Т.5, № 1. – С. 32-34.
11. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський медичний інститут, кафедра анатомії, фізіології та патології.
12. **Термін впровадження:** березень 2008р.
13. **Форма впровадження:** В навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми „Алергія”.
14. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії, фізіології та патології
кандидат біологічних наук

[Handwritten signature]

Т.В.Король

167

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
професор. І.Р. Мисула



2007 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Зміни функціонального стану прооксидантної та антиоксидантної системи в нирковій тканині мурчаків за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція антиоксидантним тіотріазоліном.

Установа-розробник: Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра патологічної фізіології.

Розроблювачі: Оріся Анастасія Ковалишин, Михайло Степанович Регада.

Джерело інформації: Ковалишин О.А. Патологічні механізми зрушень прооксидантної і антиоксидантної системи в легеневій, нирковій та адниркових тканинах в ранні періоди розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція // Медична гідрологія та реабілітація. – Луцьк, 2007. - Т.5, № 1. – С. 32-34.

Базова установа, яка проводить впровадження: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології.

Термін впровадження: грудень 2007 р.

Форма впровадження: В навчальний процес кафедри - лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми "Алергія".

Зауваження та пропозиції: Немає.

Відповідальний за впровадження: доктор медичних наук,
професор кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського

М. Р. Хара